

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
SERVİS ŐEFLİĐİ**

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA HASTANE ENFEKSİYON
SÜRVEYANSI, PROGNOSTİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ VE ÇEŞİTLİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
FEBRİL NÖTROPENİDEKİ ÖNEMLİLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Mehmet ÇOBAN
J. TBP. YZB.**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**İSTANBUL
2009**

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
SERVİS ŐEFLİĐİ**

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA HASTANE ENFEKSİYON
SÜRVEYANSI, PROGNOSTİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ VE ÇEŞİTLİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
FEBRİL NÖTROPENİDEKİ ÖNEMLİLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mehmet ÇOBAN

J. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıőtır.

TEZ DANIŞMANI
Oral ÖNCÜL
Doç. Tbp. Alb.

**İSTANBUL
2009**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na :

“Febril nótropenik hastalarda hastane enfeksiyon sörveyansı, prognostik risk faktörlerinin belirlenmesi ve çeşitli inflamasyon belirteçlerinin febril nótropenideki önemliliklerinin araştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez danışmanı : Doç. Tbp. Alb. Oral ÖNCÜL

Üye : Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Levent GÖRENEK

Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Can Polat EYİGÜN

Üye : Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Tunçer HAZNEDAROĞLU.....

Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. İsmail GÖÇMEN

Üye : Doç. Tbp. Alb. Oral ÖNCÜL

Yedek Üye : Prof. Tbp. Alb. A. Bülent BEŞİRBELLİOĞLU

Yedek Üye : Doç. Dr. Hv. Vet. Tbp. Alb. Mustafa ÖZYURT

ONAY :

J. Tbp. Yzb. Mehmet ÇOBAN'ın 12 Ekim 2009 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Şaban ÇAVUŞLU, Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Levent GÖRENEK, Doç. Tbp. Alb. Oral ÖNCÜL, Doç. Hv. Tbp. Yb. Vedat TURHAN ve Yrd. Doç. J. Tbp. Bnb. Ali ACAR'a minnet ve saygılarımı arz ederim.

Laboratuvar uygulamalarında bilgi ve deneyimleri ile tarafıma gösterdikleri sonsuz hoşgörü, özveri ve yardımlarından dolayı Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Tunçer HAZNEDAROĞLU, Doç. Dr. Vet. Kd. Alb. Mustafa ÖZYURT, Doç. Tbp. Alb. Orhan BAYLAN, Yrd. Doç. Tbp. Yzb. Uğur DEMİRPEK ve Biyolog Tülinay BOZBIYIK'a şükranlarımı sunarım.

Beş yıllık uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince her zaman desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nin tüm hemşire ve personeline tüm kalbimle teşekkür ederim.

Sonsuz sabır ve manevi destekleri için hayat arkadaşıma ve kızlarıma varlıklarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet ÇOBAN
J. Tbp. Yzb.
İstanbul 2009

ÖZET

Febril Nötropenik Hastalarda Hastane Enfeksiyon Sürveyansı, Prognostik Risk Faktörlerinin Belirlenmesi Ve Çeşitli İnflamasyon Belirteçlerinin Febril Nötropenideki Önemliliklerinin Araştırılması

Kanser tedavisinde çok ilaçlı kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve daha yüksek dozların kullanılması tedavi başarısını arttırmaktadır. Bununla birlikte ortaya çıkan immünoşüpresyon ve özellikle nötropeni bu hastaları daha ağır enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Bu çalışmada hastanemizde takip edilen febril nötropenik hastaların epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak, febril nötropenik hastalardaki prognostik risk faktörlerini tespit etmek ve C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) ve prokalsitoninin (PCT) febril nötropenideki önemliliklerini belirlemek hedeflenmiştir. Bu çalışma 01 Ocak 2007-31 Aralık 2008 tarihleri arasında Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda prospektif olarak yürütülmüştür. Hastaların izlemi aktif sürveyans yöntemi ile yapılmıştır. Çalışma süresince 43 hastada gelişen 122 nötropeni atağı izlenmiştir. Atakların 99'u (%81,1) febril, 23'ü (%18,9) afebril atak olarak gelişmiştir. En sık primer tanı akut myelositik lösemi (AML) (%41,8) olup, ortalama nötropeni süresi febril ataklarda $15,41 \pm 9,75$ gün, afebril ataklarda $7,00 \pm 4,58$ gün olarak saptanmıştır ($p=0,001$). En sık mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon bakteriyemi (%89,6) iken en sık klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon mukozit (%50) idi. Gram pozitif bakteriler (%59,4) kan kültürlerinden en sık izole edilen organizmalardı ve bunları gram negatif bakteriler izlemekteydi. Nötropeni süresinin >10 gün olması (OR: 6,439, CI%95 1,537-26,724) ve santral kateter kullanımı (OR: 5,494, CI%95 1,027-29,394) febril nötropeni gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Febril atakların %8,1'i, afebril atakların ise %8,7'si fatal seyretti. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon varlığını göstermede IL-6 ve PCT, mortalite açısından ise PCT önemli parametrelerdi.

Anahtar kelimeler : Febril nötropeni, hematolojik malignite, enfeksiyon, inflamatuvar belirteçler

Yazar adı : J. Tbp. Yzb. Mehmet ÇOBAN

Danışman : Doç. Tbp. Alb. Oral ÖNCÜL

SUMMARY

Infection Surveillance, Defining Prognostic Risk Factors and Investigation Importance of Inflammation Markers in Patients with Febrile Neutropenia

Development of multi-drug chemotherapy protocols and usage of those at the higher dosages in cancer treatment increase cure achievement. Nevertheless immunosuppression and especially neutropenia make patients vulnerable to severe infections. This study was planned to exhibit epidemiological characteristics and to define prognostic risk factors of patients with febrile neutropenia and to investigate importance of C-reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and procalcitonin (PCT) in patients with febrile neutropenia. The prospective study was carried out between January 01, 2007 and December 31, 2008 on hospitalized patients with hematological malignancy and neutropenia to Hematology ward of our hospital. The patients were observed with active surveillance. 122 episodes, 99 (%81,1) of whom were febrile and 23 (%18,9) of whom were afebrile neutropenic, in 43 patients were evaluated during the study. Acute myelocytic leukemia (AML) (%41,8) was the most frequent primary diagnosis. Mean neutropenia durations were 15,41 $\pm$ 9,75 days in febrile episodes and 7,00 $\pm$ 4,58 days in afebrile episodes ($p=0,001$). While bacteremia (%89,6) was the most frequent microbiologically documented infection, mucositis (%50) was the most frequent clinically documented infection. Gram positive organisms were most common (%59,4) pathogens isolated from blood cultures, followed by gram negatives. >10 days neutropenia duration (OR: 0,156, CI%95 0,037-0,651) and central venous device (OR: 0,182, CI%95 0,034-0,974) were independent risk factors for febrile neutropenia. %8,1 of febrile and %8,7 of afebrile episodes were fatal. In febrile neutropenic patients IL-6 and PCT are important parameters pertaining to infection, only PCT was related to mortality.

Keywords : Febrile neutropenia, hematologic malignancy, infection, inflammatory markers

Author : J. Tbp. Yzb. Mehmet ÇOBAN

Counselor : Doç. Tbp. Alb. Oral ÖNCÜL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.1.1. Ateş	3
2.1.2. Nötropeni	3
2.1.3. Enfeksiyon kategorileri	4
2.1.4. Nötropenik ateşli hastada risk değerlendirmesi	4
2.2. Febril Nötropenik Hastada Tanı Yöntemleri	6
2.3. Ampirik Antibakteriyel Tedavi	9
2.3.1. Tek ilaçla tedavi (monoterapi)	13
2.3.2. İkili kombinasyon tedavisi	13
2.3.3. Glikopeptidli kombinasyonlar	14
2.4. Tedavi Modifikasyonları	14
2.5. Antibiyotik Tedavisinin Süresi	15
2.6. Ampirik Antifungal Tedavi	16
2.7. Antiviral İlaç Kullanımı	18
2.8. Febril nötropenik hasta ve inflamatuvar yanıt	18
2.8.1. C-Reaktif Protein	18
2.8.2. Proinflamatuvar Sitokinler	19
2.8.3. Prokalsitonin	20

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olgu seçimi	22
3.2. Hastaların izlemi	22
3.3. Örneklerin alınması	25
3.4. C-Reaktif protein, proinflamatuvar sitokinler ve prokalsitonin ölçümü	26
3.5. İstatistiksel hesaplamalar	28
4. BULGULAR	30
4.1. Febril nötropenik ataklar	33
4.2. Enfeksiyon türleri	35
4.3. C-Reaktif protein, proinflamatuvar sitokinler ve prokalsitonin	45
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	62
6.1. Sonuçlar	62
6.2. Öneriler	63
7. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
CRP	: C-reaktif protein
IL-1 β	: İnterlökin-1-beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-10	: İnterlökin-10
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
PCT	: Prokalsitonin
ROC	: Receiver Operating Characteristics
AUC	: Area under the curve
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRKNS	: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok
MSKNS	: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok
SAA	: Serum amiloid A
PPV	: Pozitif prediktif değer
NPV	: Negatif prediktif değer

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavi algoritması	9
Şekil 2.2. Tedavi modifikasyon algoritması	15
Şekil 2.3. Ampirik tedavi süreleri algoritması	16
Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması	28
Şekil 4.1. Hastaların dekadlara göre dağılımı	30
Şekil 4.2. Dekadlara göre atak sayıları	32
Şekil 4.3. Atakların MASCC skoruna göre risk dağılımı	34
Şekil 4.4. Ataklardaki enfeksiyonların dağılımı	35
Şekil 4.5. Enfeksiyon türlerine göre IL-6 değerlerinin dağılımı	46
Şekil 4.6. Enfeksiyon türlerine göre PCT değerlerinin dağılımı	47
Şekil 4.7. ROC eğrilerinin karşılaştırılması (0. gün)	48
Şekil 4.8. ROC eğrilerinin karşılaştırılması (3. gün)	49

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Ateşle başvuru esnasında düşük riskli nötropenik ateş skorlama sistemi (MASCC kriterleri)	5
Tablo 2.2. Nötropenik hastalardaki febril atakların bakteriyel nedenleri	10
Tablo 3.1. Hasta takip formu	23
Tablo 4.1. Olguların nötropenik atak özellikleri	31
Tablo 4.2. Cinsiyete ve tanılara göre nötropenik atakların dağılımı	32
Tablo 4.3. Febril ve afebril nötropenik atakların karşılaştırılması	33
Tablo 4.4. Olguların febril nötropenik ataklarının sayısal dağılımı	33
Tablo 4.5. Atakların MASCC skor dağılımı	34
Tablo 4.6. Enfeksiyon gruplarının özellikleri	36
Tablo 4.7. Ortalama ateşli gün süresi açısından enfeksiyon grupları	37
Tablo 4.8. Enfeksiyon türleri ve risk faktörleri	37
Tablo 4.9. Geçirilen ortalama atak sayısı ve enfeksiyon grupları	38
Tablo 4.10. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar	39
Tablo 4.11. Diğer kültürlerde üreyen mikroorganizmalar	39
Tablo 4.12. Febril nötropenik ataklardaki ampirik antibiyoterapi	39
Tablo 4.13. Febril nötropeni gelişimi için risk faktörleri	42
Tablo 4.14. Febril nötropenik ataklarda mortalite ile ilişkili risk faktörleri	43
Tablo 4.15. Mortalite gelişen febril nötropenik hastaların özellikleri	44
Tablo 4.16. Bakteriyemi varlığına göre AUC'lerin karşılaştırılması (0.gün)	48
Tablo 4.17. Bakteriyemi varlığına göre AUC'lerin karşılaştırılması (3.gün)	48
Tablo 4.18. CRP, proinflatuar sitokinler ve PCT'inin 0 ve 3. gündeki değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 4.19. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bakteriyemi oranları	56

1. GİRİŞ

Son yıllarda kanser tedavisinde çok ilaçlı kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve daha yüksek dozların kullanılması bir yandan tedavi başarısını arttırmakta, diğer yandan ortaya çıkan immünosüpresyon ve özellikle nötropeni, hastaları ağır enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Nötropeni kanser kemoterapisinin en ciddi hematolojik toksisitesidir (1). Nötrofil sayısı ve enfeksiyon riski arasındaki ilişki 30 yıldan fazla bir süredir bilinmektedir (2). Nötrofil sayısı $500 /\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde enfeksiyon riski belirgin olarak artmakta, bu sayı $0-100 /\text{mm}^3$ arasında olduğunda ise enfeksiyon ve bakteriyemi kaçınılmaz hale gelmektedir (3,4). Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar en sık gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve ciltten kaynaklanmaktadır (3,5). Enfeksiyon etkeni olarak gram negatif bakterilerle sık karşılaşılır. Ancak son yıllarda gram pozitif bakterilerin daha sık olduğu ve mantarların nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının bir sonucu olarak primer ve sekonder enfeksiyon kaynağı olarak etken olabildikleri bildirilmektedir (3). Yapılan çalışmalar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranlarının % 30-50 arasında olduğunu ortaya koymaktadır (6-9). Nötropenik hastalarda altta yatan malign hastalık, yoğun kemoterapi uygulamaları ve konağa ait bazı risk faktörlerinden dolayı enfeksiyon sıklığı ve ciddiyeti artış gösterir (10).

Profilaktik ve ampirik antimikrobiyal tedavinin sunduğu avantajlara rağmen, tanımlanmamış veya efektif olarak tedavi edilmemiş enfeksiyonlar nötropenili hastalarda ölümün yaygın sebebidir (4). Bu nedenle başta lösemi olmak üzere maligniteli hastalarda tedavi ile ilişkili mortalitenin neredeyse % 75'inin sebebini nötropeni sırasında gelişen enfeksiyonlar oluşturmaktadır (11).

Febril nötropenik hastaların izlendiği merkezlerde ampirik tedavinin doğru yönlendirilmesini sağlayacak sürveyans verilerine ihtiyaç vardır. Febril nötropenik hastalardaki sürveyans verilerinin etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarını içermesi etkin ampirik tedavi protokollerinin oluşturulmasında önemli rol oynar.

Nötropenik enfeksiyonların klinik ve radyolojik bulguları çoğu kez tanı koymak için yetersiz olduğundan potansiyel olarak hayatı tehdit eden enfeksiyonların tanısında geç kalınabilir (12). Bu yüzden febril nötropenik hastalarda acil ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi standart bir strateji halini almıştır. Bununla birlikte bu strateji hastaların önemli bir kısmında bazen de gereksiz antibiyotik tedavisine neden olabilir. Bu nedenle nötropenik ateşin sebebi olarak viral olmayan enfeksiyonları güvenilir olarak tanımlayabilen parametrelere ihtiyaç vardır. Akut faz reaktanları veya sitokinler gibi enfeksiyonların indüklediği medyatörlerin serum ve plazma konsantrasyonlarının mikrobiyal patojenlerin varlığını yansıttığı düşünülmektedir (13). Bu medyatörlerin analizi enfeksiyonun erken tanısını destekleyebilir.

Bu çalışma hastanemizde febril nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonlardan hangi mikroorganizmaların daha sık sorumlu olduğunu; bu mikroorganizmaların antibiyotik direnç durumunu; nedeni açıklanamayan ateş, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranlarını; bu hastalarda gelişen enfeksiyonlarda ortalama yatış süresini; invaziv alet kullanım oranlarını ve bunlarla ilişkili enfeksiyon sayısı; mortalite gibi parametrelerde hastanemizin verilerini belirlemek, bununla birlikte bu hastalarda nötropeni derinliği ve süresi dışında enfeksiyon gelişimine etkili başka risk faktörlerinin neler olduğu, inflamasyon parametrelerinden C-reaktif protein (CRP), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve prokalsitoninin (PCT) febril nötropenin seyri, enfeksiyon gelişimi ve mortalite için belirteç olup olamayacağını araştırmak üzere prospektif olarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nötropeni düzeyi hastalarda enfeksiyonların ortaya çıkışını belirleyen önemli bir faktördür. Ateş ortaya çıkan nötropenik hastaların en azından yarısında tam olarak yerleşmiş veya okült bir enfeksiyon, nötrofil sayısı $< 100 /\text{mm}^3$ olan hastaların en az % 20'sinde bakteriyemi mevcuttur (3). Enfeksiyonun primer anatomik bölgesi sıklıkla kanser kemoterapisinin indüklediği mukozal hasarın fırsatçı organizmaların invazyonuna olanak sağladığı gastrointestinal sistemdir. Benzer olarak vasküler araç yerleştirilmesi gibi cilt bütünlüğünü bozan invaziv prosedürler de sıklıkla enfeksiyöz organizmalar için giriş yolu sağlar (3).

2.1. Tanımlar

2.1.1. Ateş

Çevresel nedenlerin etkili olmadığı şartlarda oral veya aksiller tek sefer $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve üstü sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanır. Bununla birlikte bir saat süre ile $38.0\text{-}38.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü de febril bir tablonun göstergesidir (3,6,14).

2.1.2. Nötropeni

Nötrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte nötropenin şiddeti ve süresi enfeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir (3,6,14).

Nötropeni; nötrofil düzeyi $500 /\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi $500\text{-}1000 /\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500 /\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanır (3,14). Ayrıca nötropenik hastada derin nötropeni (nötrofil düzeyi $<100 /\text{mm}^3$), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin >10 gün olması enfeksiyon gelişimi olasılığını belirgin olarak arttıran faktörler arasındadır (3,14).

Buna rağmen geldiğinde genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi

başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir. Hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayısı doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önem kazanır (14).

2.1.3. Enfeksiyon kategorileri

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (3,6,14).

Nedeni açıklanamayan ateş (FUO) : Enfeksiyon açısından gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar bulguları taşımayan izole ateş olarak tanımlanır.

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon : Klinik olarak belirlenmiş olmasına karşın mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyonlardır (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon : Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odaktan mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlardır.

2.1.4. Nötropenik ateşli hastada risk değerlendirmesi

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Son yıllarda hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve verilme yolu açısından farklı yaklaşımlara olanak verecek şekilde bu hastaları düşük ve yüksek riskli gruplara ayırma eğilimi ağırlık kazanmıştır (14).

“The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)” kriterlerine göre skoru ≥ 21 olması düşük riskli hastaları tanımlar. Bu değerin altında bir skora sahip hastalar ise yüksek riskli olarak gruplanır (15). MASCC risk skoru düşük ve yüksek riskli hasta gruplarını % 98.3 pozitif prediktif değer, % 95 sensitivite ve % 95 spesifite ile risk değerleri açısından oldukça doğru olarak tanımlamaktadır (15). MASCC skoru Tablo 2.1'deki

kriterlere göre hasta febril atak geliştirdiğinde hesaplanır. Maksimum skor 26'dır. MASCC skoru nştrofil sayısı 500 /mm³'řn altında olmak koşulu ile nştropeni derinliği ve sşresinden bağımsızdır (16).

Tablo 2.1. Ateşle başvuru esnasında dşşşk riskli nştropenik ateş skorumlama sistemi (MASCC kriterleri)

şzelik	Skor
Febril nştropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
• Asemptomatik	5
• Hafif semptom	5
• Orta derecede semptom	3
• Ağır derecede semptom veya şlşmcşl	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tşmşrlş olmasđ veya hematoloğik hastalığı olup şnceden fungal enfeksiyon geğirmemiş olmasđ	4
şntravenşz sıvđ gerektiren dehidratasyon olmamasđ	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60**	2

*Sadece birini seğiniz.

**16 yaş ve altđ için geçerli değildir.

Dşşşk riskli febril nştropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa sşreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem şnerilir. Ayaktan oral tedavi alacak hastalarda MASCC skorunun ≥ 21 olmasđ ve hastalarda; bulantđ, kusma, mukozit gibi oral alımı engelleyen durum bulunmamasđ, hastaneye yatış gerektiren komorbidite olmamasđ,

hastaneye her an ulaşabilecek olanaklar bulunması ve tedavi uyumluluğu açısından güvenilirlik gerekmektedir (14).

Febril nötropenide yatarak intravenöz (IV) tedaviyi takiben oral tedavi ile takip aşağıdaki durumlarda önerilir :

- Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve
 - Ateşi düşen,
 - Klinik ve mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş olan enfeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
 - Oral tedavi alabilecek olan hastalar.
- Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve
 - Tedaviyi takip eden ilk beş gün içerisinde ateşi düşen,
 - Enfeksiyon etkeni/odağı gösterilemeyen,
 - Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar.

Bunlar dışındaki yüksek riskli hastalar hastanede parenteral tedavi ile izlenmelidir. Tedavi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmelidir (14).

2.2. Febril nötropenik hastada tanı yöntemleri

Nötropenik bir hastada inflamasyonun belirti ve bulguları özellikle beraberinde anemi mevcut ise silik olabilir (14,17). Hastalarda endüryasyon, eritem ve püstül olmadan tipik sellülit dışında cilt enfeksiyonu, radyografide ayırt edilebilir infiltrat olmadan pulmoner enfeksiyon, beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz olmadan menenjit ve piyüri olmadan üriner enfeksiyon ortaya çıkabilir (3). Bu nedenle nötropenik ateşli bir hasta ile karşılaşıldığında ateş dışında herhangi bir yakınması olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmalı ve sık olarak enfekte olan alanlardaki ağrı da dahil olmak üzere tüm belirti ve bulgular araştırılmalıdır. Sık olarak enfekte olan bu alanlar periodontum, farenks, alt özefagus, akciğer, anüs dahil olmak üzere perineum, göz ve kemik iliği aspirasyon bölgeleri, vasküler kateter giriş yerleri ve tırnak etrafındaki doku da dahil olmak üzere deri tabakasıdır (3,14). Bu bölgelere fizik muayenede ayrı bir önem gösterilmelidir.

Febril nötropenik hastalarda rutin mikrobiyolojik incelemeler için örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir (14). Florada mevcut mikroorganizmalar hastalığa neden olabileceğinden örneklerin alınmasıyla birlikte laboratuvar bilgilendirilmelidir. Tanı için klinik ve laboratuvar diyalogunun sağlanması önemlidir (18). Laboratuvar nötropenik olması beklenen hasta materyallerine farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşmalı, örneğin; boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit görülmemesi materyalin işlem görmemesine, ekim yapılmamasına neden olmamalıdır (14).

Kan kültürü alınırken deri antisepsisi bu hasta grubunda çok önemlidir. Çünkü cilt flora bakterisi kabul edilen koagülaz negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa hemolitik streptokoklar da azımsanmayacak oranda etken olabilirler (14). Hastalarda bir defada mutlaka iki ayrı damardan kan kültürü alınmalıdır. Eğer santral venöz kateter mevcut ise bazı otoriteler hem periferel venden hem de kateter lümeninden örnek alınmasını önerirken (19), diğer bazı araştırmacılar sadece santral venöz kateterden elde edilen kan kültürünün yeterli olduğuna inanmaktadırlar (20,21). Bütün hastalar için rutin olarak önerilmemesine rağmen kantitatif kan kültürleri kateter ile ilişkili enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalarda santral venöz kateterden ve periferel venden alınan örneklerin karşılaştırılmasına yardımcı olabilir (19,22). Kateter giriş bölgesi kızamık ve akıntı mevcut ise akıntı Gram boyama ile incelenmeli ve bakteri ve mantar için kültürleri yapılmalıdır. Lezyonlar persistan veya kronik ise tüberküloz dışı mikobakteriler için boyama ve kültür yapılmalıdır (23).

Lezyonların veya hastalık sürecinin olmaması durumunda anterior nares, orofarenks, idrar ve rektum örneklerinden yapılan rutin kültürlerden sınırlı klinik bilgi elde edilir. Bununla birlikte, enfeksiyon kontrol hedefleri açısından anterior nazal örneklerden yapılan kültür metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* veya *Aspergillus* türlerinin kolonizasyonunu ve rektal örneklerin kültürü çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* veya vankomisine dirençli enterokok

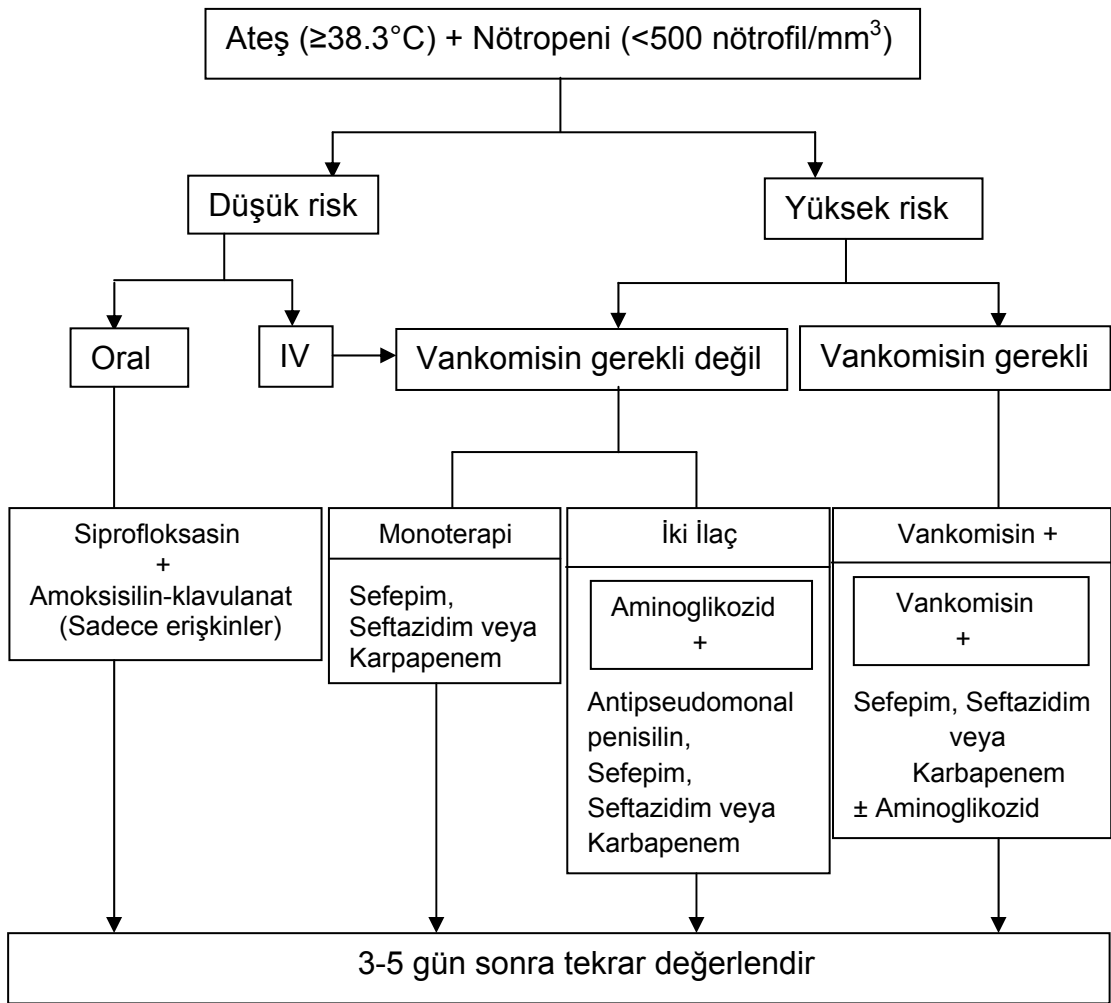
varlığını gösterebilir. Bu sonuçlar kollektif olarak değerlendirildiğinde enfeksiyon kontrolü açısından faydalı olabilir. Sürveyans kültürlerinde *Candida tropicalis* bulunması bu mantarın neden olduğu daha sonraki enfeksiyonlar için riski arttırır (3).

İdrar kültürünün üriner sistem enfeksiyonunun belirti ve bulguları mevcut olduğunda, üriner kateter varlığında ve idrar analizindeki bulguların anormal olması durumunda yapılması gereklidir. Bununla birlikte nötropenik hastalarda tarama amaçlı idrar kültürleri de önerilmektedir. BOS örneklerinin incelenmesi rutin bir prosedür olarak önerilmemekle birlikte, santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünüldüğünde ve hastanın trombosit seviyeleri uygunsa yapılmalıdır. Göğüs radyografileri solunum yolu anormalliklerine ait belirti ve bulguların varlığında alınmalıdır. Bazı uzmanlar ayaktan tedavi alacak hastalarda pulmoner enfeksiyon bulgusu olmasa bile göğüs radyografisi alınmasını önermektedir. Çekilen bu radyografiler solunum yolu semptomları gelişen veya infiltrasyon bulgusu ortaya çıkan nötropenik hastalarda yardımcı olabilir. Ancak her hasta için rutin olarak uygulanması ekonomik değildir (3,14). Önemli bir nokta yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin, göğüs radyografilerinde normal bulguları olan febril nötropenik hastaların yarısından fazlasında pnömoni bulgusu vermesidir (24). Enfekte olduğundan şüphelenilen cilt lezyonlarından aspirasyon ve biyopsi yapılarak sitolojik inceleme, Gram boyama ve kültür işlemleri yapılmalıdır (25).

Tam kan sayımı, serum kreatinin ve üre seviyelerinin saptanması destek tedavisinin planlanması ve olası ilaç toksisitesinin takibi açısından gereklidir. Bu testler antibiyotik tedavisi boyunca en azından üç günde bir yapılmalıdır. Amfoterisin B gibi bazı ilaçların kullanımı serum kreatinin ve elektrolitlerin daha sık ölçümünü gerektirir. Serum transaminaz düzeylerinin takibi komplike tedavisi olan veya şüpheli hepatoselüler hasarı bulunan hastalarda önerilir (3,14). Dolaşımdaki CRP, IL-6, interlökin-8 (IL-8) ve PCT düzeyleri ateşli nötropenik hastalarda bakteriyemi tarafından etkilenir (26-29), ancak bu ilişki klinik kullanım için yeteri kadar tutarlı değildir (3).

2.3. Ampirik antibakteriyel tedavi

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun progresyonu hızlı olabilir. Bakteriyel enfeksiyonun erken dönemindeki hastalar, başlangıçta enfekte olmayan hastalardan tam olarak ayırdedilemeyebilir. Bu nedenle ateşi ortaya çıkan tüm nötropenik hastalara en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Şekil 2.1) (3,14). Ateşi olmayan nötropenik hastalara da enfeksiyona ait belirti ve bulguların varlığında febril nötropenik hastalarda olduğu gibi ampirik olarak tedavi planlanmalıdır (30,31).



Şekil 2.1 Febril nötropenik hastaların ampirik tedavi algoritması (3).

Nötropenik hastalarda ölümcül enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda gram negatif bakteriler asıl etken olarak

saptanırken, 1980’li yılların ortalarından başlayarak gram pozitif mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olma sıklığı günümüze kadar giderek artmaktadır (32). Bazı merkezlerde gram negatif enfeksiyonlar daha sık görülmesine rağmen günümüzde gram pozitif mikroorganizmalar mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların yaklaşık % 60-70’inden sorumludur (3). Bu durumdan hastalarda kalıcı IV kateter ve invaziv alet kullanımındaki artış, başlangıçtaki ampirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin gram pozitiflere zayıf etki göstermesi ile ciddi mukozit ve diyareye yol açan kemoterapötik ajanların kullanımı sorumlu tutulmaktadır (33). Gram pozitif mikroorganizmaların bazıları metisiline dirençli olabilir. Bunlar sıklıkla daha yavaş seyirli enfeksiyonlar olup, spesifik tedavideki birkaç günlük gecikme hospitalizasyon süresinin uzaması dışında çoğu kez hastanın mevcut durumuna zarar vermeyebilir (örneğin; koagülaz negatif stafilokoklara, vankomisin dirençli enterokoklara veya *Corynebacterium jeikeium*’a bağlı enfeksiyonlar). Diğer gram pozitif bakteriler (*S.aureus*, viridans streptokoklar ve pnömokoklar) uygun olarak tedavi edilmemeleri durumunda ciddi komplikasyonlarla veya ölümlle sonuçlanan fulminan enfeksiyonlara neden olabilir (34,35). Gram negatif basiller özellikle de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsilla* türleri febril nötropenik hastalarda görülen enfeksiyonların halen en yaygın sebepleri arasındadır (Tablo 2.2). Daha hızlı olumsuz klinik etkinlik göstermeleri nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisinin erken başlanması önem taşımaktadır (36-40). Fungal enfeksiyonlar genellikle süper enfeksiyon şeklinde ortaya çıkar. Bazı olgularda, *Candida* türleri ve diğer mantarlar primer enfeksiyonlara da neden olabilirler (3).

Tablo 2.2. Nötropenik hastalardaki febril atakların bakteriyel nedenleri:

Gram-pozitif kok ve basiller

- ✓ *Staphylococcus* türleri*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Staphylococcus epidermidis* ve diğerleri
- ✓ *Streptococcus* türleri*

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- Viridans grup
- ✓ *Enterococcus faecalis/faecium**
- ✓ *Corynebacterium* türleri*
- ✓ *Bacillus* türleri
- ✓ *Listeria monocytogenes*
- ✓ *Stomatococcus mucilaginosus*
- ✓ *Lactobacillus rhammesus*
- ✓ *Leuconostoc* türleri

Gram-negatif basil ve koklar

- ✓ *Escherichia coli**
- ✓ *Klebsiella* türleri*
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa**
- ✓ *Enterobacter* türleri
- ✓ *Proteus* türleri
- ✓ *Salmonella* türleri
- ✓ *Haemophilus influenzae*
- ✓ *Acinetobacter* türleri
- ✓ *Stenotrophomonas maltophila*
- ✓ *Citrobacter* türleri
- ✓ *Flavobacterium* türleri
- ✓ *Choromobacterium* türleri
- ✓ *Pseudomonas* türleri (*P.aeruginosa* dışındakiler)
- ✓ *Legionella* türleri
- ✓ *Neisseria* türleri
- ✓ *Moraxella* türleri
- ✓ *Eikenella* türleri
- ✓ *Kingella* türleri
- ✓ *Gardnerella* türleri
- ✓ *Shigella* türleri

- ✓ *Erwinia* türleri
- ✓ *Serratia marcescens*
- ✓ *Hafnia* türleri
- ✓ *Flavimonas oryziabitan*
- ✓ *Achromobacter xylosoxidans*
- ✓ *Edwardsiella* türleri
- ✓ *Providencia* türleri
- ✓ *Morganella* türleri
- ✓ *Yersinia enterocolitica*
- ✓ *Capnocytophaga* türleri
- ✓ *Alcaligenes xylosoxidans*
- ✓ *Vibrio parahaemolyticus*
- ✓ *Chryseobacterium meningosepticum*
- ✓ *Burkholderia cepacia*
- ✓ *Fusobacterium nucleatum*
- ✓ *Leptotrichia buccalis*
- ✓ *Methylobacterium* türleri

Anaerobik kok ve basiller

- ✓ *Bacteroides* türleri
- ✓ *Clostridium* türleri
- ✓ *Fusobacterium* türleri
- ✓ *Propionibacterium* türleri
- ✓ *Peptococcus* türleri
- ✓ *Veillonella* türleri
- ✓ *Peptostreptococcus* türleri

*En sık bakteriyemi nedenleri

Febril nötropenik bir hastanın ampirik tedavisi planlanırken ilk yapılması gereken işlem hastanın risk grubunun belirlenmesidir. Bu sınıflamaya ilişkin ayrıntılar yukarıda belirtilmiştir (Bkz. Tablo 2.1). Uygun koşullarda, seçilmiş hastalarda ampirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp,

hastanın hastane dışında izlenmesi mümkündür. Ancak ülkemiz koşullarında, oral tedavi için aday olmakla birlikte hastane dışında izlendiğinde doktora başvurması sosyal açıdan zor olan hastalar, hastaneye yatırılarak oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir (14).

Ampirik IV antibakteriyel tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Bu nedenle verilecek antibiyotiklerin öncelikli olarak antipsödomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur (3). Bunlar :

1. Tek ilaçla tedavi (monoterapi)
2. İkili kombinasyon tedavisi
3. Glikopeptidli kombinasyonlar

2.3.1. Tek ilaçla tedavi (monoterapi)

Bu amaçla antipsödomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) ya da beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve hastanın nötrofil sayısının $100 /\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sentezleyen bakteri enfeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde ampirik monoterapide karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir (3,14).

Yüksek riskli hastaların da katıldığı yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (41-45).

2.3.2. İkili kombinasyon tedavisi

Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden birinin kombine kullanılması diğer tedavi alternatifini oluşturur (46,47). Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropenin (nötrofil sayısı $< 100 /\text{mm}^3$) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu

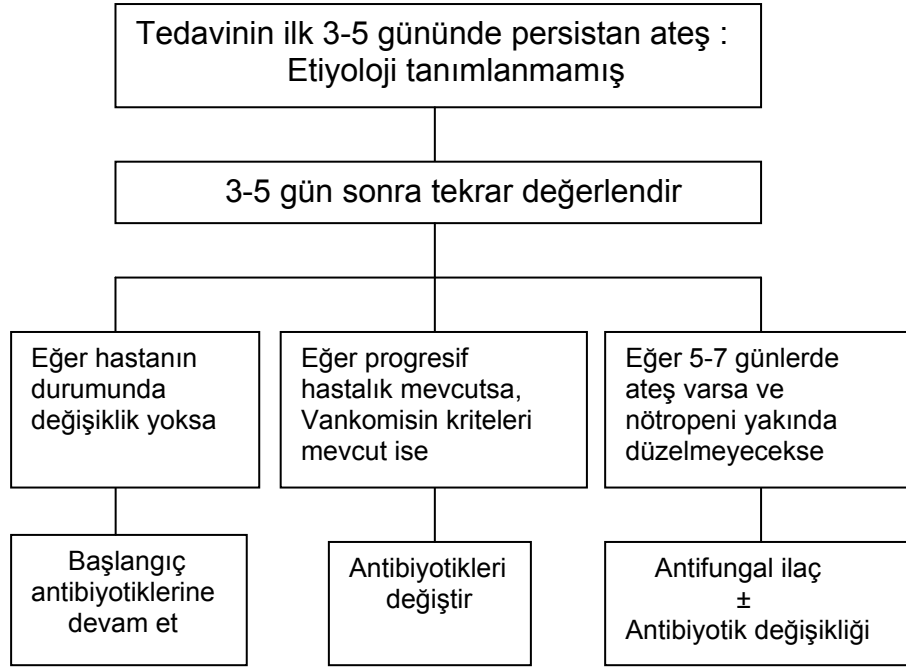
hastaneler için de iyi bir seçenektir. Kombinasyon tedavisinin avantajları gram negatif basillere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edilmesi (48) ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olmasıdır (49,50).

2.3.3. Glikopeptidli kombinasyonlar

Beklenen ağır nötropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter enfeksiyonu ve hipotansiyon varsa ampirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir (3,51,52). Hastaların ateşli atak öncesi metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonize olduklarının saptanması veya kan kültürlerinde tiplendirilmesi henüz yapılmamış gram pozitif bakteri üremesi de ampirik tedaviye glikopeptid eklenmesi için bir endikasyon sayılmalıdır. Glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır (14).

2.4. Tedavi modifikasyonları

Başlangıçtaki ampirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir (Şekil 2.2). Bu sürede eğer enfeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipsödomonal tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Bunun sebebi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteriyemi gelişme olasılığının var olmasıdır (14).



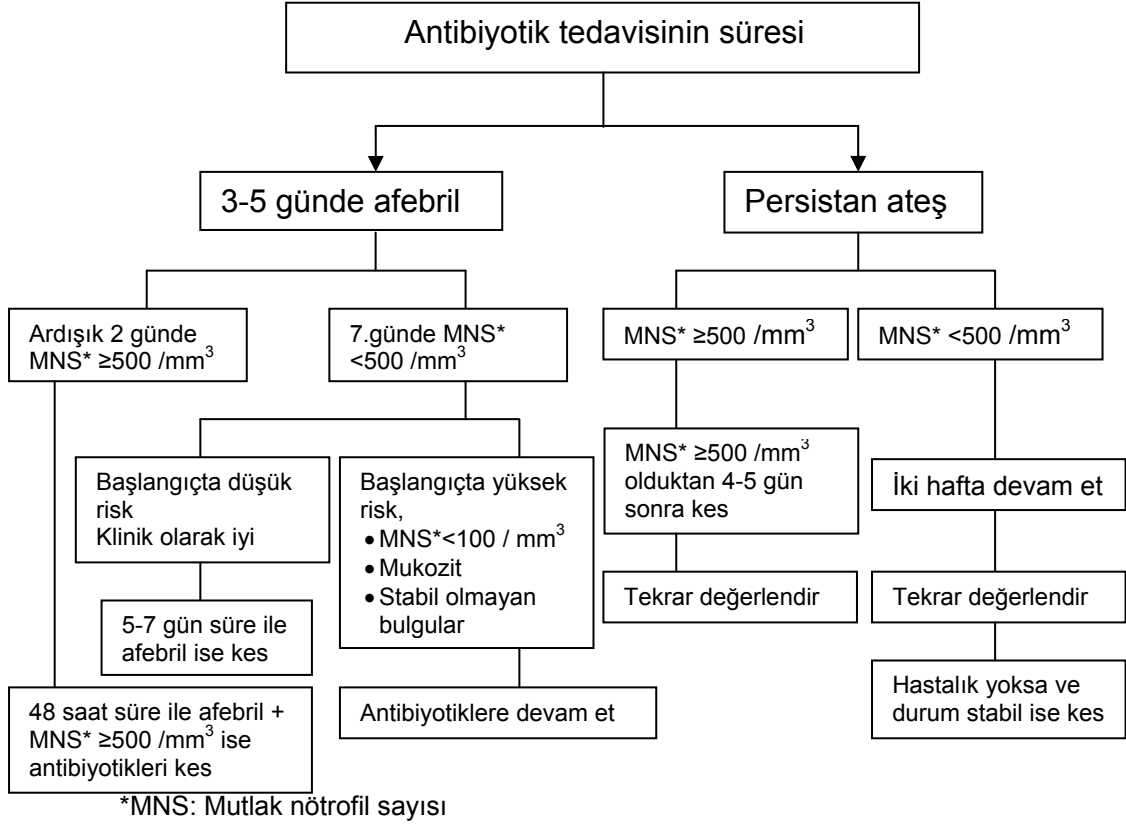
Şekil 2.2. Tedavi modifikasyon algoritması

2.5. Antibiyotik tedavisinin süresi

Antibiyotik tedavisinin kesilmesindeki en önemli belirleyici faktör mutlak nötrofil sayısıdır (MNS). Üç günlük tedavi sonrasında enfeksiyon tanımlanmadıysa, mutlak nötrofil sayısı ardışık iki günde $\geq 500 /\text{mm}^3$ ise ve hasta ≥ 48 saat süre ile afebril ise tedavi kesilebilir (Şekil 2.3) (3). Hasta afebril fakat hala nötropenik ise, bazı uzmanlar IV veya oral olarak antibiyotik tedavisine nötropeni düzelene kadar devam edilmesini önermektedirler (53-55). Bu yaklaşım ilaç toksisitesi ve mantarlarla veya dirençli bakteriler ile süper enfeksiyon riskini arttırabilir (3).

Klinik olarak sağlıklı görünen, tedavi başlangıcında düşük risk grubunda olan, gözle görülür enfeksiyöz lezyonu olmayan ve enfeksiyonun radyografik veya laboratuvar kanıtı bulunmayan hastalarda hematolojik düzelme bulguları da mevcut ise 5-7 günlük ateşsiz dönem sonrasında tedavi kesilebilir (54, 56-59). Hasta nötropenik iken antibiyotikler kesilmişse, hasta yakından takip edilmeli ve ateş veya bakteriyel enfeksiyon bulguları tekrar ortaya çıktığında IV antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır (60). Hastanın $\text{MNS} < 100 /\text{mm}^3$, ağız içinde veya gastrointestinal sistemde müköz membran

lezyonları mevcut ise ve vital bulguları stabil değilse antibiyotik tedavisine nötropeni süresince devam edilmelidir.



Şekil 2.3 Ampirik tedavi süreleri algoritması

İlk 72 saat sonunda ateşi süren, $MNS \geq 500 /mm^3$ olan ve ateşe neden olabilecek herhangi bir enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda aynı tedaviye devam edilir. Tedavi 4-5 gün ateşsiz periyod sonrasında $MNS > 500 /mm^3$ ise kesilir (3,14). Hastanın genel durumunda bozulma varsa ve $MNS < 500 /mm^3$ ise tedaviye iki hafta daha devam edilir. Bu dönemde hasta olası enfeksiyon etkenlerini saptamak için tekrar değerlendirilmelidir. Hastada herhangi bir hastalık saptanamazsa ve klinik durum iyi ise tedavi kesilir (3,14).

2.6. Ampirik antifungal tedavi

Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu enfeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geciktiği zaman, genellikle etkisiz kalmaktadır.

Ampirik antifungal tedavinin kime uygulanması gerektiğine karar verilirken, invaziv fungal enfeksiyon riskinin büyüklüğü, hedeflenen fungal patojenler ve hastanın daha önceden antifungal profilaksi alıp almadığı gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Hematolojik malignitesi için indüksiyon tedavisi almış, allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli (≥ 1 hafta) ve derin ($\leq 100/\text{mm}^3$) nötropenisi olan, ağır mukozit gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir fungal enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir (14).

Ampirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte, ≥ 5 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar ampirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Buna karşılık hiçbir enfeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir. Ampirik antifungal tedaviye başlamadan önce fungal enfeksiyonun tanısına yönelik tüm tetkiklerin yapılması gerekir. Bu, tedavi kararını değil, seçilecek ilacı ve tedavi süresini etkileyeceği için önemlidir (14).

Sistemik fungal enfeksiyon saptanan hastalarda antifungal tedavi süresi etkene, saptanan enfeksiyona ve klinik duruma göre belirlenir. Sistemik fungal enfeksiyonu olmayan hastalarda ise ampirik antifungal tedavi süresi konusunda görüş birliği yoktur. Hasta nötropeniden çıkmış, klinik olarak stabil ve torakoabdominal bilgisayarlı tomografi normal ise antifungal tedavi kesilebilir. Nötropeniden çıkmayan hastada iki hafta sonunda klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinde fungal enfeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi sonlandırılabilir. Ancak indüksiyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda, ampirik antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeyen hastalarda, allojenik kemik iliği nakli alıcılarında ve nötropeninin ≥ 4 hafta sürmesi beklenen durumlarda tedaviye hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmesi önerilir (14).

2.7. Antiviral ilaçların kullanımı

Ateşli nötroopenik hastalarda antiviral ajanların ampirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak tanımlanmış Herpes simpleks veya Varisella zoster enfeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril nötroopenik hastalarda sistemik sitomegalovirüs enfeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür (3).

2.8. Febril nötroopenik hasta ve inflamatuvar yanıt

Ateş, akut faz reaktanların üretimi sonucu ortaya çıkan, sitokinlerin aracılık ettiği vücut sıcaklığının yükselmesi ile karakterize endojen ve/veya eksojen uyarılara karşı oluşan kompleks bir fizyolojik cevaptır. Sitokin etkileşimlerinin karmaşıklığı birbirleri ve/veya reseptörleri üzerindeki etkilerinin çok çeşitli olmasından kaynaklanmaktadır. Akut faz proteinleri ve proinflamatuvar sitokinler nötroopenik enfeksiyonların serolojik belirteçlerinin araştırılmasında kullanılan başlıca moleküllerdir.

2.8.1. C-Reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), 1930 yılında Tillet ve Francis adlı iki araştırmacı tarafından *Streptococcus pneumoniae*'nin C sakkaridine bağlanarak aglütinasyon yapan bir protein olarak tanımlanmıştır (61). CRP, enfeksiyonlara ve diğer inflamatuvar stimuluslara cevap olarak karaciğerden sentezlenen birbirine özdeş ve nonkovalan bağla bağlanmış beş alt birimden oluşan 11.800 dalton ağırlığında bir proteindir. İnsan CRP'sinin alt birimi 206 aminoasitten oluşan bir yapıdır. Enfeksiyon ve inflamasyonda CRP'nin üretimi IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi bir takım sitokinlerce uyarılır (62). CRP vücutta etkisini gösterebilmesi için kalsiyum iyonuna gereksinim duyar (63,64).

Sağlıklı bireylerde serum konsantrasyonları düşüktür. Ancak immünkompetan hastalarda inflamasyon veya doku hasarı ortaya çıktıktan sonraki 24 saat içinde 1000 kata kadar artabilir (65). İmmünkompetan hastalarda serum CRP konsantrasyonlarının inflamasyonunun ciddiyetini gösterdiği düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda CRP'nin nötrofil yüzeyine bağlanarak ve endotelial hücrelerle adezyon ilişkilerini inhibe

ederek inflamasyon bölgesindeki lökosit akümülyasyonunu azalttığı gösterilmiştir (66).

C-reaktif protein (CRP) değerlerindeki değışikliklerin hastanın yaş ve immünolojik durumundan bağımsız olduğu bulunmuştur. Bakteriyemi sırasındaki CRP artışı immünkompetan ve lösemili çocuklarda benzer düzeylerde görülmüştür (67). Lösemili hastalarda yapılan ilk çalışmalar nötropenide bile 100 mg/l üzerindeki CRP seviyelerinin nonviral enfeksiyöz komplikasyonların güçlü bir belirtici olduğunu göstermiştir (68,69).

Nötropenik enfeksiyonun ortaya çıkışından sonraki ilk 24 saat içinde CRP seviyelerinin hızla yükseldiğini gösteren çalışmalara rağmen nötropenik ateşte CRP ölçümünün klinik önemi sorgulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada CRP'nin bakteriyemi veya majör fokal enfeksiyonlar ile nedeni bilinmeyen ateş veya viral enfeksiyon arasındaki ayırmda yardımcı olmadığı bulunmuştur (70). Diğer araştırmacılar tarafından nötropenik ateşteki bakteriyel ve invaziv fungal enfeksiyonların tanımlanmasında optimal sensitivite ve spesifite oranları adına farklı CRP eşik değerleri önerilmiştir, ancak sonuçlar oldukça heterojen olup, benzer eşik değerlerde bile CRP'nin diagnostik gücü konusunda önemli farklılıklar bulunmuştur (67, 71-73).

2.8.2. Proinflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar sitokinler başlıca enfeksiyon ve inflamasyon sırasında üretilen proteinlerdir. Bunlar arasında IL-1 α ve IL-1 β ile TNF α birlikte hareket ederek inflamatuvar cevabın indüklenmesinde merkezi bir rol alırlar (74). Her ikisi de akut faz reaktanlarının ekspresyonunu düzenleyen IL-6 üretimini stimüle eder (13). Böylece IL-6, serum amiloid A (SAA) ve CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezi için hepatositleri indükler. Monositik ve lenfositik seri hücrelerinin de proinflamatuvar sitokinlerin başlıca kaynağı olduğu bilinmektedir. Agresif kemoterapi sonrasında gelişen lökopeninin sitokin üretimini azaltıp azaltmadığı merak konusudur. Bununla birlikte nötropenideki febril reaksiyonlar sırasında proinflamatuvar sitokinlerin saptanabilir olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (75-77).

Sitokinlerin klinik kullanılabilirliği ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bazı gruplar proinflamatuvar sitokinler ile nonviral

enfeksiyonlar arasında belirgin bir korelasyon saptamış olduğu halde, diğerleri bu ilişkiyi doğrulayamamıştır. Ciddi kemoterapiye bağlı nötropeni bulunan bir grup hastanın bakteriyel enfeksiyonlarında serum TNF- α konsantrasyonlarında artış gösterilmiştir (78). CRP ve IL-6 değerleri allojenik transplantasyon sonrasındaki bakteriyel enfeksiyonlarda nedeni bilinmeyen ateşe göre daha fazla artış göstermiştir (79). Ayrıca kemik iliği ve kök hücre transplantasyonu sonrasında görülen nötropenik ateşte IL-6 ve CRP seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmıştır (80).

Nötropenik 43 atağın incelendiği bir çalışmada kanıtlanmış bakteriyemili febril ataklar ile daha ileri tanımlaması yapılmayan ve kan kültürü negatif olan febril ataklar karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar bakteriyemili hastalarda CRP ve endotoksin seviyelerine göre sadece IL-6 seviyelerinde artış saptamışlardır (81). Çocuklarda yapılan bir başka çalışmada bakteriyemi tespitinde IL-6'nın CRP'den daha erken ve daha sensitif bir indikatör olduğu sonucuna varılmıştır (82).

C-reaktif protein (CRP) seviyelerinden farklı olarak IL-6 seviyelerinin hem gram negatif hem de gram pozitif septisemilerde belirgin olarak arttığı ve buna TNF- α seviyelerinin eşlik ettiği bilinmektedir. Ancak IL-1 için böyle bir durumun söz konusu olmadığı saptanmıştır (83). Çalışmalar febril nötropenik hastalarda sitokin düzeyleri ve enfeksiyon arasındaki korelasyonu halen tam olarak ortaya koyamamaktadır. İnflamatuar süreç içinde sitokinlerin birbirini etkilemesi, birlikte değerlendirilmelerini gerekli kılabilir. Araştırmacılar proinflamatuar sitokinlerin birlikte değerlendirilmesinin febril periyotta yüksek riskli septiseminin erken dönemde tanınmasını olası hale getirebileceğini belirtmişlerdir (83,84).

2.8.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT); kalsitoninin propeptidi olan, son zamanlarda enfeksiyon belirteci olarak önerilen ve hormonal aktivitesi olmayan 116 amino asitlik bir glikoproteindir. Tiroid bezindeki C hücrelerinde üretilir ve kalsitonine dönüşmek üzere proteolize uğrar. PCT tiroid meduller karsinomada ve çok çeşitli tümörlerde yükselirken, otoimmün hastalıklarda düzeyleri düşük kalır (13). Sağlıklı insanlarda PCT seviyeleri <0,1 ng/ml'dir. İmmünkompetan

hastalardaki bakteriyel enfeksiyonlarda hasta tiroidektomize olsa bile PCT 100 ng/ml'nin üzerine çıkar. Buna karşılık viral enfeksiyonlarda seviyeleri <1,5 ng/ml'dir (85). Fungal enfeksiyonlardaki değeri tam olarak yerleşmemiştir.

Prokalsitonin (PCT) seviyeleri sistemik enfeksiyonun yerleşmesinden sonraki 3-4 saat içinde yükselir ve 8-24 saat içinde plato değerine ulaşır (86). Bu durumun hastanın immün durumundan ve lökosit sayısından bağımsız olduğu görünmektedir (87). Bununla birlikte enfeksiyon sistemik belirti ve bulgu olmadan bir organa veya dokuya sınırlı ise PCT yükselmeyebilir veya çok hafif artabilir (88).

Günümüze kadar PCT özellikle immünkompromize hastalardaki enfeksiyöz hastalıkların tanısındaki kullanılabilirliği konusunda kesin bir sonuç elde edilememiştir. Bazı kanıtlar bu prohormonun ciddi sistemik bakteriyel enfeksiyonlu hastalar ile lokalize enfeksiyonlu, viral enfeksiyonlu veya enfeksiyonu olmayan hastalar arasındaki ayrımı başarıyla yaptığını gösterirken, nötropenik hastalardaki nedeni bilinmeyen ateş ve yerleşmiş enfeksiyon ayrımı konusunda yapılmış geniş çalışma bulunmamaktadır (89). Prokalsitoninin (PCT) lokalize enfeksiyonlarda yükselmemesi; enfeksiyonların erken evrede belirlenmesinin prognoz açısından kritik önem taşıdığı bu hasta grubunda kullanılabilirliğini azaltmaktadır (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 01 Ocak 2007 – 31 Aralık 2008 döneminde GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalarda prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamızın etik kurul onayı GATA Etik Kurulu'nun 22.05.2008 tarihli toplantısında ve 1491-626-08/1539 sayılı kararı ile alınmıştır.

3.1. Olgu Seçimi

Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalardan Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndaki tanıma uygun olarak MNS 500 /mm³'ün altında olan veya MNS 500-1000 /mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500 /mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalar ile aksiller tek sefer 38.3 °C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2 °C arası ateş ölçümü olanlar febril nötropenik olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan her hasta başka bir nötropeni atağı geçirdiğinde, önceki nötropeni atağının tamamen düzelmesi ve iki atak arasında dört haftadan fazla bir süre olması halinde yeni bir nötropenik atak olarak kabul edildi.

3.2. Hastaların İzlemi

Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalar servise yatışlarından itibaren günlük vizitlerle takip edildi. Hastaların isim, yaş, cinsiyet, meslek gibi demografik bilgileri, primer tanıları, eşlik eden hastalıkları ve diğer risk faktörleri, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, uygulanan kemoterapi protokolü, MASCC skorları, izole edilen mikroorganizmalar ve bunların duyarlılık profilleri, gelişen enfeksiyon türleri, daha önce antibiyotik kullanım öyküleri, uygulanan tedaviler ile birlikte semptom ve bulguları, biyokimyasal, serolojik ve mikrobiyolojik laboratuvar değerleri, radyolojik sonuçları standart formlara günlük olarak kaydedildi (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Hasta takip formu

İSİM : HASTA NO :
YAŞ : CİNSİYET :
TANI : TANI YILI :
UYGULANAN KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ :
SON KEMOTERAPİ TARİHİ :
KAÇINCI ATAĞI :
ATEŞ ÖNCESİ PROFİLAKSİ : ☐ Evet ☐ Hayır
MASCC SKORU :
ATEŞE EŞLİK EDEN YAKINMALAR :
Ağız ve Farenks :
- Disfaji : var () yok ()
- Mukozit : var () yok ()
- Defekasyon ve/veya öksürük sırasında rektal ağrı: var () yok ()
Sinüsler
- Lokal duyarlılık (yüz ağrısı, dolgunluk hissi) var () yok ()
Deri
- Kateter giriş yeri veya varsa tünelde inflamasyon bulguları: var () yok ()
Alt solunum yolları
- Öksürük tipi : prodüktif () nonprodüktif ()
- Balgam : pürülan () renksiz(),
Üriner Sistem
- Dizüri: ()
Batın muayenesi
- Karın ağrısı: ()
- İshal: Sulu (), bol (), az (), kanlı (), mukuslu ()
Perianal bölge:
Nötrofil sayısı : ☐ >1000 ☐ 1000-500
☐ 500-100 ☐ <100
Daha önce nötropeni atağı : ☐ Var ☐ Yok
☐ 1 kez ☐ 2 kez ☐ > 2kez
Nötropeni süresi : ☐ < 5 gün ☐ 5-10 gün ☐ >10 gün

Kemoterapötik ilaç kullanımı devam ediyor mu?

: ☐ Evet

☐ Hayır

Steroid kullanımı :

☐ Evet

☐ Hayır

Damar içi kateter varlığı :

Altta yatan hastalık :

1. Kardiyovasküler hastalık :
2. Metabolik hastalık :
3. Obezite :
4. Nörolojik hastalık :
5. Kollajen doku hastalığı :

Hasta diyabetikse;

A) İnsülin kullanımı ☐ Evet

☐ Hayır

B) İnsülin kullanım süresi :

Daha önce CSF kullanım öyküsü : ☐ Evet

☐ Hayır

Son 6 ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı :

☐ Evet

☐ Hayır

Evet ise kullanım amacı :

☐ Profilaktik

☐ Tedavi

Antibiyotik türleri :

Kaç kez :

Son 2 ayda hastanede yatış :

☐ Evet

☐ Hayır

Son 2 ayda YBÜ yatış :

☐ Evet

☐ Hayır

Son 6 ayda kültür (+) öyküsü :

☐ Evet

☐ Hayır

Operasyon öyküsü :

☐ Evet

☐ Hayır

Radyoterapi :

☐ Evet

☐ Hayır

Primer hastalık durumu :

☐ Aktif

☐ Remisyon

Kemik iliği transplantasyonu :

☐ Evet

☐ Hayır

Evet ise :

☐ Otojenik

☐ Allojenik

Etken:

Enfeksiyon odağı:

Enfeksiyon tipi: 1-Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış ()

2-Klinik olarak tanımlanmış ()

3-Nedeni açıklanamayan ateş ()

4-İnfeksiyon dışı ateş ()

Enfeksiyon türü :

TEDAVİ

Antibiyotikler (Ad ve Dozaj)

1.

2.

3.

Yapılan günlük vizitler esnasında hastaların fizik muayeneleri tekrarlandı. Semptom ve bulgulardaki değişiklikler yeni laboratuvar ve radyolojik parametreler izlem formuna kaydedildi. Hastalarda gelişebilecek ani değişiklikler ve septik ataklar için ilgili nöbetçi branş hekimleri ile mesai saatleri dışında iletişimin sağlanabileceği bir ortam hazırlandı. Böylece hastalar 24 saat boyunca aktif olarak izlendi. Mesai saatleri dışında uygulanan her türlü invaziv işlem, tedavi protokol değişikliği ve laboratuvar değerleri takip eden vizitte hasta izlem formuna kaydedildi.

Hastalar febril nötropeni olarak kabul edildiklerinde MASCC kriterlerine göre risk değerlendirmeleri yapılarak düşük ve yüksek riskli gruplara ayrıldı. Hastaların ilk değerlendirmesi tamamlandıktan sonra ampirik antibiyoterapileri başlandı. Uygulanan antibiyotik tedavileri esnasında hastaların renal ve hepatik fonksiyonları yakından izlendi. Ampirik antibiyoterapi protokolleri oluşturulurken Hematoloji Servisi'nin son bir yıllık enfeksiyon etkenleri ve bunların antibiyotik duyarlılık profilleri göz önünde bulunduruldu. Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndaki önerilere ve servisin son bir yıllık mikroorganizma profili doğrultusunda bu protokoller Hematoloji Servisi branş hekimleri ile ortak konsensus sonucu belirlendi. Bu amaçla antipsödomonal olarak sefepim, piperasilin/tazobaktam, sefaperazon/sulbaktam, karbapenemler veya bunlara aminoglikozid ya da kinolon eklenmesi ile oluşturulan kombinasyonlar tercih edildi. Gram pozitif enfeksiyon düşünüldüğünde monoterapi veya kombinasyon tedavisine glikopeptid eklendi. Hastanın ampirik tedavisinin ardından kültür antibiyogram sonuçlarına göre ve klinik durum göz önünde bulundurularak gerektiğinde tedavi değişikliğine gidildi ve rasyonel tedaviler belirlendi. Ampirik antibiyoterapiye rağmen tedavinin 3-5. gününde ateşi devam eden hastaların tedavilerine antifungal olarak Amfoterisin B eklendi. Antibiyotik tedavisine ateş ortadan kalkana kadar veya nötrofil sayısı normal seviyelerine dönene kadar devam edildi.

3.3. Örneklerin Alınması

Nötropenik hastalardan ateş ortaya çıktığı anda veya klinik olarak

enfeksiyon bulguları belirlendiğinde kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü ve hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, yara, aspirasyon kültürü vb.) alındı. Kan kültürleri kateter girişi olmayan hastalarda farklı periferik venöz damarlardan en az yarım saat arayla iki kez olacak şekilde alındı. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü mutlaka kateterden, diğeri de kateter dışında periferik venöz yoldan temin edildi. Kan kültürlerinden en az birinin pozitif sonuçlanması, bakteriyemi açısından anlamlı kabul edildi. Ancak koagülaz negatif stafilokoklarda iki ya da daha fazla üremenin saptanmış olması bakteriyemi olarak değerlendirildi.

Nötropenik hastalardan ateş ortaya çıktığı anda ve ateş ortaya çıktıktan sonraki üçüncü günde kan örnekleri alındı. Alınan kanların pıhtılaşması beklendi ve bir saat içinde 2.500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Alınan kanların ayrılan serum ve plazmaları CRP, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α ve PCT çalışılncaya kadar -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.4. C-Reaktif Protein, Proinflamatuvar Sitokinler ve Prokalsitonin Ölçümü

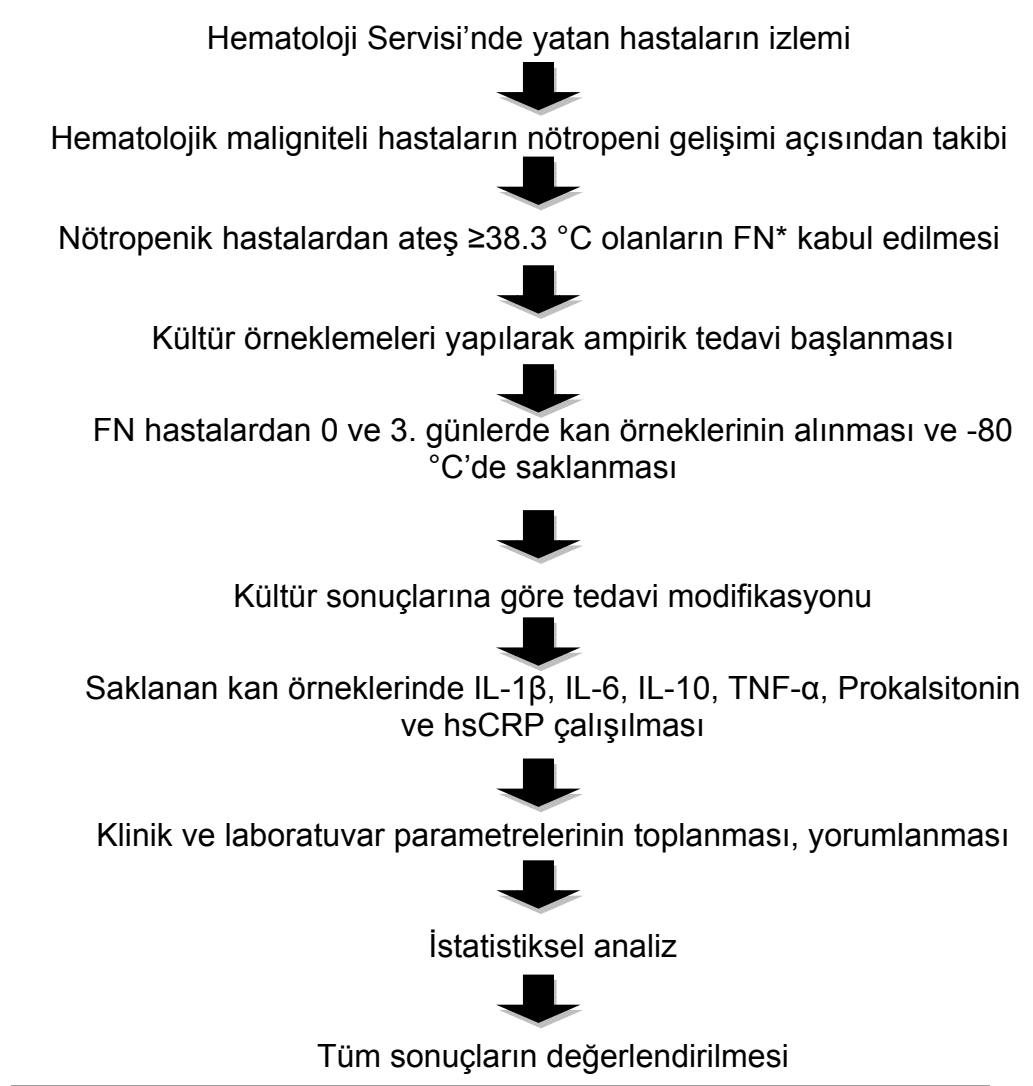
CRP'nin serum seviyelerinin tayini için CRP hs ELISA kiti (DRG Diagnostics, DRG Instruments GmbH, Frauenbergstr. 18, D.35039 Marburg-Germany) kullanıldı. Bu testte hasta örnekleri anti-CRP antikorla kaplanmış mikrokuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon periyodu sırasında CRP mikrokuyucuklara bağlandı. Bağlanmayan serum proteinleri yıkama prosedürü ile uzaklaştırıldı. Her kuyucuktaki antijen-antikor kompleksi, spesifik peroksidazla konjuge edilmiş antikorlarla belirlendi. Bağlanmayan konjugatın uzaklaştırılmasından sonra mikrokuyucuklar tetrametilbenzidin ve hidrojen peroksidaz içeren kromojen solüsyon ile inkübe edildi. Enzimatik reaksiyon durdurma solüsyonu ile sona erdirildi.

Sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α) serum seviyelerinin tayini için IL-1 β -EASIA, IL-6-EASIA, IL-10-EASIA ve TNF- α -EASIA ELİSA kitleri (BioSource Europe S.A. 8, Rue de l'Industrie, B-1400 Nivelles-Belgium)

kullanıldı. Test çalışmasında serum örnekleri mikrokuyucukların yüzeyine kaplanmış monoklonal antikorlarla (MAb 1) ve horseradish (Armoracia Lapathifolia – yabanturpu) peroksidaz (HRP) ile işaretlenmiş monoklonal antikorlarla (MAb 2) reaksiyona sokuldu. İnkübasyon periyodu sonunda MAb 1- Sitokin – Mab 2 – HRP şeklinde bir sandviç yapı oluşturuldu. Enzimle işaretlenmiş olan antikorların ölçümü için kromojenik bir reaksiyon gerçekleştirildi. Kromojenik solüsyon (Dimetilformamid içinde tetrametilbenzidin) eklenerek bir süre daha inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda reaksiyon durdurma solüsyonu ile sonlandırıldı.

PCT ölçümü için ELISA Kit for Human Procalcitonin, PCT (USCN Life Science Inc., 108 Zhuanyang Avenue, Economic & Techonological Development Zone, 430056 Wuhan, P.R. China) kiti kullanıldı. Test sırasında PCT'ne spesifik antikorla kaplanmış mikrokuyucuklara, PCT'ne spesifik biotinle konjuge poliklonal antikor oluşumu için serum örnekleri konuldu. Daha sonra tüm kuyucuklara avidin ile konjuge HRP eklendi ve inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kromojenik solüsyon eklenmesiyle PCT, biotinle konjuge antikor ve enzimle konjuge avidin içeren mikrokuyucuklarda renk değişimi gözlemlendi. Enzim substrat reaksiyonu sülfirik asit içeren bir solüsyonla sonlandırıldı.

Yapılan testler sonucunda mikrokuyucuklarda oluşan renk yoğunluğu (optik dansite) Bio-Tek ELx800 Elisa plak okuyucu yardımıyla 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Kalibrasyon, kontrol ve serum örneklerinin optik dansiteleri belirlendi. Kalibrasyon örneklerinin absorbans değerleri ile Microsoft Office Excel 2007 yazılımında kalibrasyon eğrisi çizildi. Bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak serum örneklerinde sitokin düzeylerinin hesaplanması için denklem oluşturuldu. Serum örneklerinin absorbans değerleri bu denkleme yerleştirilerek sitokinlerin serum değerleri hesaplandı. Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1'de özetlenmiştir.



*FN: Febril nötropeni.

Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması

3.5. İstatistiksel Hesaplamalar

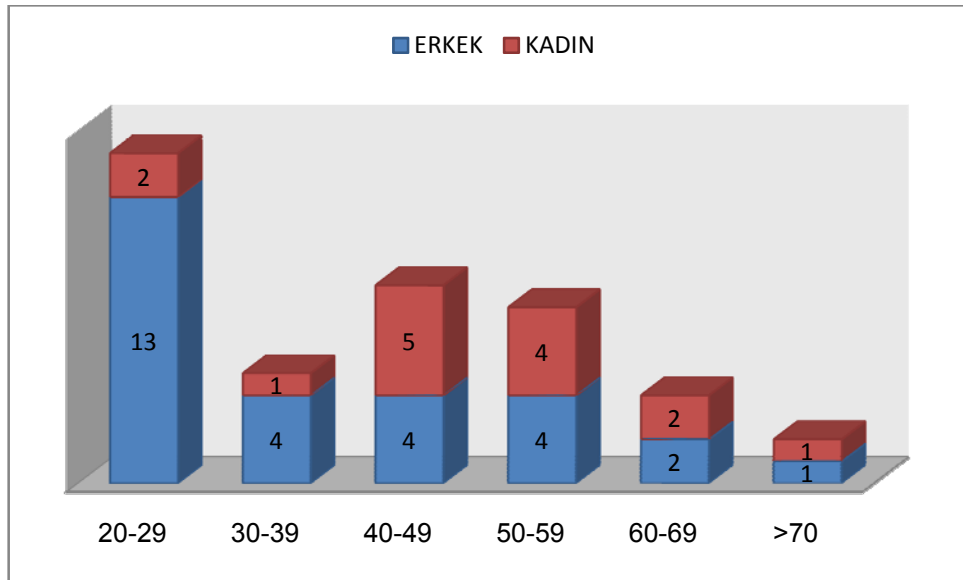
Veriler SPSS 15.0 bilgisayar paket programında elektronik ortama aktarıldı ve analiz edildi. Analizlerde kategorik ve ölçümsel sıklık dağılımlarına bakıldı ve karşılaştırmalı analizlerde kategorik değişkenlerde Chi-kare (χ^2) testi, iki seçenekli grupların ortalama karşılaştırmasında bağımsız gruplarda Student-t testi, ikiden çok seçenekli gruplamalarda ortalama karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Bağımlı risk faktörlerinin belirlenmesi univariate analiz yöntemi, bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi multivariate lojistik regresyon analizi ile yapıldı. CRP, proinflatuar sitokinler ve PCT'in tanısal performanslarının

değerlendirilmesinde Receiver Operating Characteristic (ROC) eğri analizi kullanıldı. ROC eğri analizi ile parametrelerin eğri altında kalan alanları (AUC) hesaplandı. Eşik değerler için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) belirlendi. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 01 Ocak 2007 – 31 Aralık 2008 döneminde GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalarda prospektif olarak yapıldı.

Çalışma süresince Hematoloji polikliniğine toplam 12363 hasta başvurusu oldu ve 754 yatış işlemi gerçekleşti. Bunlar içinde 122 yatış işlemi gerçekleşen 43 hematolojik maligniteli ve nötropenili hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 28'i erkek, 15'i kadın ve yaş ortalaması $41,21 \pm 16,29$ idi. Çalışmaya dahil edilen erkek hastalar kadın hastalara göre daha genç yaş grubuna aitti. Yaş ortalamaları erkek ve kadın hastalar için sırası ile $36,32 \pm 16,80$ ve $49,13 \pm 12,88$ olarak saptandı ($p=0.014$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların dekadlara göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık primer tanı akut myelositik lösemi (AML) (%41,8) idi. Bunu akut lenfositik lösemi (ALL) (%30,2) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) (%16,3) izlemekteydi. Cinsiyetlere göre primer tanıları incelendiğinde erkek cinsiyette AML %39,3, ALL %32,1 ve NHL %14,3; kadın cinsiyette ise AML %46,7, ALL %26,7 ve NHL %20 oranları ile en sık tanılardı (Tablo 4.1).

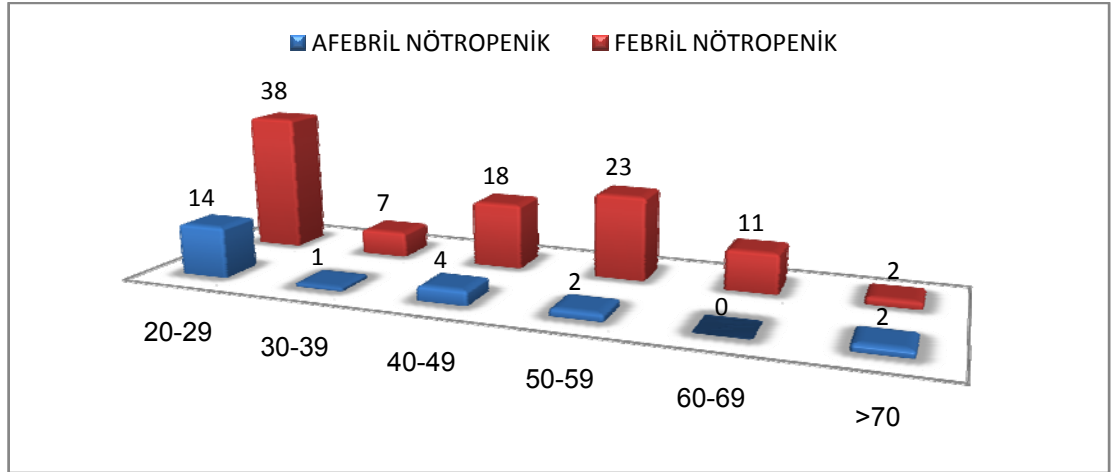
Çalışmaya dahil edilen 43 hastada 23 (%18,9)'ü afebril, 99 (%81,1)'u ise febril nötropenik olmak üzere toplam 122 atak gözlemlendi. Bu atakların 73 (% 59,8)'ü erkek, 49 (% 40,2)'u kadın olgulara ait idi. Nötropenik atak sayıları incelendiğinde olguların %63'ünde birden fazla atak görüldü. En fazla atak sayısı 7 atak olarak saptandı ve bir olguda gözlemlendi. Febril nötropenik 99 atağın 60 (% 60,6)'ı erkek, 39 (% 39,4)'u kadın hastalara ait iken; afebril 23 atağın 13 (% 56,5)'ü erkek, 10 (% 43,5)'u kadın hastalara ait idi (Tablo 4.1). Febril nötropenik atak ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Olguların nötropenik atak özellikleri

		ERKEK (Sayı:28)		KADIN (Sayı:15)		TOPLAM	
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
PRİMER TANI	AML*	11	39,3	7	46,7	18	41,8
	ALL*	9	32,1	4	26,6	13	30,3
	NHL*	4	14,3	3	20,0	7	16,3
	BURKİTT*	3	10,7	0	0	3	6,9
	KLL*	1	3,6	1	6,7	2	4,7
KT* DURUMU	ALDI	24	85,7	14	93,3	38	88,4
	ALMADI	4	14,3	1	6,7	5	11,6
İNCELENEN NÖTROPENİK ATAK SAYISI	1 ATAK	12	42,8	4	26,7	16	37,2
	2 ATAK	2	7,1	2	13,3	4	9,4
	3 ATAK	3	10,7	3	20,0	6	13,9
	4 ATAK	8	28,6	2	13,3	10	23,4
	5 ATAK	2	7,1	1	6,7	3	6,9
	6 ATAK	1	3,7	2	13,3	3	6,9
	7 ATAK	0	0	1	6,7	1	2,3
NÖTROPENİK ATAK TİPİ	FEBRİL	60	82,2	39	79,6	99	81,1
	AFEBRİL	13	17,8	10	20,4	23	18,9

*AML: Akut myelositik lösemi, ALL: Akut lenfositik lösemi, NHL: non-Hodgkin lenfoma, Burkitt: Burkitt lenfoma, KLL: Kronik lenfositik lösemi, KT: Kemoterapi

Ataklar dekalara göre incelendiğinde en fazla atak 20-29 yaş grubu olgulara aitti ($p=0,049$) (Şekil 4.2). Febril nötropenik ataklardaki ortalama yaş $41,39 \pm 16,26$, afebril ataklardaki ortalama yaş $35,04 \pm 16,27$ olarak saptandı. Febril nötropenik ataklar afebril ataklara göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 4.2. Dekadlara göre atak sayıları

Nötropeni gelişen 43 olgunun 38 (%88,4)'inde nötropenin kemoterapi ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Kemoterapi sonrası nötropeni gelişimi kadınlarda erkeklere oranla daha fazlaydı (sırasıyla %93,3 ve %85,7), ancak aradaki fark anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Dördü erkek, biri kadın olmak üzere toplam beş olgumuzda nötropeni gelişiminin kemoterapi uygulamasından bağımsız olduğu saptandı.

Febril nötropenik atakların en sık görüldüğü hastalıklar AML (46 olgu), ALL (33 olgu) ve NHL (15 olgu) idi. Cinsiyetlere göre tanılara bakıldığında ALL erkek hastalarda ($p=0,002$), AML de kadın hastaların ataklarında daha fazla görülmekteydi ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Cinsiyete ve tanılara göre nötropenik atakların dağılımı

TANI	ERKEK (Sayı)		KADIN (Sayı)		TOPLAM (Sayı)
	FEBRİL	AFEBRİL	FEBRİL	AFEBRİL	
ALL*	27	6	6	1	40
AML*	19	1	27	4	51
KLL*	1	1	1	0	3
BURKİTT*	3	2	-	-	5
NHL*	10	3	5	5	23
TOPLAM	60	13	39	10	122

*AML: Akut myelositik lösemi, ALL: Akut lenfositik lösemi, NHL: non-Hodgkin lenfoma, Burkitt: Burkitt lenfoma, KLL: Kronik lenfositik lösemi

İzlenen 122 atak febril ve afebril olmalarına göre değerlendirildiğinde febril ve afebril nötropenik ataklardaki ortalama yatış süreleri sırasıyla

41,28±26,48 ve 31,22±21,53 gün ve ortalama nötropeni süreleri de sırasıyla 15,41±9,75 ve 7,00±4,58 gün idi. Ortalama yatış süresi incelendiğinde febril ve afebril ataklar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Buna karşın ortalama nötropeni süresi febril ataklarda afebril ataklara göre daha uzun olarak belirlendi ($p=0,001$) (Tablo 4.3). Nötropeni süresinin 10 günden daha uzun olması şeklinde tanımlanan uzamış nötropeni sıklığı, febril nötropenik ataklı hastalarda afebril atak sahibi hastalara oranla daha fazla idi (Febril ataklarda 71/99, %71,7; afebril ataklarda 5/23, %21,7; $p<0,001$).

Tablo 4.3. Febril ve afebril nötropenik atakların karşılaştırılması

ATAK TÜRÜ	FEBRİL	AFEBRİL	p
ORTALAMA YAŞ	41,39 ± 16,26	35,04 ± 16,27	0,094
ORTALAMA YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	41,28 ± 26,48	31,22 ± 21,53	0,093
ORTALAMA NÖTROPENİ SÜRESİ (GÜN)	15,41 ± 9,75	7,00 ± 4,58	0,001

4.1. Febril Nötropenik Ataklar

Çalışmaya dahil edilen 43 olguda en fazla altı, en az bir febril nötropenik atakla karşılaşıldı. Bunların 18'inde (%41,8) bir, beşinde (%11,6) iki, dokuzunda (%20,9) üç, yedisinde (%16,3) dört, ikisinde (%4,6) beş febril nötropenik atak izlendi. En fazla febril nötropenik atak sayısı altı idi ve yalnızca bir olguda (%2,3) saptandı (Tablo 4.4).

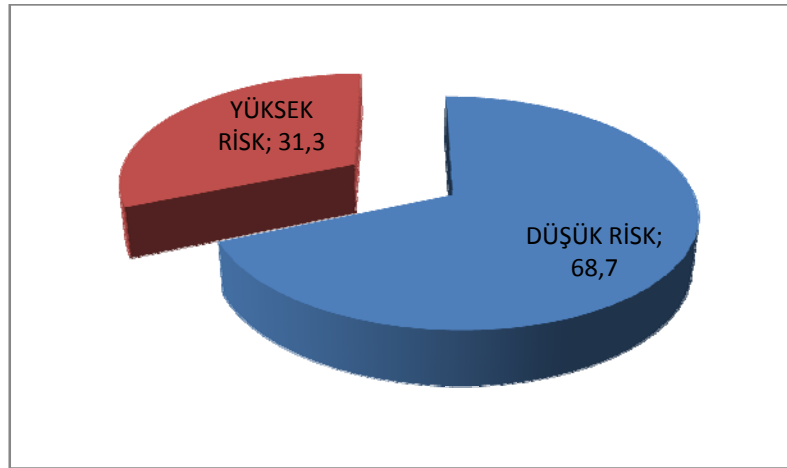
Tablo 4.4. Olguların febril nötropenik ataklarının sayısal dağılımı

ATAK SAYISI	OLGU SAYISI	%
1	18	18,2
2	5	10,1
3	9	27,3
4	7	28,3
5	2	10,1
6	1	6,0
TOPLAM	99	100

Febril nötropenik ataklardaki erkek olguların yaş ortalaması 35.95±16.77, kadın olguların yaş ortalaması 49.77±11.24 olarak saptandı.

Febril nötropenik atak geçiren erkek hastalarımız kadın hastalarımıza oranla daha genç yaş grubuna aitti ($p=0.001$). Febril nötropenik ataklardaki ortalama ateşli gün süresi $5,17 \pm 5,84$ gün olarak bulundu.

Febril nötropenik ataklarımızda ortalama MASCC skoru $20,85 \pm 1,80$ idi. Febril nötropenik atakların 68 (%68,7)'i düşük risk, 31 (%31,3)'i yüksek risk grubundaydı (Şekil 4.3). Düşük risk grubundaki atakların 39 (%57,3)'u erkek, 29 (%42,7)'u kadın cinsiyete ait iken; yüksek risk grubundaki atakların 21 (%67,7)'i erkek, 10 (%32,3)'u kadın cinsiyete ait idi. Olgularımız içindeki en yüksek riskli (MASCC = 17) olgu sayısı üç (%3) iken, en düşük riskli (MASCC = 23) olgu sayısı 30 (%30,3) idi (Tablo 4.5).



Şekil 4.3. Atakların MASCC skoruna göre risk dağılımı

Tablo 4.5. Atakların MASCC skor dağılımı

MASCC SKORU	OLGU SAYISI	%
17	3	3,0
18	10	10,1
19	15	15,2
20	3	3,0
21	38	38,4
23	30	30,3
TOPLAM	99	100

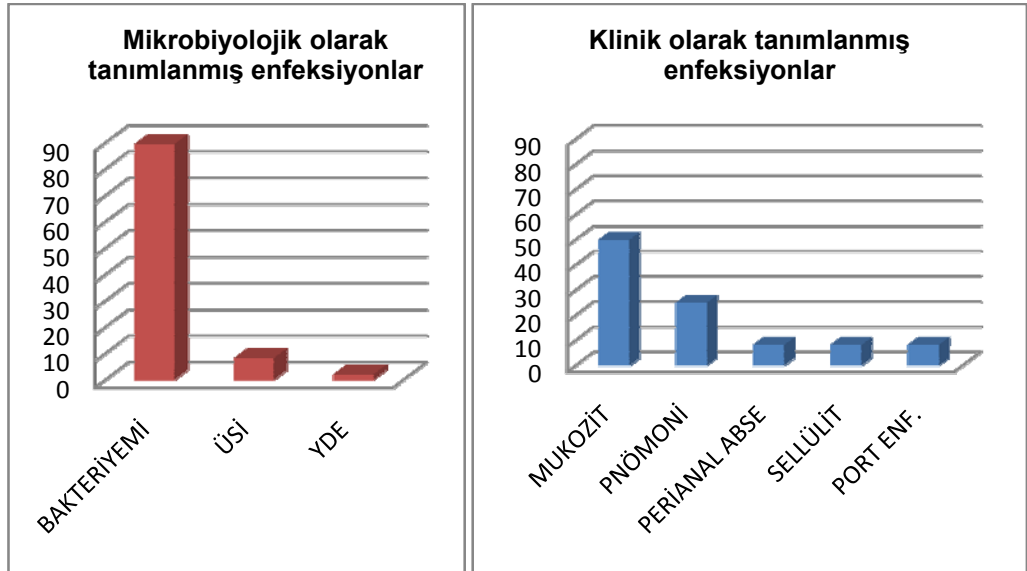
İzlenen 99 febril nötropenik atağın 71 (%71,7)'inde nötropeni süresinin 10 günden uzun olması şeklinde tanımlanan uzamış nötropeni mevcuttu ($p<0,001$). Atakların 46 (%46,4)'sında başlangıçtaki mutlak nötrofil sayısı $< 100 /\text{mm}^3$ iken 37 (%37,4)'sinde $100-500 /\text{mm}^3$, 16 (%16,2)'sında $500-1000 /\text{mm}^3$ arasındaydı.

4.2. Enfeksiyon Türleri

Febril nötropenik atak geçiren olgularda enfeksiyonlar aşağıdaki şekilde tanımlandı :

1. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon : 48 (%48,5),
2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon : 12 (%12,1),
3. Nedeni açıklanamayan ateş : 39 (%39,4).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış 48 enfeksiyon içinde bakteriyemi (43 olgu) en sık görülen enfeksiyon olup üriner sistem enfeksiyonu (dört olgu) ve yumuşak doku enfeksiyonundan (bir olgu) daha fazla idi. Klinik olarak tanımlanan 12 enfeksiyonda en fazla mukozit (altı olgu) görüldü. Bu enfeksiyonlar daha az yaygınlıkla görülen pnömoni (üç olgu) ve perianal abse, sellülit ve port enfeksiyonundan (biri birer olgu) daha fazla idi (Şekil 4.4).



ÜSİ : Üriner sistem enfeksiyonu, YDE : Yumuşak doku enfeksiyonu

Şekil 4.4. Ataklardaki enfeksiyonların dağılımı (%)

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek hastalara ait febril nötropenik ataklardaki mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve nedeni açıklanamayan ateş oranları sırasıyla 24 (%40), 9 (%15) ve 27 (%45) iken, kadın hastalara ait ataklardaki oranlar sırasıyla 24 (%61,5), 3 (%7,7) ve 12 (%30,8) olarak belirlendi. Kadın cinsiyette mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranının diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,036$).

Enfeksiyon grupları ortalama yaş, ortalama yatış süresi ve ortalama nötropeni süresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). En fazla ortalama yatış süresi nedeni açıklanamayan ateş grubunda ($43,56\pm25,81$ gün), en fazla ortalama nötropeni süresi ise mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon grubunda ($16,94\pm11,12$ gün) görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Enfeksiyon gruplarının özellikleri

	MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	NEDENİ AÇIKLANAMAYAN ATEŞ	p
ORTALAMA YAŞ	43,48 ± 14,49	32,67 ± 16,23	41,51 ± 17,79	0,119
ORTALAMA YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	40,35 ± 29,60	37,58 ± 12,86	43,56 ± 25,81	0,751
ORTALAMA NÖTROPENİ SÜRESİ (GÜN)	16,94 ± 11,12	16,42 ± 10,53	13,23 ± 7,22	0,198
ORTALAMA ATEŞLİ GÜN	6,73 ± 7,14	4,42 ± 3,77	3,49 ± 3,83	0,031

En uzun ortalama ateş süresi mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda ($6,73\pm7,14$ gün) gözlemlendi. Ortalama ateşli gün süreleri açısından mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ile nedeni açıklanamayan ateşli olgular arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,026$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Ortalama ateşli gün süresi açısından enfeksiyon grupları

ENFEKSİYON GRUBU	ORTALAMA ATEŞLİ GÜN	ENFEKSİYON GRUBU	ORTALAMA ATEŞLİ GÜN	p
MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	6,73 ± 7,14	KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ	4,42 ± 3,77	0,422
		NEDENİ AÇIKLANAMAYAN ATEŞ	3,49 ± 3,83	0,026
KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	4,42 ± 3,77	MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ	6,73 ± 7,14	0,422
		NEDENİ AÇIKLANAMAYAN ATEŞ	3,49 ± 3,83	0,874
NEDENİ AÇIKLANMAYAN ATEŞ	3,49 ± 3,83	MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ	6,73 ± 7,14	0,026
		KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ	4,42 ± 3,77	0,874

Risk faktörleri araştırıldığında; nedeni açıklanamayan ateş grubunda son iki ay içinde yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,036$). Santral kateter kullanımı da mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon grubunda daha yüksekti ($p=0,042$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Enfeksiyon türleri ve risk faktörleri

	MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ (n:48)	KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ (n:12)	NEDENİ AÇIKLANAMAYAN ATEŞ (n:39)	p
DAHA ÖNCE FEBRİL NÖTROPENİK ATAK	30	6	21	0,612
SON 6 AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	30	7	21	0,717
SON 2 AYDA HASTANEDE YATIŞ	29	8	19	0,414
SON 2 AYDA YOĞUN BAKIMDA YATIŞ	0	2	4	0,036
SANTRAL KATETER	25	3	11	0,042
OPERASYON	6	2	5	0,927
RADYOTERAPİ	1	1	0	0,200

Enfeksiyon grupları arasında önceden geçirilen ortalama febril nötropenik atak sayılarında anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0,041$). Bu farklılık mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve nedeni açıklanamayan ateş gruplarından kaynaklanmaktaydı ($p=0,042$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Geçirilen ortalama atak sayısı ve enfeksiyon grupları

ENFEKSİYON GRUBU	ORTALAMA ATAK SAYISI	ENFEKSİYON GRUBU	ORTALAMA ATAK SAYISI	p
MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	1,35 ± 1,25	KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ	0,83 ± 1,03	0,316
		NEDENİ AÇIKLANAMAYAN ATEŞ	0,77 ± 0,93	0,042
KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	0,83 ± 1,03	MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ	1,35 ± 1,25	0,316
		NEDENİ AÇIKLANAMAYAN ATEŞ	0,77 ± 0,93	0,983
NEDENİ AÇIKLANAMAYAN ATEŞ	0,77 ± 0,93	MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ	1,35 ± 1,25	0,042
		KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ	0,83 ± 1,03	0,983

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış 48 enfeksiyonun 43 (%89,6)'ünün kan kültüründe üreme saptandı (Tablo 4.10). Kan kültürü dışında enfeksiyon etkenleri en sık idrar (%18,7), abse (%8,3) ve balgam (%4,2) kültürlerinden izole edildi (Tablo 4.11). Kan kültürlerinin 34'ünde tek, dokuzunda çift mikroorganizma olmak üzere toplam 52 mikroorganizma izole edildi. İzole edilen bakterilerin 31 (% 59,6)'i gram pozitif, 19 (%36,5)'u gram negatif bakteriler iken, 2 (%3,8)'si de *Candida spp.* idi. Gram pozitif bakteriler arasında en sık izole edilen bakteri metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) idi. Gram negatif bakterilerde en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli* idi. İzole edilen gram negatif bakterilerin beşinde indüklenebilir beta-laktamaz (İBL) enzimi, birinde ise genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzim aktivitesi saptandı. İndüklenebilir beta-laktamaz enzimi izole edilen üç *Pseudomonas spp.*'in tamamında (%100), *Acinetobacter spp.* (%50) ve *Citrobacter spp.* (%100) suşlarının birer tanesinde saptandı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesi ise bir *Escherichia coli* (%14,3) suşunda gözlemlendi. Gram pozitif bakterilerde en duyarlı antibiyotiklerin teikoplanin, vankomisin ve linezolid, gram negatiflerde ise meropenem, imipenem, amikasin ve netilmisin olduğu saptandı.

Tablo 4.10. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

GRAM POZİTİF	SAYI	%	GRAM NEGATİF	SAYI	%	MANTAR	SAYI	%
MRKNS*	13	25,0	<i>Escherichia coli</i>	7	13,4	<i>Candida</i>	2	3,8
MSSA*	10	19,2	<i>Klebsiella spp.</i>	5	9,6			
MSKNS*	2	3,8	<i>Pseudomonas spp.</i>	3	5,7			
<i>Enterococcus spp</i>	2	3,8	<i>Acinetobacter spp.</i>	2	3,8			
<i>Streptococcus oralis</i>	2	3,8	<i>Citrobacter spp.</i>	1	1,9			
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	1,9	<i>Enterobacter spp.</i>	1	1,9			
<i>S.pneumoniae</i>	1	1,9						
Toplam	31	59,6		19	36,5		2	3,8

*MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*, MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok

Tablo 4.11. Diğer kültürlerde üreyen mikroorganizmalar

	Gram pozitif	Sayı	Gram negatif	Sayı
İdrar	MRKNS	1	<i>Escherichia coli</i> *	6
	<i>Enterococcus spp.</i>	1	<i>Klebsiella spp.</i>	2
Balgam	<i>Enterococcus spp.</i>	1	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
Abse	MSSA	1	<i>Escherichia coli</i>	1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	<i>Pseudomonas spp.*</i>	1

*Bir *E.coli* suşunda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz aktivitesi, bir *Pseudomonas spp.* suşunda indüklenebilir beta laktamaz aktivitesi gözlemlendi.

Febril nötropenik ataklarda en sık ampirik antibiyoterapi tedavi şeklinin karbapenem + aminoglikozidden oluşan ikili kombinasyon tedavisi olduğu gözlemlendi (70/99, %70,7). Vankomisin iki olguda kombinasyona eklendi. Monoterapi yalnızca bir olguda tercih edildi (Tablo 4.12). Beta laktam grubu tedavi başlanan olguların yedisinde (7/27, %25,9) karbapeneme geçildi.

Tablo 4.12. Febril nötropenik ataklardaki ampirik antibiyoterapi

Ampirik tedavi	Sayı	%
Meropenem + Amikasin	70	70,7
Piperasilin tazobaktam + Amikasin	15	15,2
Sefoperazon sulbaktam + Amikasin	8	8,1
Sefepim + Amikasin	3	3,0
Sefoperazon sulbaktam	1	1,0
Meropenem + Amikasin + Vankomisin	2	2,0
+ Antifungal	44	44,4
+ Vankomisin	14	14,1

Risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla febril nötropenik atak insidansı ile cinsiyet, yaş, yatış süresi, nötropeni süresi, profilaktik antibiyotik kullanımı, önceden febril nötropenik atak geçirme öyküsü, son altı ayda antibiyotik kullanımı, son iki ay içinde hastanede ya da yoğun bakımda yatış öyküsü, santral kateter kullanımı, operasyon ve radyoterapi arasındaki ilişki incelendi. Febril nötropenik atak gelişimi açısından yaşın >50 olması, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması, 20 günden daha uzun süre hastanede yatış ve santral kateter kullanımının bağımlı risk faktörleri olduğu belirlendi. Değerlendirilen bu parametrelerden nötropeni süresinin 10 günden uzun olması ($p=0,011$; OR: 6,439, CI%95 1,537-26,724) ve santral kateter kullanımının ($p=0,046$; OR: 5,494, CI%95 1,027-29,394) febril nötropenik atak gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı (Tablo 4.13).

Çalışma boyunca izlenen 43 olgudan 10 (%23,2)'unda mortalite gelişti. Febril nötropenik 99 atağın sekizi (%8,1), afebril nötropenik 23 atağın ikisi (%8,7) fatal seyretti (mortalite oranları sırası ile %18,6 ve %4,6). Mortal seyir açısından afebril ve febril nötropenik ataklar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Febril nötropenik atak sonrası mortalite gelişen olguların dördü (%50) ALL, üçü (%37,5) AML ve biri (%12,5) NHL tanılarına sahipti. Bununla birlikte febril nötropenik ataklarda yüksek riskli hastalardaki mortalite oranı düşük riskli hastalarinkinden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla %75 ve %25, $p=0,005$). Mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla mortalite ile cinsiyet, yaş, yatış süresi, nötropeni süresi, profilaktik antibiyotik kullanımı, önceden febril nötropenik atak geçirme öyküsü, son altı ayda antibiyotik kullanımı, son iki ay içinde hastanede ya da yoğun bakımda yatış öyküsü, santral kateter kullanımı, risk grubu ve bakteriyemi arasındaki ilişki incelendi. İncelenen bu parametrelerden yatış süresinin 20 günden uzun olması ve MASCC skoruna göre yüksek risk grubunda olmak bağımlı risk faktörleri olarak belirlendi. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinde yine yatış süresinin 20 günden uzun olması ($p=0,033$; OR: 0,026, CI%95 0,001-0,750) ve MASCC skoruna göre yüksek risk grubunda olmak ($p=0,026$; OR: 30,417, CI%95 1,515-610,647) bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo

4.14). Enfeksiyon gruplarından en fazla mortalite mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda (beş olgu, %62,5) görüldü. Bu hastaların tamamında bakteriyemi mevcuttu (bir olgu MSSA, bir olgu MRKNS, bir olgu *Klebsiella spp.*, bir olgu *Pseudomonas spp.*-İBL (+) ve bir olgu MSSA + *E.coli*). Bununla birlikte nedeni açıklanamayan ateş grubunda üç (%37,5) mortalite ile karşılaşılrken klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon grubunda mortalite görülmedi (Tablo 4.15).

Tablo 4.13. Febril nötropeni gelişimi için risk faktörleri

		FEBRİL	A FEBRİL	p (χ^2)	OR (CI %95)	p (Lojistik regresyon)	OR (CI %95)
CİNSİYET	ERKEK	60	13	0,719		0,077	
	KADIN	39	10				
YAŞ	≤50	64	20	0,037	0,369 (0,124-1,095)	0,074	
	>50	35	3				
YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	≤20 GÜN	9	8	0,001	0,717 (0,529-0,973)	0,069	
	>20 GÜN	90	15				
NÖTROPENİ SÜRESİ (GÜN)	≤ 10 GÜN	28	18	<0,001	0,303 (0,138-0,665)	0,011	6,439 (1,537-26,724)
	>10 GÜN	71	5				
PROFİLAKSİ	VAR	14	5	0,365		0,584	
	YOK	85	18				
ÖNCEDEN FEBRİL NÖTROPENİK ATAK	VAR	57	13	0,927		0,070	
	YOK	42	10				
SON 6 AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	VAR	58	18	0,079		0,086	
	YOK	41	5				
SON 2 AYDA HASTANEDE YATIŞ	VAR	56	16	0,253		0,766	
	YOK	43	7				
SON 2 AYDA YOĞUN BAKIMDA YATIŞ	VAR	6	0	0,226		0,999	
	YOK	93	23				
SANTRAL KATETER KULLANIMI	VAR	39	4	0,047	0,441 (0,175-1,112)	0,046	5,494 (1,027-29,394)
	YOK	60	19				
OPERASYON	VAR	13	3	0,991		0,360	
	YOK	86	20				
RADYOTERAPİ	VAR	2	1	0,516		0,594	
	YOK	97	22				

BAĞIMLI RİSK FAKTÖRLERİ

BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 4.14. Febril nötropenik ataklarda mortalite ile ilişkili risk faktörleri

		SAĞ	EKSİTUS	p (χ^2)	OR (CI %95)	p (Lojistik regresyon)	OR (CI %95)
CİNSİYET	ERKEK	56	4	0,522		0,266	
	KADIN	35	4				
YAŞ	≤50	59	5	0,895		0,097	
	>50	32	3				
YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	≤20 GÜN	6	3	0,004	1,495 (0,871-2,563)	0,033	0,026 (0,001-0,750)
	>20 GÜN	85	5				
NÖTROPENİ SÜRESİ (GÜN)	≤ 10 GÜN	26	2	0,830		0,185	
	>10 GÜN	65	6				
PROFİLAKSİ	VAR	14	0	0,231		0,998	
	YOK	77	8				
ÖNCEDEN FEBRİL NÖTROPENİK ATAK	VAR	54	3	0,231		0,319	
	YOK	37	5				
SON 6 AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	VAR	55	3	0,207		0,541	
	YOK	36	5				
SON 2 AYDA HASTANEDE YATIŞ	VAR	53	3	0,256		0,636	
	YOK	38	5				
SON 2 AYDA YOĞUN BAKIMDA YATIŞ	VAR	6	0	0,454		0,999	
	YOK	85	8				
SANTRAL KATETER KULLANIMI	VAR	34	5	0,163		0,735	
	YOK	57	3				
RİSK GRUBU	DÜŞÜK	66	2	0,005	0,366 (0,218-0,617)	0,026	30,417 (1,515-610,647)
	YÜKSEK	25	6				
BAKTERİYEMİ	VAR	38	5	0,256		0,238	
	YOK	53	3				

BAĞIMLI RİSK FAKTÖRLERİ

BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 4.15. Mortalite gelişen febril nötropenik hastaların özellikleri

OLGU NO	YA Ş	TANI	MASCC SKORU	YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	NÖTROPENİ SÜRESİ (GÜN)	ATEŞLİ GÜN SÜRESİ	ENFEKSİYON TÜRÜ	ETKEN	TEDAVİ	TEDAVİ MODİFİKASYONU
1	22	ALL ^a	18	49	38	18	Bakteriyemi	MSSA ^b	Meropenem+Amikasin	+Antifungal +Vankomisin
2	23	ALL ^a	17	32	21	19	Bakteriyemi	MRKNS ^b	Meropenem+Amikasin	+Antifungal
3	30	ALL ^a	21	42	22	16	Bakteriyemi	<i>E.coli</i> +MSSA ^b	Pip/Taz ^c +Amikasin	+Antifungal +Vankomisin
4	43	AML ^a	21	54	38	1	Nedeni açıklanamayan ateş	-	Sef/Sul ^c +Amikasin	-
5	48	ALL ^a	18	28	22	6	Bakteriyemi	<i>Pseudomonas</i> <i>spp. (IBL+)</i>	Meropenem+Amikasin	+Antifungal
6	53	AML ^a	18	5	5	1	Nedeni açıklanamayan ateş	-	Meropenem+Amikasin	-
7	64	AML ^a	19	18	12	1	Bakteriyemi	<i>Klebsiella</i> spp.	Meropenem+Amikasin	-
8	70	NHL ^a	19	20	6	1	Nedeni açıklanamayan ateş	-	Sef/Sul*+Amikasin	Meropenem+Amikasin

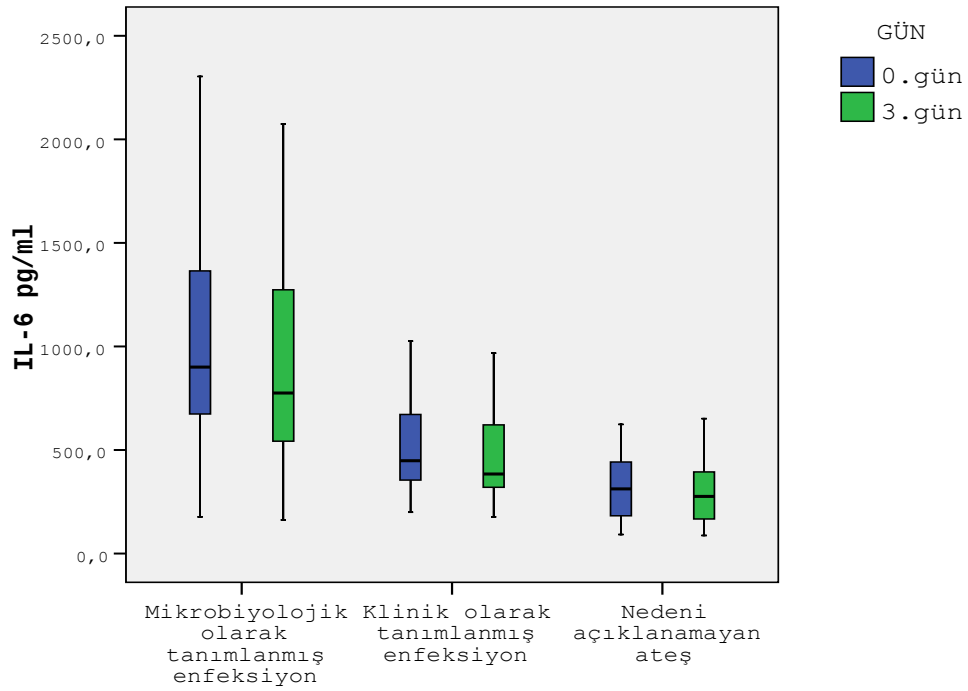
^a ALL: Akut lenfositik lösemi, AML: Akut myelositik lösemi, NHL: non-hodgkin lenfoma. ^bMSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok. ^c Pip/Taz: Piperasilin tazobaktam, Sef/Sul: Sefoperazon sulbaktam.

4.3. C-Reaktif Protein, Proinflamatuvar Sitokinler ve Prokalsitonin

Febril nötropenik ataklardaki ortalama CRP değerleri 0. günde (CRP-0) 112 ± 29 mg/l iken 3. günde (CRP-3) 116 ± 58 mg/l olarak saptandı. Enfeksiyon türleri, bakteriyemi gelişimi, etkenin gram pozitif veya negatif olması ve mortalite açısından CRP-0 değerleri arasında fark saptanmadı. Buna karşılık CRP-3 değerleri mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda ($p<0,001$) ve bakteriyemi gelişenlerde ($p<0,001$) belirgin olarak daha yüksekti (Tablo 4.18).

Ortalama IL-1 β değerleri 0. Günde (IL-1 β -0) 70 ± 44 pg/ml, 3. günde 49 ± 36 pg/ml olarak saptandı. IL-1 β değerleri ile enfeksiyon türü, bakteriyemi gelişimi, etkenin gram pozitif veya negatif olması ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.18).

Ortalama IL-6 değerleri 0.günde (IL-6-0) 697 ± 538 pg/ml ve 3.günde (IL-6-3) 599 ± 466 pg/ml olarak saptandı. Hem IL-6-0 hem de IL-6-3 mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda ($p<0,001$) ve bakteriyemi gelişenlerde ($p<0,001$) anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Bununla birlikte gram negatif etkenlere bağlı enfeksiyonlarda gram pozitiflere göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi (Tablo 4.18). ROC analizinde bakteriyemi gelişimine göre IL-6-0 için eğri altında kalan alan (AUC) 0,920 olarak saptandı. IL-6-0 için $>623,8$ pg/ml değeri baz alındığında sensitivite %89,2, spesifite %92,2, pozitif prediktif değer (PPV) %89,2 ve negatif prediktif değer (NPV) %92,2 olarak bulundu ($p=0,001$).

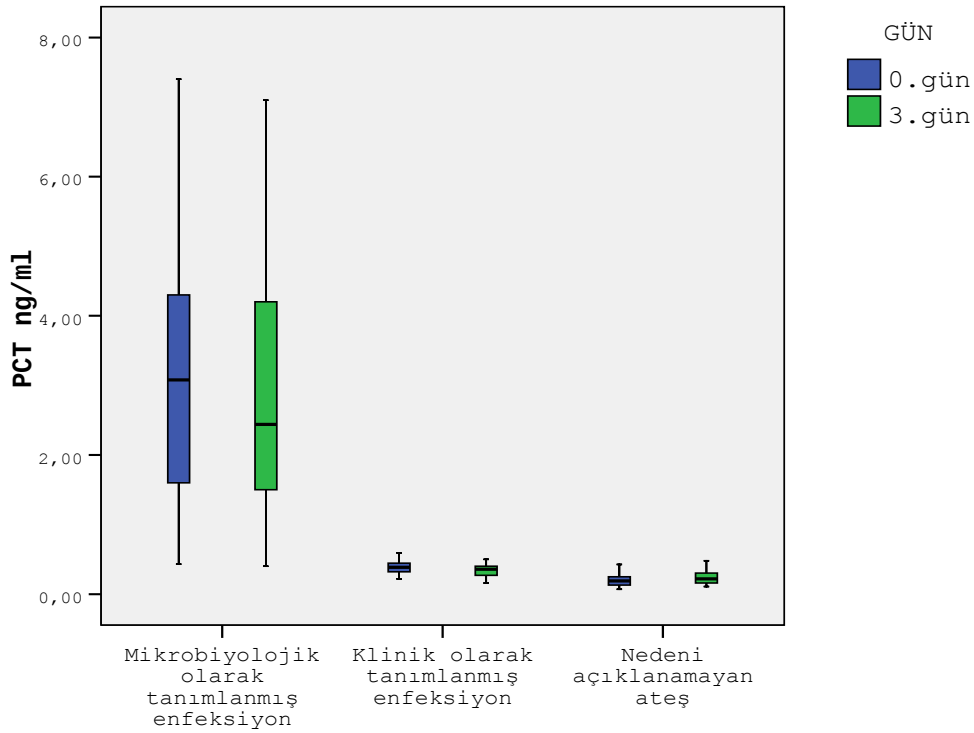


Şekil 4.5. Enfeksiyon türlerine göre IL-6 değerlerinin dağılımı

Ortalama IL-10 değerleri 0.günde (IL-10-0) 59 ± 73 pg/ml ve 3.günde (IL-10-3) 42 ± 44 pg/ml idi. Hem IL-10-0 hem de IL-10-3 bakteriyemi gelişen olgularda gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Enfeksiyon türlerine göre incelendiğinde sadece mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ile nedeni açıklanamayan ateş arasında IL-10-0 açısından anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Buna karşın üçüncü gündeki değerler ele alındığında mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ile hem klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ($p = 0,031$) hem de nedeni açıklanamayan ateş arasında ($p < 0,001$) anlamlı fark saptandı (Tablo 4.18).

Ortalama TNF- α değerleri 0.günde (TNF- α -0) 56 ± 32 pg/ml, 3.günde (TNF- α -3) 42 ± 35 pg/ml olarak bulundu. Bakteriyemi gelişen olgularda hem TNF- α -0 hem de TNF- α -3 anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,002$ ve $p = 0,007$). Benzer şekilde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ile nedeni açıklanamayan ateş arasında da TNF- α -0 ve TNF- α -3 açısından anlamlı fark saptandı ($p = 0,003$ ve $p = 0,015$) (Tablo 4.18).

Ortalama PCT değerleri 0.günde (PCT-0) $1,62 \pm 1,87$ ng/ml ve 3.günde (PCT-3) $1,54 \pm 1,71$ ng/ml olarak saptandı. PCT-0 ve PCT-3 değerleri mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda ve bakteriyemi gelişenlerde anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Bununla birlikte PCT-3 mortalite gelişen ataklarda da gelişmeyen ataklara göre belirgin yüksek bulundu ($p = 0,031$). ROC analizinde bakteriyemi gelişimine göre PCT-0 için eğri altında kalan alan (AUC) 0,993 olarak saptandı. PCT-0 için $>1,2$ ng/ml değeri baz alındığında sensitivite %94,6, spesifite %100, pozitif prediktif değer (PPV) %100 ve negatif prediktif değer (NPV) %96,2 olarak bulundu ($p = 0,001$) (Tablo 4.17).



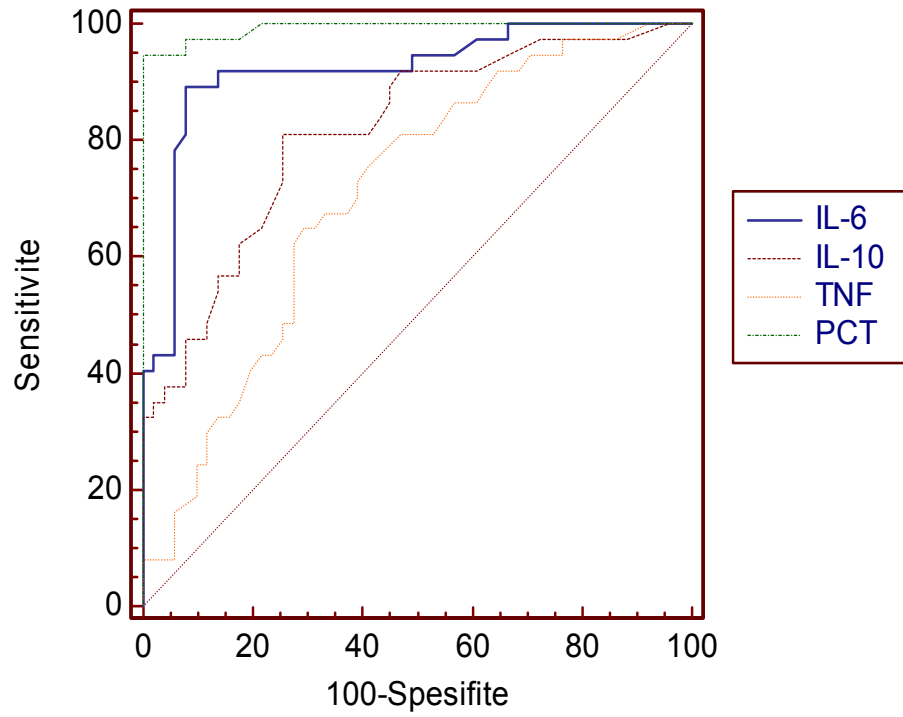
Şekil 4.6. Enfeksiyon türlerine göre PCT değerlerinin dağılımı

Bakteriyemi gelişimi açısından IL-6, IL-10, TNF- α ve PCT'nin 0. gündeki (Tablo 4.16 ve Şekil 4.7) ve 3. gündeki (Tablo 4.17 ve Şekil 4.8) değerlerine göre eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında PCT ve IL-6'nın eğri altında kalan alanları en fazla parametreler olduğu, bu nedenle diğerlerine oranla daha değerli testler olduğu belirlendi.

Tablo 4.16. Bakteriyemi varlığına göre AUC'lerin karşılaştırılması (0. gün)

PARAMETRE (AUC0)	IL-10 (0,815)	TNF- α (0,708)	PCT (0,993)
IL-6 (0,920)	0,018*	0,001*	0,029*
IL-10 (0,815)		0,138	<0,001*
TNF α (0,708)			<0,001*

*p<0,05 anlamlı kabul edildi.

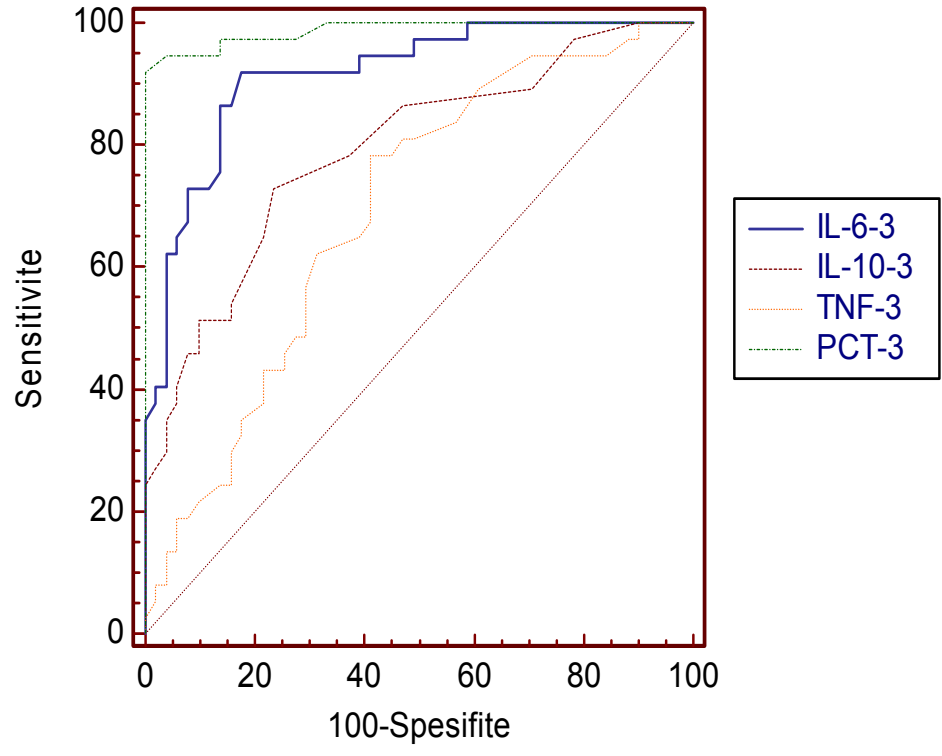


Şekil 4.7. ROC eğrilerinin karşılaştırılması (0. gün)

Tablo 4.17. Bakteriyemi varlığına göre AUC'lerin karşılaştırılması (3. gün)

PARAMETRE (AUC3)	IL-10 (0,793)	TNF- α (0,693)	PCT (0,988)
IL-6 (0,916)	0,010*	0,001*	0,043*
IL-10 (0,793)		0,183	<0,001*
TNF α (0,693)			<0,001*

*p<0,05 anlamlı kabul edildi.



Şekil 4.8. ROC eğrilerinin karşılaştırılması (3. gün)

Tablo 4.18. CRP, proinflatuar sitokinler ve PCT'nin 0 ve 3. gündeki değerlerinin karşılaştırılması

		CRP (mg/l)		IL-1 β (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)		IL-10 (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)		PCT (ng/ml)	
		0. gün	p	0. gün	p	0. gün	p	0. gün	p	0. gün	p	0. gün	p
Enfeksiyon türü	Mikrobiyolojik	115	*	68	*	1044	<0,001	90	<0,001	68	0,003	3,12	<0,001
	Klinik	114		70		535		39		45		0,39	
	NBA	108		73		325		28		44		0,20	
Bakteriyemi	Var	118	*	72	*	1127	<0,001	97	<0,001	68	0,002	3,42	<0,001
	Yok	107		69		384		31		46		0,32	
Patojen türü	Gram (+)	126	*	72	*	970	*	84	*	72	*	3,34	*
	Gram (-)	111		75		1293		83		57		3,59	
Sağkalım	Sağ	112	*	70	*	688	*	59	*	55	*	1,53	*
	Exitus	114		73		851		55		65		3,10	

*Anlamlı değil.

		CRP (mg/l)		IL-1 β (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)		IL-10 (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)		PCT (ng/ml)	
		3. gün	p	3. gün	p	3. gün	p	3. gün	p	3. gün	p	3. gün	p
Enfeksiyon türü	Mikrobiyolojik	151	<0,001	44	*	887	<0,001	61	<0,001	50	0,013	2,86	<0,001
	Klinik	90		51		476		27		35		0,42	
	NBA	82		53		286		22		33		0,30	
Bakteriyemi	Var	159	<0,001	46	*	966	<0,001	66	<0,001	50	0,007	3,14	<0,001
	Yok	84		50		332		25		35		0,39	
Patojen türü	Gram (+)	167	*	46	*	827	*	58	*	50	*	3,10	*
	Gram (-)	135		48		1061		54		47		3,22	
Sağkalım	Sağ	114	*	48	*	590	*	42	*	41	*	1,44	0,031
	Exitus	140		57		744		40		56		3,14	

*Anlamlı değil.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma hematolojik maligniteli hastalarda gelişen nötropeni ataklarının özelliklerini ve risk faktörlerini ortaya koyan aktif prospektif sürveyansa dayalı ülke çapında yapılmış olan ilk epidemiyolojik çalışmadır. Sürveyansın iki yıl boyunca kesintisiz uygulanmış olması, sıralı febril ve afebril atakların aktif olarak izlenmesi, uluslararası standardize edilmiş skorlama sistemi ile klinik tablonun ilişkilendirilmesi ve febril nötropeni gelişiminde etkili olan bağımlı ve bağımsız risk faktörlerinin belirlenmiş olması bu çalışmayı değerli kılan ve günümüze kadar yapılmış çalışmalardan ayıran başlıca özellikleridir.

Çalışmamız iki yıl süresince yatırılarak takip edilen hematolojik maligniteli ve nötropenik 43 hastada yapıldı. Ülkemizde bu güne kadar yapılmış olan benzer çalışmalarda Sarı ve ark. (90) 41, Saçar ve ark. (91) da 59 hematolojik maligniteli olguyu çalışma kapsamına dahil etmişlerdi. Olgularımızda ortalama yaş $41,21 \pm 16,29$ iken diğer çalışmalarda sırasıyla 38,6 ve $48,3 \pm 18,9$ idi. Ancak bu çalışmalardaki olguların tümü çalışmamızdan farklı olarak febril nötropenili olgulardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya nötropeni nedeniyle dahil edilen hematolojik maligniteli hastalarda en sık primer tanı AML (46 olgu) idi. Bunu ALL ve NHL izliyordu. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda febril nötropenili hastaların en sık primer tanıları Çelebi ve ark. (92) tarafından AML (44 olgu) ve ALL (6 olgu); Sarı ve ark. (90) tarafından AML (41 olgu) ve ALL (11 olgu); Saçar ve ark. (91) tarafından da AML (55 olgu), ALL (14 olgu) ve NHL (4 olgu) olarak bildirilmiştir. Yurt dışından yapılan çalışmalarda benzer şekilde AML olgularına daha fazla rastlanmaktadır (93). Bunun nedenleri arasında hastalığın myelositer seriyi baskılaması ve fagositik aktivite başta olmak üzere immün sistemin mikroorganizma saldırılarına karşı ciddi oranda savunmasız kalması sayılabilir. Ayrıca bu olgularda yaygın şekilde kullanılan doksorubisin, ifosfamid, siklofosfamid, etoposid ve sitarabin gibi kemoterapötik ajanların bağışıklık sistemini baskılamış olması da hastalığa daha fazla zemin hazırlamış olabilir.

İmmünsüpresyonun, hematolojik maligniteli hastalarda en yaygın nedeni nötropenidir. Nötropenik hastalarda kolayca ortaya çıkabilen enfeksiyon atakları mortalite ve morbidite gibi hastanede yatış süresini de uzatmaktadır. Ortalama yatış süreleri incelendiğinde, özellikle febril nötropenik atak sahibi olan hematolojik maligniteli hastalarda afebril nötropenik hastalara oranla ortalama yatış sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (94). Çalışmamızda da benzer şekilde febril nötropenik olguların afebril olgulara oranla hastanede daha uzun süre yattıkları saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalar daha çok febril nötropenik hasta grubunu kapsamakta olup yatış süreleri 2 ile 45 gün arasında bildirilmiştir (95).

Ortalama nötropeni süresi hematolojik maligniteli hasta grubunda ortalama yatış süresini doğrudan etkileyen özelliklerden biridir. Çalışmamızda ortalama nötropeni süresinin febril ve afebril ataklar arasında farklılık gösterdiği ve febril nötropenik hastalarda anlamlı derecede uzun olduğu saptanmıştır. Ortalama nötropeni süresinin uzunluğu olgularımızda febril atakların ortaya çıkışını kolaylaştıran ve enfeksiyon riskini arttıran en belirleyici faktörlerden biri olarak düşünülmüştür. Genel anlamda nötropeni süresinin 10 günden uzun olması yüksek risk oluşturan bir durum olarak kabul edilmektedir (14). Ülkemizde febril nötropenik ataklı olgularda saptanan ortalama nötropeni süresinin 6,0-11,7 gün arasında değiştiği bildirilmiştir (91,96,97). Bu sonuçlarla karşılaştırıldığında febril nötropenik olgularımıza ait $15,4 \pm 9,8$ günlük ortalama nötropeni süresi daha uzun bulunmuştur. Bu farklılığın hastalığın klinik durumu, uygulanan tedavi protokollerindeki farklılık ve altta yatan diğer risk faktörlerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde bugüne kadar yapılmış olan ve afebril nötropenik hastalarda ortalama nötropeni süresinin değerlendirildiği yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Savaş ve ark. (97) tarafından yapılan bu çalışmada afebril nötropenik olgularda saptanan ortalama nötropeni süresi $(9,9 \pm 4,3)$ gün çalışmamızda bulduğumuz afebril nötropenik hastaların sonuçlarına $(7,0 \pm 4,6)$ benzer düzeyde bulunmuştur.

Febril nötropenik ataklardaki ortalama ateşli gün süresi çalışmamızda $5,17 \pm 5,84$ gün olarak saptanmıştır. Ülkemizde hematolojik maligniteli hastalar üzerinde yapılmış olan iki çalışmada bu süre 5,3 gün (90) ve $11,0 \pm 7,3$ gün (91) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmalarda enfeksiyon türlerine göre ateş süresi değerlendirilmemiş olup, çalışmamızda en uzun ateşli gün süresinin mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonların diğer enfeksiyon gruplarına göre önceden daha fazla sayıda febril nötropenik atak geçirdikleri belirlenmiştir. Ancak bu ilişki diğer çalışmalarda araştırılmamıştır.

Febril nötropenik ataklarda MASCC skoru nötropeni derinliği ve süresinden bağımsız olarak hastaların risk grubunu belirlemek için önerilmiş olan bir skarlama sistemidir. Uys ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada %95 sensitivite ve spesifite ile düşük riskli hastaların %98,3'ü ve yüksek riskli hastaların %86,4'ü bu skarlama sistemi ile doğru şekilde tanımlanmıştır. Çalışmamızda ortalama MASCC skoru $20,85 \pm 1,80$ 'dir. Ataklarımızın %68,7'si düşük risk, %31,3'ü de yüksek risk grubunda saptanmıştır. Ülkemizde Kandemir ve ark. (98) tarafından yapılan hematolojik ve solid maligniteli hastaların incelendiği bir çalışmada febril nötropenik atakların %54'ünün düşük, %46'sının yüksek risk grubunda olduğu gösterilmiştir. Uys ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada risk grubunun belirlenmesindeki hataların en sık 19-21 arasında skor alan ataklarda olduğu belirtilmesine rağmen MASCC skoru günümüzde febril nötropenik atakların değerlendirilmesinde kullanılabilecek en geçerli ve en güvenilir skarlama sistemi olarak kabul edilmektedir.

Febril nötropenik hastalarda MASCC skoru gibi prognozu belirleyen faktörlerden biri de nötropeni süresidir. Çalışmamızda izlenen 99 febril nötropenik atağın 71 (%71,7)'inde nötropeni süresinin 10 günden daha uzun olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda nötropeni süresi için öngörülen kritik süre yedi gün olarak düşünülmekle birlikte, genel kabul edilen süre 10 gündür. Dokuz Eylül Üniversitesi'nden yapılan solid ve hematolojik maligniteli

olguların bir arada izlendiği bir çalışmada 148 febril nötropenik ataklı olgunun %38,5'inde nötropeni süresinin yedi günden fazla olduğu görülmüştür (95). Bu çalışmada nötropeni süresi yedi günden az olan olguların mortalitesi %11, yedi günden uzun olan olgularda %16 bulunmuş, aradaki farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda nötropeni süresi 10 günden az olan olgularda mortalite (%25), 10 günden daha uzun olan olgulardan (%75) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Nötropeni süresi ile enfeksiyon arasındaki ilişki 1966 yılında Bodey ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmadan beri 40 yıldan uzun bir süredir bilinmektedir. Bu nedenle özel bir hasta grubu olan maligniteli hastalarda nötropeni süresinin uzadığı durumlarda enfeksiyon gelişiminin önlenmesi amacıyla kontrol önlemlerine daha fazla önem verilmesi yerinde olacaktır.

Febril nötropenik ataklardaki enfeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ve nedeni açıklanamayan ateş şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ülkemizde Kandemir ve ark. (98) tarafından yapılan bir çalışmada atakların %28'inde mikrobiyolojik tanı, %41'inde klinik tanı konulurken %31'inde ateşin nedeni bulunamamıştır. Pehlivan ve ark. (95) tarafından yapılan çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %26, %39 ve %35 olarak saptanmıştır. Yakın zamanda Saçar ve ark. (91) tarafından yapılan bir çalışmada mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar %35,6, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar %28,9 ve nedeni açıklanamayan ateş %35,5 oranlarında gözlenmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda da ülkemizdekine benzer sonuçlar bildirilmiştir. Kanafani ve ark. (99) tarafından yapılan bir çalışmada enfeksiyon oranları sırası ile %29,4, %46,9 ve %23,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda nedeni açıklanamayan ateş oranlarımız diğer çalışmalarla benzer düzeyde bulunmasına karşın, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranı daha yüksek (%48,5), klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranı daha düşük saptanmıştır (%12,1). Bunun önemli nedenleri arasında febril nötropenik ataklı hastalarda uygulanan aktif sürveyans ile kültür alma alışkanlığının arttırılmış olması sayılabilir. Ayrıca son yıllarda daha fazla tercih edilen

otomatize sistemlerin yüksek duyarlılığı sonucu pozitifliğinde bir artış saptanmış olabilir.

Bakteriyemi febril nötropeni hastalarında mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonların en yaygın sebeplerinden biri olup, yaklaşık %25-30'undan sorumlu tutulmaktadır (100). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bakteriyemi en sık karşılaşılan mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon olarak bildirilmektedir. Kandemir ve ark. (98) çalışmasında %39,1, Pehlivan ve ark. (95) çalışmasında %20 ve Saçar ve ark. (91) da çalışmalarında %56,3 oranlarında bakteriyemiden söz etmektedir (Tablo 4.18). Kanafani ve ark. (99)'nın çalışmasında bu oran %18,9 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlardaki bakteriyemi oranı %89,6 olarak bulunmuştur. Bu oran ülkemiz ve dünya oranlarından oldukça yüksektir. Çalışmamızda febril nötropenik ataklardaki bakteriyemi oranımız ise %43,4 olarak bulunmuştur (Tablo 4.19). Hastanemizde 1997 yılında Öztürk ve ark. (101) tarafından yapılan hematolojik ve solid maligniteli 53 febril nötropeni atağın izlendiği bir çalışmada bakteriyemi %11,3 olarak saptanmıştır. Hastanemizdeki bu artışın sebebi geçen süre zarfında kalıcı IV kateteterlerin daha yaygın kullanılmaya başlanması ile hasta risk faktörleri, nötropeni süresi, derinliği ve diğer faktörlere bağlı olabilir. Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlardaki santral kateter kullanım oranlarımız (%52,1) diğer enfeksiyon gruplarından (%27,5) anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu da bakteriyemi gelişimini kolaylaştıran bir girişim olarak kabul edilmiştir.

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlardaki en sık tanı ülkemizde yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (91,95,98). Çalışmamızda mukozit (%50) en sık karşılaşılan klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon türüdür. Yapılan benzer çalışmalarda febril nötropenik hastalarda mukozitin %16 oranında saptandığı ve en sık karşılaşılan hastalıklardan biri olduğu bildirilmiştir (96). Malignitelerin tedavilerinde kullanılan kemoterapötik ajanların mukoza hasarı yapma

potansiyellerinin fazla olması mukozitin bu hasta grubunda neden daha fazla görüldüğünü açıklamaktadır. Mukozit bu hasta grubunda aynı zamanda yetersiz beslenme ve genel düşkünlük içinde mukoza bütünlüğünün bozulması, yetersiz immün yanıt nedeniyle mikroorganizma kolonizasyonu sonucu daha kolay enfeksiyon gelişimine de bağlı olabilir.

Tablo 4.19. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bakteriyemi oranları

NO	ÇALIŞMA GRUBU	YIL	ATAK SAYISI	BAKTERİYEMİ (%)
1	Yaylacı ve ark.	1996	25	6 (24,0)
2	Öztürk ve ark.	1997	53	6 (11,3)
3	Özer ve ark.	1999	43	2 (4,6)
4	Sarı ve ark.	2000	73	13 (17,8)
5	Çağatay ve ark.	2001	238	24 (10,0)
6	Çelebi ve ark.	2003	50	27 (54,0)
7	Savaş ve ark.	2005	72	20 (27,8)
8	Kandemir ve ark.	2006	81	9 (11,1)
9	Saçar ve ark.	2008	90	18 (20,0)
10	Çalışmamız	2007-2008	99	43 (43,4)

Yapılan çalışmalarda febril nütropenik ataklarda enfeksiyon etkeni olarak gram negatif bakteriler uzun yıllar en sık sorumlu tutulan ajanlar olmuştur. Bununla birlikte son yıllarda gram pozitif bakterilerle daha sık karşılaşıldığı ve mantarların da enfeksiyon etkeni olarak oranlarının giderek arttığı belirtilmektedir. Gram pozitif bakterilerdeki bu artışın en önemli sebepleri profilaktik antibiyotik kullanımı ve IV kateter gibi invaziv girişimlerin artmasına bağlı olarak cilt florasına ait gram pozitif bakterilerin daha yüksek oranda enfeksiyon etkeni olarak saptanmasıdır (3). Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda febril nütropenik ataklardaki enfeksiyon etkenlerinin merkezlere göre farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bazı merkezlerde gram negatif, bazılarında ise gram pozitif bakteriler daha ağırlıktadır. Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda gram pozitif

bakterilerin %52,9, gram negatif bakterilerin %44,1 ve mantarların %3 oranında etken olduğu saptanmıştır. Hastanemizde daha önce Öztürk ve ark. (101) tarafından yapılan bir çalışmada gram negatif bakteriler %50, gram pozitif bakteriler %38 ve mantarlar %12 oranında soyutlanmıştır. Bu sonuçlar hastanemizde son yıllardaki febril nötropeni hastalarında görülen etken paterninin ağırlıklı olarak gram negatif bakterilerden gram pozitif bakterilere doğru değiştiğini göstermektedir. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların değerlendirildiği diğer çalışmalarda Saçar ve ark. (91) gram negatif ve gram pozitif bakterilerin eşit oranda (%50) izole edildiğini bildirmiştir. Sigurdardottir ve ark. (102) tarafından yapılan bir çalışmada gram negatifler %49,2, gram pozitifler %45,9 oranlarında saptanmıştır. Her iki çalışmada da en sık izole edilen bakteri *E.coli*'dir. Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda Gaytan-Martinez ve ark. (103) tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde gram pozitif bakteriler daha fazla oranda (%59,6) izole edilmiştir. En sık izole edilen bakteriler %25'lik oranla metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklardır.

Febril nötropenik ataklarda ampirik tedavide kullanılan tedavi seçenekleri antipsödomonal bir beta laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon/sulbaktam veya piperasilin/tazobaktam) ile monoterapi, bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden birinin kombinasyonundan oluşan ikili tedavidir (3,14). Çalışmamızda en sık tercih edilen ampirik antibiyotik tedavileri karbapenem + aminoglikozid kombinasyonu (%70,7) olmuştur. Bunu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü + aminoglikozid kombinasyonu (%23,3) izlemiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda en sık tercih edilen ampirik tedaviler Öztürk ve ark. (101) tarafından beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü + aminoglikozid kombinasyonu (%38), Kandemir ve ark. (98) tarafından karbapenem monoterapisi (%58) olmuştur. Kanafani ve ark. (99) tarafından 177 febril nötropenik atağın izlendiği bir çalışmada ampirik tedavide en sık beta-laktam monoterapisi (%87) tercih edilmiştir. Ampirik tedavi seçeneklerinde belirleyici olan asıl faktör hastane ya

da ortamın bakteriyel florası ve bunların antibiyotik duyarlılık paternidir. Çalışmalarda görülen ampirik antibiyotik tedavi seçeneklerindeki farklılığın nedenini bu durum açıklayabilir.

Maligniteli hastalardaki enfeksiyon riski konağın savunma mekanizmalarının sağlamlığı ile konağın çevresindeki patojen mikroorganizmalara maruz kalma yoğunluğu arasındaki dengenin bir sonucudur (104). Derin nötropeni (nötrofil düzeyi $<100 /\text{mm}^3$), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü ve nötropeni süresinin >10 gün olması nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlerdir (14). Bununla birlikte sitotoksik tedavinin tipi ve uygulanan doz sayısı da nötropeni ve enfeksiyon gelişimi ile ilişkilidir (104). Lyman ve ark. (105) yaptıkları bir derlemede hematolojik maligniteli, ilerlemiş veya kontrolsüz malignitesi olan, yaşlı, renal ve kardiyak hastalıkları bulunan hastaların daha fazla febril nötropeni riski taşıdıkları bildirilmiştir. Borg ve ark. (106) tarafından yapılan bir çalışmada yüksek riskli kemoterapi protokolleri, hematolojik tümörler, polimorfonükleer lökosit sayısı, koloni stimüle edici faktör uygulanması ve birinci gündeki CD4 lenfosit sayısının düşük olması febril nötropeni insidansını arttıran faktörler olarak gösterilmiştir. Bunların içinde yüksek riskli kemoterapi ve birinci gündeki CD4 lenfosit sayısının $\leq 450 /\mu\text{l}$ olması bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda febril nötropeni gelişimi açısından 50 yaşın üzerinde olma, uzamış nötropeni süresi (>10 gün), uzamış yatış süresi (>20 gün) ve santral kateter kullanımı bağımlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bunların içinden nötropeni süresinin >10 gün olması ve santral kateter kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda febril nötropenik hastalardaki mortalite oranı %4,9 ile %16 arasında değişmektedir (90,95,97,100,106). Saçar ve ark. (91) mortalite oranı %15,6 olarak bildirmiş ve bu oranın bakteriyemili hastalarda %26,3'e kadar yükseldiğini belirtmişlerdir. Kanafani ve ark. (99) izledikleri 177 febril nötropenik atağın %7,9'unun fatal seyrettiğini ve mortalite oranının %12,1 olduğunu bildirmişlerdir. Febril ve afebril atakların incelendiği

çalışmamızda benzer şekilde febril atakların %8,1'i fatal seyretmiş ve mortalite oranımız %18,6 olarak bulunmuştur.

Febril nötropenik ataklardaki mortalite oranı bazı durumlarda belirgin olarak artmaktadır. Kuderer ve ark. (94) tarafından yapılan bir çalışmada mortalite ile ilişkili en önemli bağımsız risk faktörleri olarak invaziv aspergilloz ve invaziv kandidiyazis, gram negatif ve gram pozitif sepsis, pnömoni ile kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi komorbid hastalıklar bildirilmiştir. Paganini ve ark. (108) tarafından yapılan çalışmada ise malign hastalığın evresi, komorbid hastalıklar ve bakteriyemi mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda febril nötropenik ataklarda yatış süresinin 20 günden uzun olması ve MASCC skoruna göre yüksek risk grubunda olmak mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Febril nötropenik hastalarda yatış süresini uzatan nedenlerden birisi bu hasta grubundaki tanısal yetersizliklerdir. Bu nedenle febril nötropenik hastalarda enfeksiyon varlığının erken dönemde belirlenmesi ve prognozun tayin edilmesinde yardımcı olacak parametrelere ihtiyaç vardır. Bu amaçla literatürde pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmaların sonucu olarak akut faz reaktanları ve sitokinler gibi enfeksiyonların indüklediği parametrelerin enfeksiyon varlığını yansıttığı düşünülmektedir. Bu parametrelerin analizi enfeksiyonun erken tanısını destekleyebilir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda sonuçların heterojen olması nedeniyle febril nötropenik hastalarda erken dönemde enfeksiyon varlığının belirlenmesi ve prognozun tayin edilmesinde kullanılabilecek parametreler ve bunların eşik değerleri konusunda kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bu sorunun çözüme kavuşturulması için daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Peltola ve ark. (67) tarafından yapılan bir çalışmada bakteriyemi sırasında CRP seviyelerindeki artışın immünokompetan ve lösemili hastalarda benzer olduğu saptanmıştır. Lösemili hastalarda yapılan çalışmalarda 100 mg/l eşik değer üzerindeki CRP seviyelerinin nötropenide bile viral olmayan

enfeksiyonların güçlü bir belirteci olduğu gösterilmiştir (68,69). Riikonen ve ark. (70) tarafından yapılan bir çalışmada CRP'nin bakteriyemi, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve nedeni açıklanamayan ateş ayırımında faydalı olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde von Lilienfeld-Toal ve ark. (109) tarafından yapılan bir çalışmada da bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan ataklar arasında CRP değerleri açısından fark olmadığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada PCT ve IL-6'nın her ikisinin de febril nütropenili hastalarda değerli belirteçler olduğu, bu belirteçlerin sistemik bakteriyel enfeksiyonlu olguların çoğunda yükseldiği saptanmıştır. PCT için 0,62 ng/ml ve IL-6 için 297 pg/ml'den düşük değerlerin bakteriyeminin yokluğunu göstermede oldukça değerli olduğunu bildirmişlerdir. Engel ve ark. (110) tarafından yapılan bir çalışmada TNF- α ve IL-1 β 'nin febril nütropenik hastalarda IL-6 ve IL-8'e göre daha düşük düzeylerde saptandığı bildirilmiştir. Abrahamsson ve ark. (82) tarafından yapılan bir çalışmada TNF- α seviyeleri açısından enfeksiyon türleri arasında fark saptanmadığı halde, Ostermann ve ark. (84) tarafından yapılan bir çalışmada bakteriyemili hastalarda TNF- α seviyelerinin yükseldiği buna karşılık IL-1 β seviyeleri açısından enfeksiyon türleri arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Uys ve ark. (111) tarafından yapılan bir çalışmada en yüksek PCT seviyelerinin mortalite gelişen yedi hastanın altısında febril nütropeni geliştiği anda ölçüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda mortalite gelişimine göre ölçülen parametreler değerlendirildiğinde sadece üçüncü gündeki PCT değerleri mortalite gelişen olgularda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,031)

Ülkemizden Soker ve ark. (112) tarafından yapılan bir çalışmada ise TNF- α ve IL-1 β 'nin enfeksiyon varlığını ve enfeksiyon türünü göstermede faydalı olmadığı bildirilmiştir. Büyükberber ve ark. (113) tarafından yapılan ve febril nütropenik hastaların değişik periyodlarındaki CRP, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-8'in diğer parametrelere göre febril nütropenik hastalarda daha tutarlı bir yükselme gösterdiği, ancak enfeksiyon türlerinin ayırımında yararlı olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda febril nötropeni geliştiği andaki CRP seviyeleri açısından enfeksiyon türleri arasında fark saptanmamakla birlikte, üçüncü gündeki CRP değerlerinin mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. IL-6 ve PCT de mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda ve bakteriyemi gelişenlerde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. IL-6-0 için $>623,8$ pg/ml ve PCT-0 için $>1,2$ ng/ml değerler bakteriyemi varlığını göstermede oldukça anlamlı düzeyler olduğu belirlenmiştir. IL-6-0 için sensitivite %89,2, spesifite %92,2, pozitif prediktif değer (PPV) %89,2 ve negatif prediktif değer (NPV) %92,2 olarak bulunurken ($p=0,001$), PCT-0 için sensitivite %94,6, spesifite %100, pozitif prediktif değer (PPV) %100 ve negatif prediktif değer (NPV) %96,2 olarak bulunmuştur ($p=0,001$). Çalışmamızda IL-1 β ve TNF- α düzeyleri hem febril nötropeni başladığı anda hem de üçüncü gündeki değerleri açısından IL-6'ya göre belirgin olarak daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Bununla birlikte IL-1 β enfeksiyon türünün ve bakteriyemi gelişiminin belirlenmesinde faydalı olmadığı düşünülmüştür. Bunun dışında TNF- α ve IL-10 seviyeleri mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda ve bakteriyemi gelişenlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca PCT-3 mortalite gelişen ataklarda da gelişmeyen ataklara göre belirgin düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,031$).

Sonuç olarak yapılan çalışmalar arasındaki heterojen sonuçlar seçilen hasta grubundan, çalışma büyüklüğünden ve parametrelerin değerlendirildiği dönemlerin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte febril nötropenik hastalarda erken dönemde yapılacak olan proinflatuar sitokin ve PCT ölçümlerinin febril nötropenik hastalarda enfeksiyon varlığının belirlenmesinde ve prognoz tayininde önemli olduğu düşüncesi yaygındır. Bu testlerin maliyeti yüksek olmakla birlikte febril nötropenik hastaların tedavi maliyetleri göz önüne alındığında özellikle IL-6 ve PCT erken dönemde değerlendirilmesinin febril nötropenik hastaların takip ve tedavisinde yarar sağlayacağı düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Çalışmamızda izlenen 43 hematolojik maligniteli nötropenik hastanın primer tanılarında akut lösemiler ilk sırada yer almaktadır (AML %41,8 ve ALL %30,2).
2. Çalışmamızda en fazla nötropenik atak 20-29 yaş hasta grubunda gözlenmektedir. Buna karşın febril nötropenik ataklar afebril ataklara göre daha ileri yaşta ortaya çıkmaktadır.
3. Nötropenin en önemli sebebi primer hastalığa yönelik uygulanan çok ilaçlı ve yüksek doz kemoterapilerdir. Çalışmamızda nötropenik atakların %88,4'ü kemoterapi ile ilişkili bulunmuştur.
4. Febril ataklardaki ortalama yatış süresi ve ortalama nötropeni süresi afebril ataklara oranla daha uzundur. Ortalama nötropeni süresi açısından febril ve afebril ataklar arasındaki fark anlamlıdır.
5. Çalışmamızda febril nötropenik atakların %68,7'si MASCC skoruna göre düşük risk, %31,3'ü yüksek risk grubundaydı. Febril atakların %71,7'sinde uzamış nötropeni (nötropeni süresi >10 gün) mevcuttu.
6. Çalışmamızda febril ataklardaki enfeksiyonların %48,5'i mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %12,1'i klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %39,4'ü nedeni açıklanmayan ateş olarak tanımlandı. Febril nötropenik 99 ataktaki bakteriyemi oranımız %43,4 (43/99) idi.
7. Bakteriyemi (%89,6) mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda, mukozit (%50) ise klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda en sık tanı idi.
8. Çalışmamızda febril ataklardaki enfeksiyonların %52,9'u gram pozitif bakterilerden, %44,1'i gram negatif bakterilerden, %2,9'u mantarlardan kaynaklanmaktaydı. Kan kültürlerinden en sık izole edilen bakteriler MRKNS (%25), MSSA (%19,2) ve *E.coli* (%13,4) idi.

9. Hastanemizde febril nötropenik atakların ampirik tedavilerinde en sık karbapenem + aminoglikozid kombinasyonu tercih edilmekte idi.

10. Çalışmamızda yaşı >50 olması, yatış gününün >20 gün olması, nötropeni süresinin >10 gün olması ve santral kateter kullanımı febril nötropeni riskini arttırmaktadır. Nötropeni süresinin 10 günden uzun olması ve santral kateter kullanımı febril nötropeni için bağımsız risk faktörleri iken febril nötropenik ataklarda yatış süresinin >20 gün olması ve yüksek risk grubunda olmak mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlandı.

11. Çalışmamızda takip edilen 43 hastadaki mortalite oranımız %23,2 idi. Febril nötropenik 99 atağın %8,1'i, afebril 23 atağın ise %8,7'si fatal seyretti.

12. IL-6 ve PCT mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda ve bakteriyemi gelişen ataklarda anlamı derecede yüksek saptandı. IL-6 ve PCT bakteriyemi varlığının saptanmasında yardımcı olabilecek başlıca parametrelerdi.

13. Mortalite gelişen febril nötropenik hastalarda PCT'nin 3. gün değerleri gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti.

14. IL-10 ve TNF- α 'nın febril nötropenik ataklarda enfeksiyon varlığını göstermede IL-6 ve PCT'den sonra kullanılabilecek parametreler olduğu saptandı.

15. PCT ve IL-6 bakteriyemi varlığını gösteren sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek parametrelerdi.

6.2. Öneriler

Febril nötropenik hastaların izlendiği merkezlerde ampirik tedavinin doğru yönlendirilmesini sağlayacak süveyans verilerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle febril nötropenik hastalarımızda hastanemizin ampirik antibiyoterapi stratejilerinin belirlenebilmesi için süveyansın sürekli olarak yapılması yerinde olacaktır. Bu süveyans verilerinin etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarını içermesi zaman içinde değişen koşullar karşısında

etkin ampirik tedavi protokollerinin oluşturulmasında önemli rol oynayacaktır. Aynı zamanda febril nötropeni ve mortalite açısından önemli risk faktörlerinin tanımlanmış olması hastaların tedavi stratejilerinin daha iyi belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon tanısının erken dönemde konması ve ampirik antibiyotik tedavisinin rasyonel bir şekilde yapılması önemli bir sorundur. Bu nedenle febril nötropenik hastalarda proinflatuar sitokinler ve prokalsitoninin önemini araştıran daha fazla çalışma yapılmasının uygun olacağı değerlendirilmektedir. Mevcut bilgiler ışığında IL-6 ve PCT'inin maliyetli testler olmasına rağmen febril nötropenik hastalarda enfeksiyon varlığının tespitinde ve mortalite ile ilişkili riskin belirlenmesinde kullanılabilecek parametreler olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Crawford, J., Dale, D.C., Lyman, G.H., Chemotherapy-induced neutropenia : risks, consequences and new directions for its management, *Cancer* 100:228-237, 2004.
2. Bodey, G.P., Buckley, M., Sathe, Y.S., Freireich, E.J., Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann Intern Med* 64:328-340, 1966.
3. Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P., Bow, E.J., Brown, A.E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P.A., Rolston, K.V.I., Shenep, J.L., Young, L.S., 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 34:730-751, 2002.
4. Pizzo, P.A., Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia, *N Eng J Med* 18:1323-1332, 1993.
5. Akova, M., Akalın, H.E., Çatakoğlu, N., Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi, *Hacettepe Tıp Derg* 22:227-240, 1989.
6. Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P., Brown, A.E., Edwards, J.E., Feld, R., Pizzo, P., Rolston, K.V.I., Shenep, J.L., Young, L.S., 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever, *Clin Infect Dis* 25:551-573, 1997.
7. Donowitz, G.R., Fever in the compromised host, *Infect Dis Clin North Am* 10:129-148, 1996.
8. Chanock, S.J., Pizzo, P.A., Fever in the neutropenic host, *Infect Dis Clin North Am* 10:777-795, 1996.
9. Hathorn, J.W., Lyke, K., Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches, *Clin Infect Dis* 24(Suppl 2):256-265, 1997.
10. Viscoli, C., Varnier, O., Machetti, M., Infections in patients with febrile neutropenia : Epidemiology, microbiology and risk stratification, *Clin Infect Dis* 40(Suppl 4):240-245, 2005.

11. Estey, E.H., Keating, M.J., McCredie, K.B., Bodey, G.P., Freireich, E.J., Causes of initial remission induction failure in acute leukemia, *Blood* 60:309-315, 1982.
12. van Eiff, M., Zühlsdorf, M., Roos, N., Hesse, M., Schulten, M., van de Loo, J., Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies – Diagnostic approaches, *Ann Hematol* 70:135-141, 1985.
13. Südhoff, T., Gragounidis, A., Karthaus, M., Evaluation of neutropenic fever: Value of serum and plasma parameters in clinical practice, *Chemotherapy* 46:77-85, 2000.
14. Febril Nötropeni Çalışma Grubu, Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu, *Flora* 9(1):5-28, 2004.
15. Uys, A., Rapoport, B.L., Anderson, R., Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk-index score, *Support Care Cancer* 12:555-560, 2004.
16. Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E.B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., Gallagher, J., Herrstedt, J., Rapoport, B., Rolston, K., Talcott, J.A. for the Study Section on Infections of Multinational Association for Supportive Care in Cancer, The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients, *J Clin Oncol* 18:3038-3051, 2000.
17. Sickles, E.A., Green, W.H., Wiernik, P.H., Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients, *Arch Intern Med* 135:715-719, 1975.
18. Bille, J., Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients, *Int J Antimicrob Agents* 16:87-89, 2000.
19. Mermel, L.A., Farr, B.M., Sheretz, R.J., Raad, I.I., O'Grady, N., Harris, J.S., Craven, D.E., Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection, *Clin Infect Dis* 32:1249-1272, 2001.
20. Weinstein, M.P., Current blood culture methods and systems: clinical concept, technology and interpretation of results, *Clin Infect Dis* 23:40-60, 1996.

21. Adamkiewicz, T.V., Lorenzana, A., Doyle, J., Richardson, S., Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward, *Pediatr Infect Dis J* 18:556-558, 1999.
22. Whimbey, E., Wong, B., Kiehn, T.E., Armstrong, D., Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia, *J Clin Microbiol* 19:766-771, 1984.
23. Flynn, P.M., Van Hooser, B., Gigliotti, F., Atypical mycobacterial infections of Hickman catheter exit sites, *Pediatr Infect Dis J* 7:510-513, 1988.
24. Heussel, C.P., Kauczor, H.U., Heussel, G.E., Fischer, B., Begrich, M., Mildenerger, P., Thelen, M., Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients : use of high resolution computed tomography, *J Clin Oncol* 17: 796-805, 1999.
25. Allen, U., Smith, C.R., Prober, C.G., The value of skin biopsies in febrile neutropenic, immunocompromised children, *Am J Dis Child* 140:459-461, 1986.
26. Lehrnbecher, T., Venzon, D., deHaas, M., Chanock, S.J., Kühl, J., Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fcγ receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia, *Clin Infect Dis* 29:414-419, 1999.
27. Engel, A., Steinbach, G., Kern, P., Kern, W.V., Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever : comparison with interleukin-8, *Scand J Infect Dis* 31:185-189, 1999.
28. Kern, W.V., Heiss, M., Steinbach, G., Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum : targetin empirical monotherapy versus combination therapy, *Clin Infect Dis* 32:832-835, 2001.
29. Engel, A., Mack, E., Kern, P., Kern, W.V., An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever,

gram-negative bacteremia, and complicated infection in neutropenic cancer patients, *Infection* 26:213-221, 1998.

30. Pizzo, P.A., Fever in immunosuppressed patients, *N Engl J Med* 341:893-900, 1999.

31. Akova, M., Kanserli nötropenik hastaya yaklaşım, *Hacettepe Tıp Dergisi* 26:31-36, 1995.

32. de Pauw, B.E., Meunier, F., Infections in patients with acute leukemia and lymphoma, *Principles and Practice of Infectious Disease*, 5TH ED, Churchill Livingstone, Philadelphia, 3090-3102, 2000.

33. Viscoli, C., Castagnola, E., Treatment of febrile neutropenia : What is new?, *Curr Opin Infect Dis* 15:377-382, 2002.

34. Bochud, P.Y., Calandra, T., Francioli, P., Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients : a review, *Am J Med* 97:256-264, 1994.

35. Pizzo, P.A., Ladisch, S., Robichoud, K., Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients, *Cancer* 45:206-207, 1980.

36. Rolston, K.V.I., Tarrand, J.J., *Pseudomonas aeruginosa*—still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center, *Clin Infect Dis* 29:463–464, 1999.

37. Escande, M.C., Hebrecht, R., Prospective study of bacteremia in cancer patients, *Support Care Cancer* 6:273–280, 1998.

38. Collioud, D., van der Auwera, P., Viot, M., Lasset, C. And CEMIC (French-Belgium Study Club of Infectious Disease in Cancer), Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients, *Support Care Cancer* 1:34–36, 1993.

39. Al-Bahar, S., Pandita, R., Dhabhar, B.N., Al-Bahar, E., Febrile neutropenia in cancer patients in Kuwait: microbial spectrum and outcome, *Support Care Cancer* 2:400–402, 1994.

40. Spanik, S., Stopkova, K., Grausova, S., Koren, P., Sepesi, J., Krcmery, V., Postoperative bacteremia in cancer patients with solid tumors undergoing surgery: risk factors, etiology and outcome in 276 patients, *Support Care Cancer* 5: 336–338, 1997.

41. Winston, D.J., Bartoni, K., Bruckner, D.A., Schiller, G.J., Territo, M.C., Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients, *Clin Infect Dis* 26:576-583, 1998.
42. Özyılkan, O., Yalçıntaş, U., Baskan, S., Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients, *Korean J Intern Med* 14:15-19, 1999.
43. Akova, M., Akan, H., Korten, V., Biberoğlu, K., Hayran, M., Unal, S., Kars, A., Kansu, E., Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia : A prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics, *Int J Antimicrob Agents* 13:15-19, 1999.
44. Del Favero, A., Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G., Micozzi, A., Gentile, G., Furno, P., Russo, D., D'antonio, D., Ricci, P., Martino, B., Mandelli, F., A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia, *Clin Infect Dis* 33:1295-1301, 2001.
45. Cometta, A., Kern, W.V., DeBock, R., Paesmans, M., Vandenberg, M., Crokaert, F., Engelhard, D., Marchetti, O., Akan, H., Skoutelis, A., Korten, V., Vandercam, M., Gaya, H., Padmos, A., Klastersky, J., Zinner, S., Glauser, M.P., Calandra, T., Viscoli, C., Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy, *Clin Infect Dis* 37:382-389, 2003.
46. Viscoli, C., The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl D):65-80, 1998.
47. Eрман, M., Akova, M., Akan, H., Korten, V., Ferhanoğlu, B., Köksal, İ., Çetinkaya, Y., Uzun, Ö., Ünal, S., Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: A prospective, randomized, multicenter study, *Scand J Infect Dis* 33:827-831, 2001.

48. Klastersky, J., Vamecq, G., Cappel, R., Swings, G., Vandendorre, L., Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum, *J Infect Dis* 125:183–186, 1972.
49. Sepkowitz, K.A., Brown, A.E., Armstrong, D., Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics, *Clin Infect Dis* 19:810–811, 1994.
50. Brown, A.E., Kiehn, T.E., Armstrong, D., Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease, *Infect Dis Clin Pract* 4:136–144, 1995.
51. Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G., Gentile, G., D'Antonio, D., Liso, V., Ricci, P., Nosari, A.M., Buelli, M., Carotenuto, M., Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies, *Antimicrob Agents Chemother* 38:2041-2046, 1994.
52. Menichetti, F., The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia, *J Chemother* 12:34-39, 2000.
53. Freifeld, A., Pizzo, P., Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients, *Pediatr Infect Dis J* 16:140–146, 1997.
54. Pizzo, P.A., Robichaud, K.J., Gill, F.A., Witebsky, F.G., Levine, A.S., Deisseroth, A.B., Glaubiger, D.L., Maclowry, J.D., Magrath, I.T., Poplack, D.G., Simon, R.M., Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer, *Am J Med* 67:194–200, 1979.
55. Hughes, W.T., Patterson, G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients, *Cancer* 53:137–141, 1984.
56. Aquino, V.M., Tkaczewski, I., Buchanan, G.R., Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer, *Clin Infect Dis* 25:74–78, 1997.
57. Mullen, C.A., Buchanan, G.R., Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient, *J Clin Oncol* 8:1998–2004, 1990.

58. de Marie, S., van den Broek, P.J., Willemze, R., van Furth, R., Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:897–906, 1993.
59. Bash, R.O., Katz, J.A., Cash, J.V., Buchanan, G.R., Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 74:189–196, 1994.
60. Joshi, J.H., Schimpff, S.C., Tenney, J.H., Newman, K.A., de Jongh, C.A., Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 76:450–457, 1984.
61. Tillett, W.S., Francis, T, Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus, *J Exp Med*, 52:561-572, 1930.
62. Black, S., Kushner, I., Saloms, D., The C-reactive protein, *The J Biological Chem*, 279(47):48487-48490, 2004.
63. Silverman, M., Christensen, R.H., Grant, G.H., Aminoacids and proteins, In: Tietz, N.W., Eds, *Textbook of Clinical Chemistry*, 3th edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 598-599, 1986.
64. Mac Intyre, S., Schultz, D., Kushner, I., Biosynthesis of C-reactive protein, *Ann N Y Acad Sci*, 389:76-87, 1982.
65. Kushner, I., The acute phase response : An overview, *Methods Enzymol* 163:373-383, 1988.
66. Zouki, C., Beauchamp, M., Baron, C., Filep, J.G., Prevention of in-vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein, *J Clin Invest* 100:522-529, 1997.
67. Peltola, H., Jaakkola, M., C-reactive protein in the early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children, *J Pediatr* 113:641-645, 1988.
68. Mackie, P.H., Crockson, R.A., Stuart, J., C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia, *J Clin Pathol* 32:1253-1256, 1979.
69. Rose, P.E., Johnson, S.A., Meakin, M., Mackie, P.H., Stuart, J., Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia, *J Clin Pathol* 34:263-266, 1981.

70. Riikonen, P., Saarinen, U.M., Teppo, A.M., Metsarinne, K., Fyhrquist, F., Jalanko, H., Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia, *J Infect Dis* 166:432-436, 1992.
71. Katz, J.A., Mustafa, M.M., Bash, R.O., Cash, J.V., Buchanan, G.R., Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer, *Pediatr Infect Dis J* 11:708-712, 1992.
72. Santolaya, M.E., Cofre, J., Beresi, V., C-reactive protein : A valuable aid for the management of febrile children with cancer and netropenia, *Clin Infect Dis* 18:589-595, 1994.
73. Manian, F.A., A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia, *Clin Infect Dis* 21:114-121, 1995.
74. Dinarello, C.A., The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of septic shock syndrome, *J Infect Dis* 163:1177-1184, 1991.
75. Waage, A., Steinshamn, S., Cytokine mediators of septic infections in normal and granulocytopenic host, *Eur J Haematol*, 50:243-249, 1993.
76. Herrmann, J.L., Blanchard, H., Brunengo, P., Lagrange, P.H., TNF α , IL-1 β and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values, *Infection* 22:309-315, 1994.
77. Pechumer, H., Wilhelm, M., Ziegler-Heitbrock, H.W.L., Interleukin-6 (IL-6) in febrile children during maximal aplasia after bone marrow transplantation (BMT) are similar to those in children with normal hematopoiesis, *Ann Hematol* 50:309-312, 1995.
78. Bruserud, O.E., Bergheim, J., Shammash, F.V., Nesthus, I., Serum concentrations of tumour necrosis factor- α during chemotherapy-induced leukopenia in patients with acute leukemia and bacterial infections, *Leuk Res* 18:425-421, 1994.
79. Schwaighofer, H., Herold, M., Schwarz, T., Nordberg, J., Ceska, M., Prior, C., Nachbaur, D., Weyrer, W., Brankova, J., Eibl, B., Tilg, H., Bowden,

- R., Niederwieser, D., Serum levels of interleukin 6, interleukin 8 and C-reactive protein after human allogeneic bone marrow transplantation, *Transplantation* 58:430-436, 1994.
80. Steffen, M., Dürken, M., Pichlmeier, U., von dem Busche, C., Stockschrader, M., Krüger, W., Budde-Steffen, M., Zander, A., Serum interleukin-6 levels during bone marrow transplantation : Impact on transplant-related toxicity and engraftment, *Bone Marrow Transplant* 18:301-307, 1996.
 81. Engervall, P., Granström, M., Anderson, B., Björkholm, M., Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever, *Eur J Haematol* 54:226-234, 1995.
 82. Abrahamsson, J., Pahlman, M., Mellander, L., Interleukin-6, but not tumor necrosis factor α , is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy, *Acta Paediatr* 86:1059-1064, 1997.
 83. Ostermann, H., Rothenburger, M., Mesters, R.M., van de Loo, J., Kienast, J., Cytokine response to infection in patients with acute myelogenous leukemia following intensive chemotherapy, *Br J Haematol* 88:332-337, 1994.
 84. Heney, D., Lewis, I.J., Evans, S.W., Banks, R., Bailey, C.C., Whicher, J.T., Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia, *J Infect Dis* 165:886-890, 1992.
 85. Al-Nawas, B., Shah, P.M., Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis, *Infection* 24:434-436, 1996.
 86. Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., Bouhon, C., High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* 341:515-518, 1993.
 87. Beaune, G., Bienvenu, F., Pondarre, C., Monneret, G., Bienvenu, J., Souillet, G., Serum procalcitonin rise is only slighting two cases of disseminated aspergillosis, *Infection* 26:168-169, 1998.

88. Huber, W., Schweigart, U., Bottermann, P., Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients, *Infection* 25:377-378, 1997.
89. Ostermann, H., Meinhardt, A., von Eckardstein, A., Meesters, R.M., Berdel, W.E., Kienast, J., Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in neutropenic sepsis, *Ann Hematol* 77(Suppl 2):554, 1998.
90. Sarı, R., Bayraktar, M., Aydoğdu, İ., Şavlı, H., Sevinç, A., Bayraktar, N., Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji kliniğindeki febril nötropenik ataklarda saptanan infeksiyonların değerlendirilmesi, *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 7(1):30-33, 2000.
91. Saçar, S., Kabukçu-Hacıoğlu, S., Keskin, A., Turgut, H., Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey, *J Infect Developing Countries* 2(5):359-363, 2008.
92. Çelebi, H., Turgut, M., Yücel, İ., Akut lösemili hastalarda febril nötropeni ataklarının klinik ve mikrobiyolojik özellikleri, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 20(4):167-171, 2003.
93. Baskaran, N.D., Gan, G.G., Adeeba, K., Sam, I-C., Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at university medical center in Malaysia, *Int J Infect Dis*, 11:513-517, 2007.
94. Kuderer, N.M., Dale, D.C., Crawford, J., Cosler, L.E., Lyman, G.H., Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients, *Cancer* 106(10):2258-2266, 2006.
95. Pehlivan, M., Demirhan, F., Özsan, H., Yılmaz, U., Ündar, B., Sitotoksik tedavi veya kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen 148 febril nötropeni epizodu, *Klinik Dergisi*, 12(3):93-96, 1999.
96. Özer, S., Oltan, N., Salepçi, T., Genç, S., Febril nötropenik olguların irdelenmesi, *Klinik Dergisi*, 12(1):32-35, 1999.
97. Savaş, L., Yıldırım, T., Önen, Y., Tan-Çetmeli, G., Savaş, N., Efe-İris, N., Şimşek, F., Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi, *Klinik Dergisi*, 19(1):32-35, 2005.

98. Kandemir, Ö., Şahin, E., Tiftik, N., Kaya, A., Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi, *ANKEM Dergisi*, 20(2):98-102, 2006.
99. Kanafani, Z.A., Dakdouki, G.K., El-Chammas, K.I., Eid, S., Araj, G.F., Kanj, S.S., Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade, *Int J Infect Dis*, 11:450-453, 2007.
100. Feld, R., Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia, *Int J Antimicrob Agents*, 87:563-569, 2008.
101. Öztürk, A., Günay, A., Üskent, N., Febril nötropenide tedavi yaklaşımı: 53 olgunun değerlendirilmesi, *Klinik Dergisi*, 10(1):30-32, 1997.
102. Sigudardottir, K., Digrones, A., Harthug, S., Nesthus, I., Tangen, J.M., Dybdohl, B., Meyer, P., Hopen, G., Lokeland, T., Grattum, K., Vie, W., Langeland, N., A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility, *Scand J Infect Dis*, 37:455-464, 2005.
103. Martinez-Gaytan, J., Mateos-Garcia, E., Sanchez-Cortes, E., Gonzalez-Llaven, J., Casanova-Cardiel, K.J., Fuentes-Allen, J.L., Microbiological findings in febrile neutropenia, *Arch Med Res* 31:388-392, 2000.
104. Bow, E.J., Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies, *JAC*, 41, Suppl.D:1-5, 1998.
105. Lyman, G.H., Lyman, C.H., Agboola, O., Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia, *The Oncologist*, 10:427-437, 2005.
106. Borg, C., Ray-Couquard, I., Philip, I., Clapisson, G., Bendriss-Vermare, N., Menetrier-Caux, C., Sebban, C., Biron, P., Blay, J-Y., CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer, *Cancer*, 101(11):2675-2680, 2004.

107. Yaylacı, M., Gül, S., Öztürk, A., Özperçin, İ., Türken, O., Başak, M., Üskent, N., Febril nötropenik olgularda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları, *Klimik Dergisi*, 9(2):87-88, 1996.
108. Paganini, H.R., Aguirre, C., Puppa, G., Garbini, C., Javier, R.G., Ensink, G., Vratnica, C., Iacono, M., Zubizarreta, P., A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer, *Cancer*, 109(12):2572-2579, 2007.
109. von Lilienfeld-Toal, M., Dietrich, M.P., Glasmacher, A., Lehmann, L., Breig, P., Hahn, C., Schmidt-Wolf, I.G.H., Marklein, G., Schroeder, S., Stuber, F., Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23:539-544, 2004.
110. Engel, A., Kern, W.V., Mürdter, G., Kern, P., Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia, *Infection*, 22(3):160-164, 1994.
111. Uys, A., Rapaport, B.L., Fickl, H., Meyer, P.W.A., Anderson, R., Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1 β , -6, -8 and -10, *European Journal of Cancer Care*, 16:475-488, 2007.
112. Soker, M., Çolpan, L., Ece, A., Devecioğlu, C., Haspolat, K., Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia, *Med Oncol*, 18(1):51-57, 2001.
113. Büyükberber, N., Büyükberber, S., Sevinç, A., Camcı, C., Cytokine concentrations are not predictive of bacteremia in febrile neutropenic patients, *Med Oncol*, 26:55-61, 2009.

