

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ FEBRİL NÖTROPENİ
HASTALARINDA KÖTÜ SONLANIMI ÖNGÖREBİLECEK
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Sefa Yeter

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Müge Günalp Eneyli**

Ankara, 2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ FEBRİL NÖTROPENİ
HASTALARINDA KÖTÜ SONLANIMI ÖNGÖREBİLECEK
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Sefa Yeter

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Müge Günalp Eneyli**

**Ankara, 2020
Etik Kurul Uygunluk Onay Tarihi: 25/03/2019 Karar No:06-462-19**

KABUL ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Ahmet Sefa YETER
Anabilim/Bilim Dalı	: Acil Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Müge GÜNALP ENEYLİ
Sınav tarihi: 28 / 12 / 2020	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <i>Kemoterapi İlişkili Febril Nötropeni Hastalarında Kötü Sonlanımı Öngörebilecek Faktörlerin Araştırılması</i>	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gereçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Müge GÜNALP ENEYLİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Onur POLAT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Meltem AKKAŞ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Acil tıp uzmanlık eğitimimde çok büyük katkısı olan, her gün ufkumu daha da genişleten tez danışmanım, değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Müge GÜNALP ENEYLİ'ye,

Eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve iletişim becerilerinden çok faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Onur POLAT'a,

Asistanlık sürecimin öncesinden başlayarak bana acil tıp konusunda engin bilgilerini her daim aktaran Dr. Öğr. Üyesi Sinan GENÇ'e,

Tanıştığım günden itibaren hayat ve hekimlik konusunda feyzaldığım ve tezimi hazırlama sürecinde bilgilerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Ahmet Burak OĞUZ'a,

Tecrübelerinden çok yararlandığım Uzm. Dr. Serdar GÜRLER'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve kendisinden çok tecrübe edindiğim Uzm. Dr. Ayça KOCA'ya,

Berber çalışmaktan ve yol arkadaşlıklarından her daim onur duyduğum Acil Tıp asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel analizinde çok yardımı dokunan Prof. Dr. Atilla Halil ELHAN'a,

Çok sevdiğim acil çalışanlarına,

Özellikle, hayatımdaki her zorluğu kolaylaştıran ve varlıkları bana güç veren sevgili eşim Uzm. Dr. Nil Deniz KARTAL YETER ve neşe kaynağım biricik oğluma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve başarılarımda en büyük payı olan annem, babam ve ablama teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Sefa YETER

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanımlar	3
2.2. Febril Nötropeni	5
2.3. Febril Nötropenide Tanı Yöntemleri	6
2.4. Mikroorganizmalar	12
2.5. Febril Nötropenide Risk Sınıflandırması	14
2.6. Tedavi, Yönetim ve Bakım.....	21
2.7. Kötü Sonlanımlar	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hastaların Seçilmesi	41
3.2. Kötü Sonlanım Kriterleri.....	41
3.3. Hasta Verilerinin Toplanması	42
3.4. İstatistik Yöntemleri.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri.....	44
4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	48
4.3. Risk Skorları ve Sonlanımlar	52
4.4. Verilerin Kötü Sonlanım Açısından Analizi.....	54
4.5. Verilerin Bakteriyemi Açısından Analizi.....	64
4.6. Yeni Prognostik Modellerin Oluşturulması	75
4.7. Yeni Prognostik Model ve Risk Skorlamalarının Tanısal Gücünün Karşılaştırılması	79
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇLAR	93
7. ÖZET	95
8. SUMMARY	96
9. KAYNAKLAR	97

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
ALP: alkalen fosfataz
ALT: alanin aminotransferaz
ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
AST: aspartat aminotransferaz
AUC: eğrinin altındaki alan
BOS: beyin-omurilik sıvısı
BT: bilgisayarlı tomografi
BUN: kan-üre azotu
°C: derece celsius
CISNE: Kararlı Febril Nötropeni Klinik Endeksi
CMV: Sitomegalovirüs
CRP: C-reaktif protein
DİK: dissemine intravasküler koagülopati
dL: desilitre
ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
ESMO: Avrupa Medikal Onkoloji Derneği
FN: febril nötropeni
g: gram
G-CSF: granülosit koloni stimülan faktör
GGT: gama glutamil transferaz
GSBL: geniş spektrum β laktamaz
HCO₃: bikarbonat
HIV: insan bağışıklık yetmezlik virüsü
HSV: Herpes Simplex Virüs
IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
INR: uluslararası normalleştirilmiş oran
IV: intravenöz
kg: kilogram
KİT: kemik iliği transplantı
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT: kemoterapi
L: litre

MASCC: *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

mEq: miliekivalen

mg: miligram

µg: mikrogram

ml: mililitre

mm³: milimetreküp

mmHg: milimetre cıva

mmol: milimol

MNS: mutlak nötrofil sayısı

MRSA: metisilin dirençli *Staphylococcus Aureus*

ng: nanogram

pct: prokalsitonin

pO₂: parsiyel oksijen basıncı

pg: pikogram

PAAG: postero-anterior akciğer grafisi

RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs

sa: saat

sn: saniye

TİT: tam idrar tetkiki

USOT: uzun süreli oksijen tedavisi

U: ünite

vb: ve benzeri

VRE: vankomisin dirençli Enterokok

YBÜ: yoğun bakım ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Nötropeni Nedenleri.....	4
Tablo 2.2: Başlangıç Değerlendirmesi ve Araştırması	8
Tablo 2.3: Febril Nötropenide Sık Karşılaşılan BakteriyeL Patojenler.....	13
Tablo 2.4: MASCC Risk Skoru.....	16
Tablo 2.5: CISNE Skoru	17
Tablo 2.6: Shin Ahn'ın Prognostik Modeli	18
Tablo 2.7: Klinik Karar Kriterleri	19
Tablo 4.1: Hastaların Demografik Verileri ve Anamnez-Fizik Muayene Bulguları	45
Tablo 4.2: Hastaların Altta Yatan Hastalık İlişkili Demografik Verileri.....	47
Tablo 4.3: Hastaların Başvuru Anındaki Vital Bulguları ve Genel Durumları.....	47
Tablo 4.4: Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı	49
Tablo 4.5: Tam Kan Sayımı Parametreleri.....	50
Tablo 4.6: CRP ve Prokalsitonin Değerlerinin Gruplandırılmış Hali	51
Tablo 4.7: Hastaların Kan Gazı, TİT ve PAAG Değerlendirmesi	52
Tablo 4.8: Risk Skorlamaları Grupları.....	53
Tablo 4.9: Primer ve Sekonder Sonlanımların Frekansları	54
Tablo 4.10: Cinsiyet, Sistem Sorgulama, Fizik Muayene ve Başvuru Vital Bulgularının Kötü Sonlanımla İlişkisi	56
Tablo 4.11: Hastane Öncesi Klinik Durum Verilerinin Kötü Sonlanımla İlişkisi	59
Tablo 4.12: Laboratuar ve Radyolojik Verilerin Kötü Sonlanımla İlişkisi.....	60-61
Tablo 4.13: Risk Skorlamalarının Kötü Sonlanımla İlişkisi.....	64
Tablo 4.14: Cinsiyet, Sistem Sorgulama, Fizik Muayene ve Başvuru Vital Bulgularının Kan Kültüründe Üreme ile İlişkisi.....	66
Tablo 4.15: Hastane Öncesi Klinik Durum Verilerinin Kan Kültüründe Üreme İlişkisi	69
Tablo 4.16: Laboratuar ve Radyolojik Verilerin Kan Kültüründe Üreme ile İlişkisi.....	70-71
Tablo 4.17: Risk Skorlamalarının Kan Kültüründe Üreme ile İlişkisi.....	74
Tablo 4.18: Kötü Sonlanım için Değişkenlerin Çoklu Regresyon Analizi.....	75
Tablo 4.19: Kötü Sonlanım için Yeni Prognostik Modelin İstatistikî Değerleri	76
Tablo 4.20: Yeni Modele göre Kötü Sonlanım.....	76
Tablo 4.21: Kan Kültüründe Üreme için Değişkenlerin Çoklu Regresyon Analizi.....	77
Tablo 4.22: Kan Kültüründe Üreme için Yeni Prognostik Modelin İstatistikî Değerleri	78
Tablo 4.23: Yeni Modele Göre Kan Kültüründe Üreme.....	78
Tablo 4.24: Skorlama Sistemlerinin Diagnostik Güçleri	79
Tablo 4.25: Risk Skorlamalarının Duyarlılık ve Özgüllük p Değerleri.....	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Febril Nötropeni Başlangıç Yönetimi.....	15
Şekil 2.2: Febril Nötropeni Hastası Acil Yönetimi.....	22
Şekil 2.3: Febril Nötropeni için Başlangıç Yönetimi.....	25
Şekil 2.4: Ampirik Antibiyotik Tedavisinin 2-4 Günde Yeniden Değerlendirilmesi	31
Şekil 2.5: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör Profilaksisi Algoritması.....	38
Şekil 4.1: Çalışma Popülasyonunun Akış Şeması.....	44
Şekil 4.2: CRP Değeri için ROC Eğrisi.....	51



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tedavisindeki gelişmeler hayatta kalım oranlarının yükselmesini sağlamıştır. Buna rağmen çoğu hasta, tedavi ilişkili semptom ve durumlar nedeniyle hastaneye ve özellikle acil servislere başvurmaktadır. Febril nötropeni; bu semptom ve durumların başında gelmektedir ve hastalar acil servis başvurusunun önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1).

Febril nötropeni; acilen müdahale gerektiren, hayatı tehdit edici, tedavi ilişkili bir durumdur. Febril nötropeni tedavisindeki gelişmelere rağmen bu hastalar, %12-42 mortalite oranlarına sahip olan ciddi enfeksiyon riski altındadır (1).

Febril nötropeni yönetimi, hastaların klinik gidişatına ve olası enfeksiyon alanlarına göre temellendirilmelidir. Bakteriyemi ya da kötü sonlanım olup olmayacağının öngörüsü, febril nötropeni hastalarında atak prognozunu olumlu etkilemektedir (1).

Hasta özelinde; komorbid durumlar, performans durumu, kanserin tipi ve evresi, yaş, geçirilmiş febril nötropeni atağı sayısı ve nötropenin ciddiyeti ve süresinin sonlanım için önemli birer belirleyici olduğu düşünülmektedir. Febril nötropeni hastalarının özellikleri temel alındığında; hastaları, düşük ya da yüksek riskli olarak öngörmeyi amaçlayan birkaç model oluşturulmuştur (1).

Kemoterapi ilişkili febril nötropeni hastalarında, oluşabilecek komplikasyonları ve mortaliteyi öngörebilmek, bunlar açısından düşük riskli hastaları belirlemek üzere *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) ve Kararlı Febril Nötropenin Klinik Endeksi (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia* [CISNE]) skorlama sistemleri mevcuttur. MASCC skoru hastalığın ciddiyeti, klinik kararsızlık, yaş ve eşlik eden ek hastalıkları dikkate alırken; CISNE skoru klinik kararsızlık, laboratuvar değerleri ve eşlik eden ek hastalıkları temel almaktadır (2). MASCC skorunun düşük riskli hastaları belirlemede pozitif öngörü değeri %91, duyarlılığı %71 ve özgüllüğü %68 iken, CISNE skorunun komplikasyon gelişebilecek hastaları öngörmeye duyarlılığı %77, özgüllüğü %78 ve negatif öngörü değeri %95'tir (3, 4).

Çalışmamızın amacı; kemoterapi ilişkili febril nötropeni hastalarında kötü sonlanımı öngörebilecek belirteçleri araştırmak, klinik ve laboratuvar verilerine bakarak, MASCC ve CISNE skorlarına ek olarak, düşük ve yüksek risk gruplarının belirlenmesindeki öngörüü artırabilmek ve erişkin febril nötropeni hastalarında bakteriyemiü öngörebilecek bir skollama sistemi oluşturmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar:

2.1.1. Ateş:

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne (*Infectious Diseases Society of America*[IDSA]) göre ateş, oral yolla ölçüm ile bir kez 38,3°C ve üzeri vücut sıcaklığının olması ya da bir saati aşkın bir süre boyunca vücut sıcaklığının 38,0°C ve üzerinde olmasıdır (5).

Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'ne (*European Society for Medical Oncology*[ESMO]) göre ise ateş, vücut sıcaklığının oral yolla bir kez >38,3°C ölçülmesi ya da 2 saat içinde ardışık iki ölçümde vücut sıcaklığının 38°C ve üzerinde saptanması durumudur (6).

Ateş; enfeksiyon varlığının önemli bir belirteçidir, ancak ciddi ya da uzamış nötrojeni hastalarında hastaların normotermik hatta hipotermik olabileceği unutulmamalıdır (7).

2.1.2. Nötropeni:

Nötropeni; Mutlak Nötrofil Sayımı (MNS)'nin <500 hücre/mm³ olması ya da ilerleyen 48 saat içinde MNS'nin 500 hücre/mm³ ün altında bekleniyor olması durumudur. Derin nötropeni ise MNS'nin 100 hücre/mm³ ün altında olmasıdır. Bu derece bir nötropeniye doğrulamak adına kan yayması yapılarak nötrofillerin mikroskop altında sayılması gerekmektedir (5).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'ne (*American Society of Clinical Oncology*[ASCO]) göre ise nötropeni MNS'nin 1000 hücre/mm³ ün altında

olmasıdır. Ayrıca MNS'nin 500 hücre/mm³ ün altında olmasına ciddi nötropeni, MNS'nin 100 hücre/mm³ ün altında olmasına ise derin nötropeni denmektedir (7).

Bazı hematolojik malignitelerde, dolaşımdaki nötrofillerin niteliksel kusurunun (bozulmuş fagositoz ve bozulmuş patojen yıkımı) bulunmasına ise fonksiyonel nötropeni denmektedir. Bu hastalar, nötrofil sayımı normal düzeylerde olsa dahi artmış enfeksiyon riski dolayısıyla nötropenik olarak değerlendirilebilir (5).

Nötropeni gelişimine neden olabilecek birçok sebep bulunmaktadır. En sık sebebi, kemoterapi ajanları başta olmak üzere ilaçlardır. Tablo 2.1 de nötropeni yapan sebepler gösterilmiştir (8).

Tablo 2.1: Nötropeni Nedenleri

Nötropeni Nedenleri
<ol style="list-style-type: none">1. İlaçlar<ol style="list-style-type: none">a. Kemoterapi ajanlarıb. Psikotrop ilaçlar: klozapin, olanzapinc. Antikonvülzanlar: fenitoin, valproik asitd. H₂ blokörler: simetidin, ranitidine. Antibiyotikler: penisilin, trimetoprim-sulfametoksazolf. Diüretikler: asetazolamid, hidroklorotiazidg. Tiyonamidler: propiltiyourasil, metimazolh. Romatolojik ajanlar: rituksimab, sulfasalazini. Çeşitli ilaçlar: NSAİİ, allopurinol2. Enfeksiyonlar<ol style="list-style-type: none">a. Viral: HIV, influenza, Hepatit B, RSV, CMVb. Bakteriyel: tüberkülozis, Shigella3. İmmün Aracılı Hastalıklar<ol style="list-style-type: none">a. Otoimmün: kronik benign nötropenib. Alloimmün: neonatal alloimmün nötropeni4. Beslenme İlişkili: B12 ya da folat eksikliği5. Hereditör Kaynaklı: Cohen Sendromu, Siklik Nötropeni, Kostmann Sendromu, Barth Sendromu, Chediak-Higashi Sendromu
<small>NSAİİ: Steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar, HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü, RSV: Respiratuvar Sinsitiyal Virüs, CMV: Sitomegalovirüs.</small>

2.1.3. Enfeksiyon Tipleri:

Uluslararası İmmüdüşkün Konak Topluluğu (*International Immunocompromised Host Society*[ICHS]) 1990 yılında yayınladıkları bildiri de febril nütropeni sendromlarını şu şekilde tanımlamışlardır (9).

Nedeni Açıklanamayan Ateş: Gösterilebilmiş klinik ve mikrobiyolojik enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanır (10). Bu durum febril nütropeni hastalarındaki en sık tablodur (8).

Klinik olarak Tanımlanmış Enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi) olarak tanımlanır (10).

Mikrobiyolojik olarak Tanımlanmış Enfeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif ya da negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon olarak tanımlanır (10).

2.2. Febril Nütropeni:

Febril nütropeni; MNS'nin $<0,5 \times 10^9/L$ olduğu ya da bu değerin altına düşüş beklenen durumlarda ateşin eşlik ettiği klinik bir tablodur (6).

Önlemeye ve tedavide gerçekleşen önemli gelişmelere rağmen febril nütropeni, kemoterapinin en ciddi ve sık komplikasyonlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser tedavisi alan her 1000 hastanın yaklaşık 8 inde gözlenir. Febril nütropeni; ciddi bir morbidite nedenidir. Ayrıca sağlık kaynaklarının önemli ölçüde kullanımını gerektirir. Batı ülkelerinde, febril nütropeniye bağlı her yatışın ortalama maliyeti 15000 dolar civarındadır. Her ne kadar febril nütropeni ilişkili mortalite zamanla azalsa da, günümüzde halen ciddi bir öneme sahiptir (6).

Febril nütropenin önlenmesi ve uygun yönetimi çok önemlidir. Çünkü hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, akut solunum yetmezliği ya da akut kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar %25-30 oranında görülmektedir. Bu nedenle önemli ölçüde hastane yatışı gerektirir ve hastane içi mortalite oranları ortalama %10 civarındadır. Ek olarak febril nütropeniye bağlı ciddi sepsis, septik şok gibi durumlarda hastane içi mortalite %50 ye kadar yükselebilir (7).

Çoğu standart doz kemoterapi rejimleri, 6-8 günlük süreyle nütropeniye sebep olmaktadır. Febril nütropeni tablosu geliştiğinde, kemoterapide doz düşürülmesi gerekebilmekte ve hatta doz zamanlamasında gecikmelere neden olabilmektedir. Bu da kanserin etkin tedavisinde gecikmelere ve tedavinin sınırlandırılmasına sebep olur (6).

Kemoterapi yoğunluğu ve nütropeni arasında açık bir ilişki vardır. Farklı kemoterapi rejimleri, febril nütropeni gelişimi için yüksek risk (>%20), orta risk (%10-20) ve düşük risk (<%10) olarak sınıflandırılır (6).

Kemoterapinin kendisi haricinde, febril nütropeni gelişimi için birçok faktör mevcuttur. Bunların arasında yaş önemli bir rol oynamaktadır. Yaş arttıkça hem febril nütropeni gelişme riski artar, hem de febril nütropeniye bağlı morbidite ve mortalite oranları artar. Kemoterapi sonrası febril nütropeni gelişimi için diğer risk faktörleri ise; ilerlemiş hastalık, geçirilmiş febril nütropeni öyküsü, antibiyotik ya da granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF) profilaksisi almama, mukozit varlığı, düşük performans durumu ve kardiyovasküler hastalıklardır (6).

2.3. Febril Nütropenide Tanı Yöntemleri:

2.3.1. Öykü ve Fizik Muayene:

Aktif kemoterapi alan ve yüksek ateş nedeniyle acil servise başvuran hastaların tansiyon, vücut ısısı, nabız, parmak ucu oksijen saturasyonu mutlaka en kısa sürede bakılmalıdır.

Alternatif bir açıklama yapılamıyor ise; nötropeni hastalarında ateşin, enfeksiyon sonucu oluştuğu düşünülmelidir. Başvuruda yapılan değerlendirme; antibiyoterapi seçimini ve prognozu belirlemek için, olası bütün klinik ve mikrobiyolojik tanıları içermelidir (7).

6 hafta içinde kemoterapi almış ve yüksek ateş şikayeti ile başvurmuş hastalar, ilk başvuru anından itibaren 15 dakika içinde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme hastalığın dışlanması çok hastalığın belirlenmesi niyeti ile yapılmalıdır (7).

Vücut ısısı ölçümünde oral yol tercih edilmelidir. Aksiller yoldan ölçüm vücut iç ısısını doğrulukla yansıtmayabileceğinden, rektal yoldan ölçüm de bağırsak mikroorganizmalarının hali hazırda kırılabilir mukoza ve yumuşak dokulara invazyonuna sebep olabileceğinden febril nötropenili hastalarda önerilmemektedir (5).

Nötropenik hastalarda, inflamasyon belirtisi ve bulguları sıklıkla azdır ya da yoktur. Nötropenik hastalarda; deri ya da yumuşak dokunun bakteriyel enfeksiyonlarında nötropenik olmayan hastalardan farklı olarak endurasyon, eritem, ısı artışı ya da püstülasyon görülmeyebilir, pulmoner enfeksiyon radyografide görülebilir bir infiltrasyona sebep olmayabilir, menenjit başlangıcında beyin omurilik sıvısı (BOS) pleositozu görülmeyebilir ve idrar yolları enfeksiyonu pyürisiz ya da çok az pyüri ile kendini gösterebilir. Genellikle altta yatan ciddi enfeksiyonun tek belirtisi ateştir (5).

Enfeksiyon odağını belirleyebilmek adına tam bir anamnez alınmalı ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır (7). Bu anamnez; yeni bir spesifik semptomu ortaya çıkarmalı, antimikrobiyal profilaksi alıp almadığını sorgulamalı, enfeksiyon maruziyetini, uygulanan kemoterapinin özelliklerini, eş zamanlı steroid kullanımını, yakın zamanlı cerrahi prosedürleri, allerji geçmişi, belgelendirilmiş önceki enfeksiyonları ve patojen kolonizasyonlarını içermeli, kan ürünü uygulaması gibi diğer ateş sebeplerini sorgulamalıdır. Diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi komorbiditeler dikkate alınmalıdır (5, 6).

Fizik muayene, febril nütropeni hastalarında zayıf belirti ve bulguları da saptayabilecek kadar dikkatle yapılmalıdır. Bu muayene özellikle; genelde enfekte bölgeler arasında bulunan kateter ve kemik iliği aspirasyonu vb girişim yerleri, orofarenks, beslenme yolları, akciğerler ve perineye odaklanmalıdır (5).

Başlangıç değerlendirme ve araştırma ile ilgili özet Tablo 2.2 de verilmiştir.

Tablo 2.2: Başlangıç değerlendirmesi ve araştırması

<ol style="list-style-type: none">1. Kalıcı IV kateter varlığına dikkat edilmeli.2. Enfeksiyon odağını düşündürecek belirti ve bulgular:<ul style="list-style-type: none">Solunum sistemiGastrointestinal sistemDeriPerineal bölge ve genitoüriner akıntılarOrofarenksMerkezi sinir sistemi3. Klinik kayıtlardan önceki pozitif mikrobiyoloji sonuçlarına bakılmalı.4. Rutin araştırma aşağıdakileri içermeli:<ul style="list-style-type: none">Kemik iliği, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını ivedilikle değerlendirecek kan testleriKoagülasyon taramasıC-Reaktif ProteinVarsa kalıcı kateter dahil en az iki set kan kültürüİdrar analizi ve kültürü*Balgam mikroskopisi ve kültürü*Gaita mikroskopisi ve kültürü*Deri lezyonları (aspirasyon/biyopsi/sürüntü)Göğüs radyografisi5. İleri inceleme (Derin ya da uzamış nütropeni durumunda)<ul style="list-style-type: none">Yüksek çözünürlüklü Göğüs BT (uygun tedavinin 72. saatinde ateşli ise)Bronkoalveolar lavaj
<p>*Sadece muhtemel enfeksiyon odağı olarak düşünülüyor ise, IV:intravenöz</p>

2.3.2. Laboratuvar verileri:

Laboratuvar testleri; lökosit ve trombosit sayımını da içeren tam kan sayımı, serum kreatinin ve kan-üre azotu (BUN), elektrolitler, hepatik transaminazlar, serum laktat konsantrasyonu ve total bilirubini içermelidir. Yoğun antibiyotik tedavisi süresince bu testler en azından 3 günde bir tekrarlanmalıdır (5, 7).

IDSA 2011 kılavuzuna göre çalışmalar; nütropenik hastalarda C-Reaktif Protein (CRP), interlökin 6-8 ve prokalsitonin (pct) gibi inflamasyon belirteçlerinin tutarsız sonuçlarını ortaya koymuştur. Bu testlerin rutin kullanımını için elde edilen veriler yeterli değildir (11-13). Ancak ASCO 2018 kılavuzuna göre; bakteriyeminin erken belirlenmesi için pct kullanması önerilmiştir (7).

Beyaz Kan Hücreleri: Vücudun maruz kaldığı toksik ve enfeksiyöz ajanlara karşı olan savunma sistemi beyaz kan hücrelerinden oluşur. Lökosit denilen bu beyaz kan hücreleri; enfeksiyöz ajanın vücuda girmesi ile beraber kemik iliği ve lenfoid dokulardan hareket ederek enfeksiyon alanına yönelir. Kanda; nötrofil, monosit, lenfosit, bazofil ve eozinofil olmak üzere 5 çeşit lökosit bulunmaktadır. Nötrofiller ve monositler fagositoz yoluyla fonksiyon gösterir. Lenfositlerin fonksiyonu ise organizmalara invaze olup onları işaretleyerek yok etmektir (14).

Nötrofiller ve monositler esas olarak bakteri, virüs ve diğer zararlı ajanlara invaze olurlar, saldırırlar ve onları yok ederler. Nötrofiller matür hücrelerdir, dolaşan kanda bakteri ve virüslere saldırırlar ve yok ederler. Kandaki monositler de enfeksiyon ajanlarına karşı az da olsa savunma yetenekleri olan immatür hücrelerdir. Dokulara ulaştıklarında hastalık ajanlarına karşı mücadelede üstün yetenekleri olan matür makrofajlara dönüşürler (14).

Nötrofiller, özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı konağın savunma mekanizmasını oluşturmada kritik öneme sahiptir. Nütropeninin süresi ve derinliği arttıkça enfeksiyon riski de artmaktadır. Özellikle kemoterapi sonrası uzamış ve derin nütropenide ve hematopoetik hücre transplantasyonu sonrasında risk en yüksek seviyededir (7).

Birçok laboratuvar tam kan sayımı testinde MNS değerlerini otomatik olarak hesaplıyor olsa da, bir acil hekiminin MNS hesaplamasını bilmesi gerekir. MNS, toplam lökosit sayımının polimorfonükleer hücrelerin yüzdesi ile çarpılması ile elde edilir. Kanda %10 nötrofil ve %15 band formasyonu olmak üzere ortalama %25 polimorfonükleer hücre bulunur. Örneğin tam kan sayımında lökosit, mikrolitre

başına 2000 hücre ise hastanın MNS'si $2000 \times \%25 = 500$ hücre/mm³ olarak hesaplanmaktadır (8).

C-Reaktif Protein: C-Reaktif Protein, akut faz reaktanları arasında önemli bir yeri olan ve yaygın olarak kullanılan bir proteindir. CRP; enfeksiyon, travma, maligniteler gibi inflamatuvar süreçlere sebep olan hastalıklarda yükselebilmektedir. Karaciğerde sentezlenir. Enfeksiyöz süreçlerin tanısı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Normal kanda tespit edilemez; ancak enfeksiyon durumlarının başında dahi yüksek konsantrasyonlarda tespit edilebilir. Hasta iyileştiğinde tekrar tespit edilemez olur. Ateşle giden diğer akut hastalıkların tespitinde de kullanılır. Akut enfeksiyonları tespit etmek ve tedavi cevabını belirlemek için kullanılmaktadır (15).

Prokalsitonin: Patojenik bakteri, fungus ve bazı parazit invazyonlarına cevap olarak pct birçok organdan ve dokudan üretilmektedir. Elde edilen kanıtlar, bakteriyel enfeksiyon tanısını desteklemek ve antibiyoterapiye kılavuzluk etmek amacıyla bir belirteç olarak pct kullanımını desteklemektedir. Klinik olarak ise pct; ampirik antibiyotik ihtiyacını, enfeksiyonun kaynak kontrolünü ve tedavi süresini belirlemede yardımcı olabilir. Aynı zamanda pct; erken tanı koymada, enfeksiyöz durumları diğer sistemik inflamasyon durumlarından ayırmada ve bakteriyel enfeksiyonun sebep olduğu inflamasyonun ciddiyetini belirlemede kullanılabilir (16).

Laktat: Kritik hastalık sürecinde; organların oksijen ihtiyacının karşılanmaması sonucunda hedef organda anaerobik solunum artar bu da hücresel düzeyde laktat üretimine sebep olur. Kan dolaşımına çıkan laktat çeşitli mekanizmalarla elimine edilir. Sepsis ya da kritik hastalık durumlarında; artmış laktat üretimi ya da azalmış laktat klerensi nedeniyle, hastalarda hiperlaktatemi gözlenir. Yüksek serum laktat düzeyleri; kritik hastalık durumunda morbidite ve mortalite ile kuvvetli olarak ilişkili bulunmuştur. Acil servise başvuran ve ciddi sepsis düşünülen hastalarda laktat düzeyi, risk belirlemede kullanılacak bir biyobelirteçtir (17, 18).

2.3.3. Radyolojik Görüntüleme:

Solunumsal belirti ya da bulguları olan hastalarda pnömoniyi dışlamak amacıyla göğüs radyografisi çekilmelidir (7). Klinik gereklilik halinde enfeksiyon alanı olarak düşünülen bölgenin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilebilir (beyin, sinüsler, abdomen ve pelvis gibi) (5).

Özellikle tekrarlayan ateşi, karın ağrısı ve/veya ishali olan hastalarda nütropenik enterokolit olarak da bilinen tifiliti dışlamak amacıyla abdominal BT yardımcı olacaktır. İnvazif fungal enfeksiyonu saptamak amacıyla, yüksek riskli hastalarda toraks ya da sinüs BT çekilebilir (5).

2.3.4. Kültür Taranması:

Farklı venlerden ponksiyon yapılarak en az iki set (yaklaşık 20 ml kan alınarak bir aerobik bir anaerobik şişeye boşaltılır.) kan kültürü, geniş spektrumlu antibiyotik başlanmadan alınmalıdır. Santral venöz kateter varlığında; kateterin her iki lümeninden ve eş zamanlı olarak periferik bir venden kan kültürü alınmalıdır(5-7). Hastanın kilosu 40 kg den düşük ise kan kültürü hacmi toplam kan hacminin (ortalama 70 ml/kg) %1 inden az olmalıdır (19).

Antibiyotik profilaksisi alsın ya da almasın; standart kan kültürlerinde, pozitif mikrobiyolojik sinyal oranları değişkenlik göstermektedir. Febril nütropeni hastalarında tespit edilebilen ortalama bakteriyemi oranı yaklaşık %20 dir (6).

Ampirik antibiyotik tedavisinin ardından ateş devam ediyorsa iki set kan kültürü ilave olarak alınabilir (5).

İki retrospektif çalışma göstermiştir ki; kritik hastalarda iki set kan kültürü kan akımındaki patojenlerin %80-90 ını belirlerken, kan kültürü üç set alındığında belirleme başarısı %96 ya çıkmıştır (5).

Şüpheli enfeksiyon bölgelerinden uygun kültür örnekleri alınmalıdır. İshal varlığında gaita kültürü, idrar yolları enfeksiyonu şüphesinde idrar kültürü, menenjit şüphesinde BOS incelemesi ve kültürü, deri doku biyopsisi, balgam varlığında balgam kültürü alınmalıdır (5). Geçmişinde idrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan, asemptomatik olsalar dahi idrar yolu enfeksiyonundan şüphelenilmeli ve idrar analizi ile kültürü yapılmalıdır (6). Kış aylarında ya da salgın varlığında nazal yoldan influenza A ve B, Adenovirus, RSV ve parainfluenza için örnek alınmalıdır (7). Göğüs radyografisinde açıklanamayan infiltrasyon varlığında bronkoalveolar lavaj düşünülebilir (5).

2.4. Mikroorganizmalar

Geçtiğimiz 40 yıl içinde, febril nütropeni hastalarından izole edilen kan dolaşımı mikroorganizma epidemiyolojinde önemli bir dalgalanma yaşanmıştır. Sitotoksik kemoterapi ajanlarının kullanılmasından sonra, 1960 lar ve 1970 ler boyunca gram negatif patojenler çoğunlukta idi. Daha sonra 1980 ve 1990 larda -muhtemelen kalıcı IV kateterlerin yaygın kullanımına bağlı olarak (8, 20)- gram pozitif patojenler daha yaygın izole edilmeye başlandı (21, 22). Şu anda ise koagülaz negatif stafilokoklar en yaygın izole edilen patojenlerdir. *Enterobakter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* daha az sıklıkla izole edilmektedir (5).

İlaç dirençli gram negatif bakteri türleri ise febril nütropeni hastalarında giderek artan şekilde izole edilmeye başlanmıştır (23).

Özellikle *Klebsiella* türleri ve *E. Coli* de β -laktamaz (GSBL) genleri, β -laktam antibiyotiklere karşı geniş aralıkta bir direnç kazandırmaktadır (24). Bu GSBL pozitif patojenler genellikle, sadece imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır. Ayrıca karbapenemaz üreten *Klebsiella* türleri ve *P. aeruginosa* patojenleri de mevcuttur. Bu dirençli patojenlerin tanınması ve bunlara özel antibiyogramların yapılması gerekmektedir (21-23).

Ek olarak, metisilin dirençlin *S. Aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli *Enterokok* (VRE) gibi dirençli gram pozitif patojenler daha yaygın hale gelmektedir (25, 26). Tablo 2.3 te febril nütropeni hastalarında etken olarak izole edilen bazı mikroorganizmalar gösterilmiştir (5).

Tablo 2.3: Febril Nütropenide Sık Karşılaşılan Bakteriyel Patojenler

YAYGIN GRAM POZİTİF PATOJENLER	YAYGIN GRAM NEGATİF PATOJENLER
Koagülaz negatif stafilokok	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA dahil)	Klebsiella türleri
Enterokok türleri (VRE dahil)	Enterobakter türleri
Viridan grup streptokoklar	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Citrobakter türleri
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Acinetobakter türleri
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Funguslar, febril nütropenin başlangıcında nadiren bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha çok; uzamış ve derin nütropenide patojen olurlar. Özellikle *Candida* türleri gibi maya mantarları; mukozit gibi yüzeysel doku enfeksiyonu yaparlar. Ancak bariyerin bozulması sonucunda; nadiren hepatik-splenik kandidiyazis, özefajit, endokardit ve kandidemi gibi enfeksiyonlara sebep olabilirler (23). *Aspergillus* gibi küf mantarları ise, genellikle 2 haftadan uzun süren nütropenide sinüsleri ya da akciğerleri invaze ederek ölümcül enfeksiyonlara sebep olabilir (5).

Kan dolaşımı enfeksiyonları, tipik olarak gram pozitif organizmalardan kaynaklanmaktadır. Bunlara; koagülaz negatif *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* örnek verilebilir. Buna rağmen; *Escherichia coli*, *Klebsiella*, Enterobakter ve *Pseudomonas* türleri gibi birçok gram negatif organizmalar da bakteriyemiye neden olabilmektedir. Endojen flora, tanımlanmış enfeksiyonların %80 kadarına kaynak oluşturmaktadır (8).

Pseudomonas aeruginosa gibi gram negatif basiller 1980 lere kadar baskın olan enfeksiyon sebebiydi. 1980 lerden sonra ise gram pozitif organizmalar, febril nütropeni hastalarında enfeksiyöz patojen olarak daha baskın hale geldi. Bu değişimin sebebi olarak; kalıcı IV kateter kullanımının yaygınlaşması düşünülmektedir (8, 20).

Farklı merkezlerin, farklı patojen sıklığına sahip olduğu akılda tutulmalıdır. Son yıllarda, gram negatif bakteri ilişkili febril nütropeniden gram pozitif bakteri ilişkili febril nütropeniye doğru bir kayma görülmüştür (6).

Geniş spektrum β -laktamaz üreten gram negatif bakteriler, VRE, MRSA ve flukonazol dirençli Candida tipleri gibi artan miktarda antibiyotik dirençli mikroorganizmalar bildirilmiştir (27).

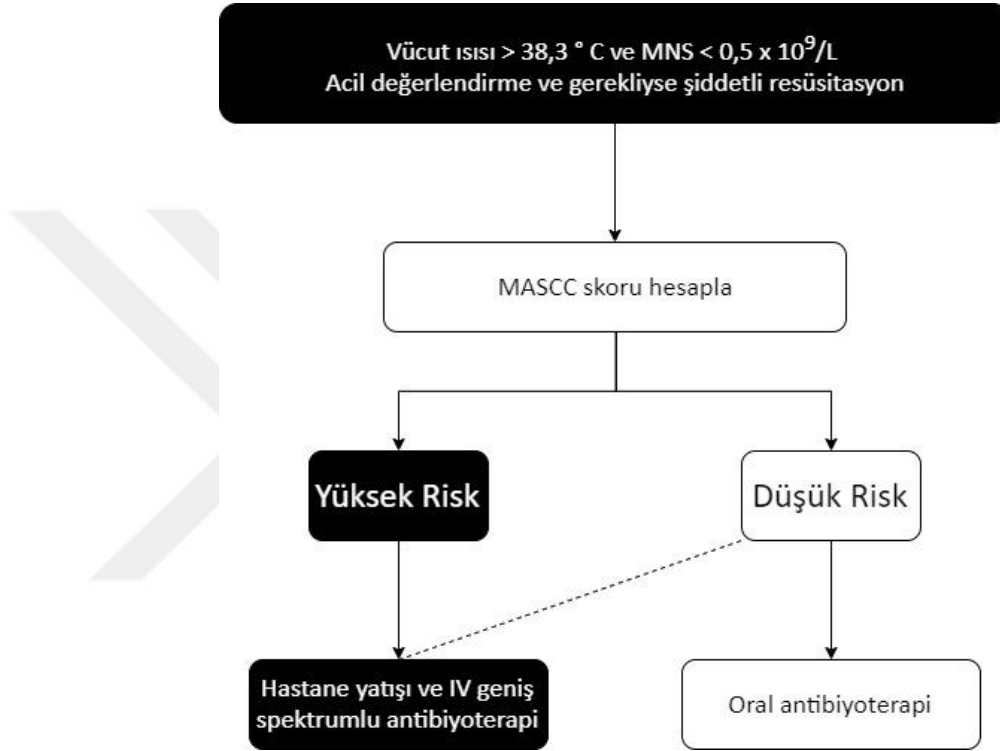
2.5. Febril Nütropenide Risk Sınıflandırması:

Ateş ve nütropeni nedeniyle başvuran hastalar çeşitli klinik sonuçlara sahiptir. Çoğu, geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi alır ve nütropeni atağından önemli bir olay olmadan kurtulur. Azınlıktaki bir grup hasta ise kayda değer bir enfeksiyon geliştirir ya da diğer hayatı tehdit edici medikal olaylara maruz kalır (5).

Çok sayıda çalışma; bu tip hastaları, ciddi enfeksiyon komplikasyonları yönünden yüksek ya da düşük riskli olarak tabakalandırmaya çalışmıştır. Ek olarak; sürekli genişleyen klinik deneyimler, klinik kararı vermeye devam etmektedir (5). Febril nütropeni varlığında -gram negatiflerde %18 ve gram pozitiflerde %5 olmak üzere kanıtlanmış bakteriyemide artmış mortalite mevcuttur ve en kötü prognoz bakteriyemi olan hastalarda gözlenir. Aynı şekilde; pnömoni, abse, selülit vb fokal enfeksiyon odakları saptanan hastaların sonlanımları daha kötüdür (6).

Ciddi enfeksiyon komplikasyonları için risk değerlendirmesi, ateş nedeniyle başvuru anında yapılmalıdır. Bu risk değerlendirmesi; ampirik antibiyotik tedavisinin tipini (oral ya da IV), yerini (ayaktan ya da yatırarak) ve süresini belirleyebilir (5).

Febril nötropeni hastalarının büyük çoğunluğu Şekil 2.1 deki algoritmaya göre yönetilebilir (6).



Şekil 2.1: Febril Nötropeni başlangıç yönetimi

2.5.1. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer Skoru:*

2000 yılında *Klatersky* ve arkadaşları, the Multinational Association of Supportive Care in Cancer adı altında, düşük risk grubundaki febril nötropeni hastalarını tespit edebilecek ve bunların ayaktan tedavisini yönlendirebilecek bir risk endeksi oluşturdu (28). Bu risk endeksinde hastanın hiçbir laboratuvar bulgusu olmadan, başvuru anındaki klinik durumuna göre karar verilmektedir.

Febril nötropeni hastalarında yüksek ve düşük riskli hasta gruplarını belirlemek adına MASCC, bir risk değerlendirme şeması ve iyi valide edilmiş bir skorlama metodu

geliştirmiştir. Ayrıca MASCC skoru; hangi hastaların hastane yatışının uzayacağını, hangi hastaların oral ya da g n birlik IV antibiyoterapiye alınabileceğini ve hastaneden erken taburculuk olasılığını belirlemeye yararabilir (3).

MASCC skortlama sistemi; hasta yaşı, hastalık gemişı, ateşin hastane yatışı dahilinde ya da hastane yatışı haricinde olma durumu, akut klinik bulgular, eşlik eden komorbiditeler, bulguların ciddiyeti gibi faktörlerin ağırlıklı bir toplamıdır (Tablo 2.4). Toplam skoru 21 ve üzerinde olan hastalar düşük riskli olarak nitelenir (5). MASCC skorundaki “bulguların ciddiyeti” kısmı ise sübjektif olduğundan tartışmalıdır (29).

MASCC skorunun, 21 değeri eşik alındığında, düşük riskli hastaları belirlemede pozitif öngörü değeri %91, duyarlılığı %71 ve özgüllüğü %68 olarak görülmüştür (3).

MASCC’a göre mortalite skora göre değişiklik gösterir. MASCC skoru ≥ 21 olan hastaların mortalite oranı %5 in altında iken, MASCC skoru < 15 olan hastaların mortalite oranı %40 a kadar yükselmektedir (28). Ayaktan tedavi edilecek hastaların belirlenmesinde MASCC endeksi bir araç olarak kullanılabilir (7).

Tablo 2.4: MASCC risk skoru

<u>Karakteristikler</u>	<u>Puan</u>
Hastalık yükü: yok ya da hafif şiddette semptomlar	5
Hastalık yükü: orta şiddette semptomlar	3
Hastalık yükü: ciddi şiddette semptomlar	0
Hipotansiyon olmaması	5
KOAH olmaması	4
Solid tümör/Fungal enfeksiyon geçirmemiş lenfoma	4
Dehidratasyon olmaması	3
Ateşin hastane dışı kaynaklı olması	3
Yaş < 60	2
Maksimum skor 26’dır. Skoru ≥ 21 olan hastalar düşük riskli kabul edilir.	

2.5.2. Kararlı Febril Nötropenin Klinik Endeksi Skoru:

Carmona-Bayonas ve arkadaşları; diğer skorlama sistemlerine göre düşük risk ve klinik olarak kararlı kabul edilen bazı hastalarda %7.3 oranında ciddi komplikasyon geliştiğini görmüş ve solid tümörlü hastalarda kararlı kliniği öngörebilmek için “*The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*” (CISNE) skor sistemini üretmiştir (30). Daha sonra bu skorlama sistemini *FINITE* çalışması ile 1133 hasta üzerinde prospektif ve çok merkezli olarak araştırmışlardır (4).

CISNE skorunda alınabilecek maksimum puan 8’dir. Alınan puan 0, 1-2, ≥ 3 olduğunda hastalar ciddi komplikasyon gelişimi açısından sırasıyla düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplandırılır (Tablo2.5) (4).

CISNE skoru; solid tümörlü ve sağlık hizmetlerine 24 saat boyunca erişebilecek febril nötropeni hastalarında ciddi komplikasyon riskini belirlemede ek bir araç olarak kullanılabilir (7).

CISNE skorunun komplikasyon gelişebilecek hastaları öngörmeye; duyarlılığı %77, özgüllüğü %78 ve negatif öngörü değeri %95 tir (4).

Tablo 2.5: CISNE skoru

<u>Değişkenler</u>	<u>Skor</u>
ECOG performans durumu ≥ 2	2
KOAH varlığı	1
Kronik Kardiyovasküler Hastalık	1
Mukozit derecesi ≥ 2	1
Monosit $< 200 /\mu\text{L}$	1
Stresle tetiklenen hiperglisemi	2
Hastaları üç gruba ayırır:	0 puan düşük risk, 1-2 puan orta risk, ≥ 3 puan yüksek risk

2.5.3. *Shin Ahn*'ın Prognostik Modeli:

MASCC risk endeksinin sübjektif kriterlerden oluştuğunu öne süren Shin Ahn ve arkadaşları; 2011 ve 2014 yılları arasında hastanelerine başvuran 718 hastada toplam 1001 febril nötropeni atağını inceleyerek yeni bir prognostik model önermişlerdir. Bu yeni prognostik modelde hastalar 3 risk grubuna ayrılmaktadır. Bu skora sisteminde hastalar en çok 18 puan alabilir. Hastalar; ≤ 2 , 3-8 ve ≥ 9 puan almalarına göre sırasıyla düşük, orta, yüksek risk olarak sınıflandırılır. Bu skora sistemi; düşük riskli hastaların ayaktan tedavi grubuna alınabileceğini, orta riskli hastaların kısa bir hastane yatışı gerektirebileceğini, yüksek riskli hastaların ise yakın izlem ve IV tedavi amacıyla hastaneye yatırımları gerektiğini önerir (31). Geliştirilen bu yeni sistemin puanlaması Tablo 2.6 da verilmiştir (31).

Tablo 2.6: Shin Ahn'ın Prognostik Modeli

<u>Karakteristik</u>	<u>Skor</u>
Yaş ≥ 60	2
Pct $\geq 0,5$ ng/ml	5
ECOG performans skoru ≥ 2	2
Oral mukozit derecesi ≥ 3	3
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	3
Solunum sayısı ≥ 24 soluk/dk	3
Toplam	18

≤ 2 Puan: Düşük risk, 3-8 Puan: Orta risk, ≥ 9 Puan: Yüksek risk

2.5.4. Klinik Karar Kriterleri:

MASCC skoru 21 ve üzeri olsa dahi bazı hastaları komplikasyon gelişimi ya da mortalite açısından yüksek riskli kabul etmek gerekebilir. Bu hastaları saptamak üzere ASCO klinik karar kriterlerini önermiştir.(7) Bu klinik karar kriterleri Tablo 2.7 de verilmiştir.

Tablo 2.7: Klinik Karar Kriterleri

Kategori	Kriterler
Kardiyovasküler	Presenkop/Tanımlı senkop Hızlanmış hipertansiyon Yeni başlangıçlı ya da kötüleşen hipotansiyon Kontrolsüz kalp yetmezliği, aritmi ya da anjina pectoris Klinik ile uyumlu kanama Perikardiyal effüzyon
Hematolojik	Ciddi trombositopeni (trombosit < 10000/ μ L) Anemi (Hb < 7 d/dL ya da Hct < %21) MNS < 100/ μ L ve bunun 7 günden uzun sürmesinin beklenmesi Derin ven trombozu ya da Pulmoner embolizm
Gastrointestinal	Oral ilaçları yutamama/ Karın Ağrısı Yeni başlangıçlı ya da kötüleşen ishal Melena, Hematokezya ya da Hematemez Assit
Hepatik	Bozulmuş KCFT (normalin beş katından fazla aminotransferaz değerleri) Bilirubin > 2,0 mg/dL ya da klinik ile uyumlu bilirubin yükselmesi
Enfeksiyöz	Açıkça bir anatomik bölge enfeksiyonu Ciddi sepsis düşündüren herhangi bir bulgu Ayaktan tedavide kullanılan antibiyotiklere allerji Başvurudan önceki son 72 saatte antibiyotik kullanıyor olmak IV kateter enfeksiyonu
Nörolojik	Mental durum değişikliği ya da nöbet Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu varlığı ya da şüphesi Spinal kord basısı varlığı ya da şüphesi Yeni ya da kötüleşen nörolojik defisit
Pulmoner	Takipne ya da hipopne Hipoksemi, Hiperkarbi Pnömotoraks ya da plevral effüzyon Kaviter lezyon varlığı
Renal	Bozulmuş böbrek fonksiyon testleri (CrCl < 30 mL/dk) ya da oligüri Yeni gelişimli masif hematüri Üriner obstrüksiyon ya da nefrolityazis Klinik ilişkili dehidratasyon Klinik ilişkili elektrolit bozukluğu, asidoz ya da alkaloz
Diğer Önemli Komorbiditeler	Organ disfonksiyonu varlığı Herhangi bir klinik kötüleşme Fiziksel ya da tıbben kırılğan durum Hamileler ya da bakım hastaları IV ağrı kontrolü ihtiyacı olanlar Kırıklar, yaralanmalar ya da acil radyoterapi gerektiren durumlar

2.5.5. Yüksek ve Düşük Riskli Hastalar:

Çoğu uzmana göre; uzaması beklenen nötropenili hastalar (7 günden fazla bir sürede), derin nötropenili hastalar ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni gelişimli karın ağrısı ya da nörolojik değişiklikleri içeren komorbiditeli hastalar yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilir. Aynı şekilde MASCC skoru 21 in altında olan hastalar da yüksek riskli hasta grubuna dahil edilir. Böyle hastalar başlangıçta ampirik tedavi için hastaneye yatırılmalıdır (5).

Aşağıdakiler yüksek riskli gruptaki hastaların özelliklerindedir:

- MASCC skoru <21
- Uzaması beklenen derin nötropeni ile birlikte:
 - Hemodinamik kararsızlık
 - Ciddi ishal ya da yutkunmayı etkileyen oral ya da intestinal mukozit
 - Yeni gelişimli karın ağrısı
 - Kontrol edilemeyen ağrı
 - Mental durum değişikliği
 - Yeni pulmoner infiltrasyon/ Hipoksemi/ kronik akciğer hastalığı
- Hipotansiyon
- Pnömoni
- Kontrol edilemeyen kanser
- KOAH
- Düşük fonksiyonel durum
- İleri yaş
- Akut lösemi
- Akut lösemnin indüksiyon tedavisini alan hastalar
- Karaciğer yetmezlik bulguları (transaminaz değerlerinin bazal değerinin 5 katından fazla olması) ya da böbrek yetmezliği (kreatinin klerensinin 30 ml/dk nın altında olması)

Yedi günden kısa süreceği öngörülen nötropeni atakları ya da komorbiditesi olmayan hastalar ile az sayıda komorbiditesi olan hastalar düşük riskli olarak değerlendirilir. Yine MASCC skoru 21 ve üzeri olan hastalar da düşük riskli hasta grubuna dahildir. Dikkatlice seçilmiş bu düşük riskli hastalar, oral ampirik tedavi için adaylardır (5).

Aşağıdakiler düşük riskli gruptaki hastaların özelliklerindedir (5, 6):

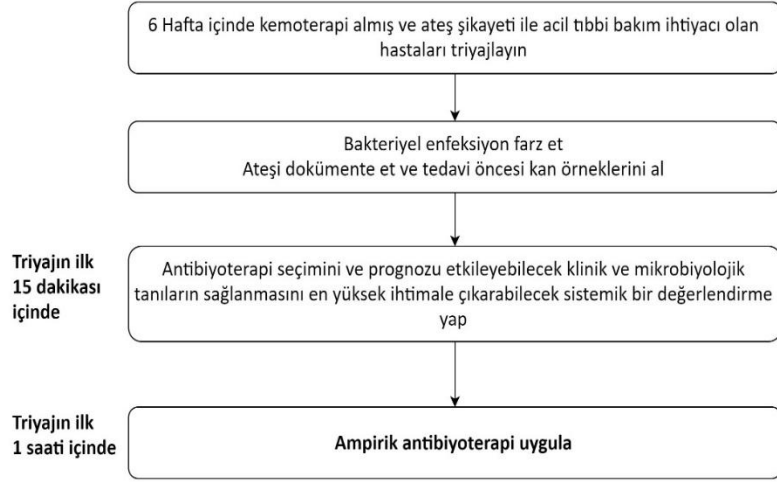
- MASCC skoru ≥ 21
- 7 günden uzun sürmeyeceği öngörülen nötropeni
- Klinik ve hemodinamik olarak kararlı olma
- Komorbiditenin olmaması
- Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları
- Akut lösemi ya da organ yetmezliği olmaması
- Pnömoni, kalıcı IV kateter ya da ciddi yumuşak doku enfeksiyonu olmaması

2.6.Tedavi, Yönetim ve Bakım

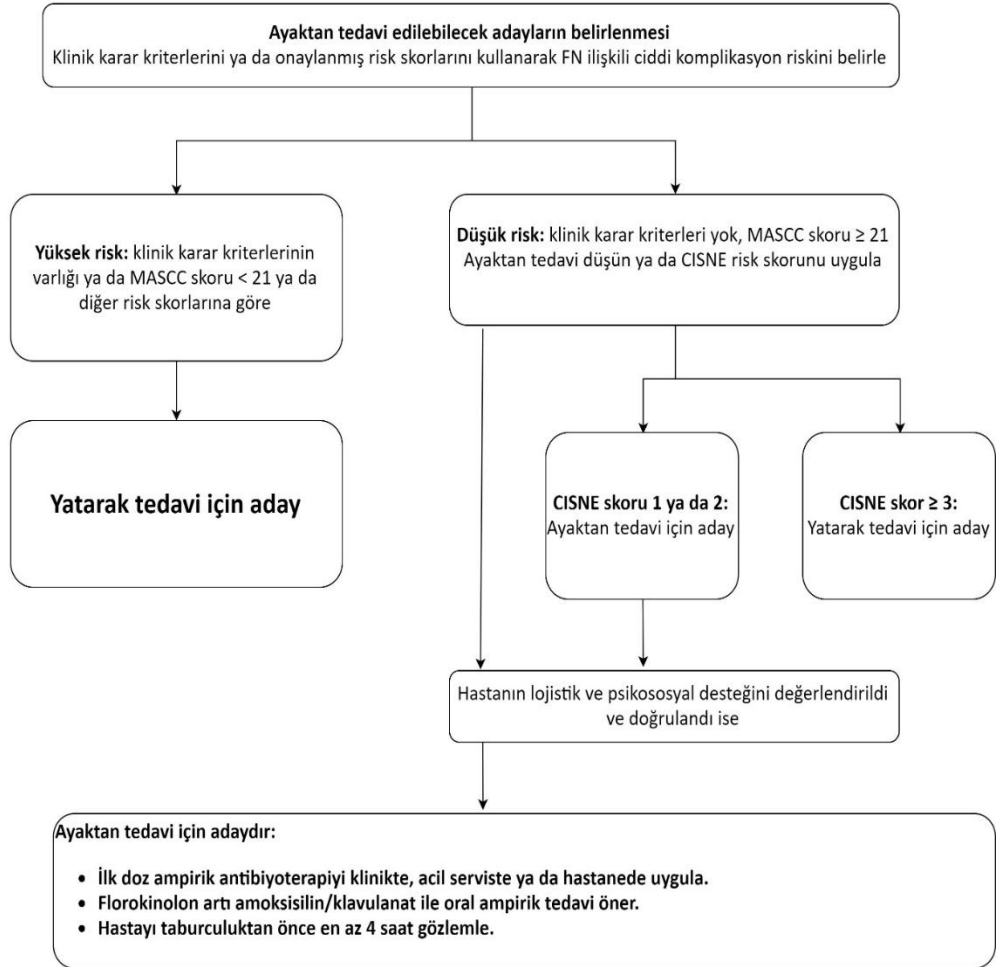
Febril nötropeni yönetiminde başarı, potansiyel enfeksiyonun hızlıca tanınması ve tedaviye başlanması ile sağlanır. Hastaların semptomlarını izlemesi, vücut ısılarını takip etmesi açısından eğitilmesi ve dahi ne zaman ve hangi durumda hangi uygun sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiğini anlatan yazılı talimatlar vermek hayati önemdedir. Ek olarak; febril nötropeni tespit edildiği zaman hızlıca yanıt verebilmek amacıyla etkili ve yazılı yerel yönetim planları oluşturulmalıdır. Aynı şekilde hastalar acil servise febril nötropeni nedeniyle başvurabileceğinden, acil servislerde de yazılı bir yönetim planı olmalıdır. Febril nötropeni nedeniyle başvuru sonrası ilk tedavi uygulaması, hastanede 1 saat içinde başlanmalıdır (6, 7). Çünkü antibiyotik uygulamasında gecikme, uzamış hastane yatışı ve artmış mortalite ile ilişkilidir (6). Şekil 2.2 de uygulanabilecek örnek bir plan ve algoritma mevcuttur (7).

Ateşli olmayan ancak enfeksiyon düşündürür yeni belirti ve bulguları olan nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Nötropeni ve ateş süresince; hiçbir spesifik ilaç, ilaç kombinasyonu ya da tedavi süreci bütün hastalar için aynı şekilde önerilmez. Önerilen tedaviler çoğu klinik durum için kullanılabilir olduğu gibi, bazı durumlarda yerel epidemiyolojik veriler ve durumlar dikkate alınarak tedavide modifikasyon yapılabilir. Çoğu hastanın tedavisinde, uzmanlık alanı bağışıklık sistemi bozuk hastalar olan bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı sürece dahil edilmelidir (5).

1. BÖLÜM



2. BÖLÜM



Şekil 2.2: Febril Nötropeni Hastasının Acil Yönetimi

2.6.1. Önleme

Önlemede; enfeksiyonun etkin önlenmesi ile aşırı antibiyotik kullanımının neden olduğu dirençli enfeksiyon riski arasında iyi bir denge kurulmalıdır (5).

2.6.2. Çevresel Önlemler

El Hijyeni: El hijyeni, hastane kaynaklı enfeksiyonları engellemede en etkili araçtır. Sağlık çalışanları dahil herkes, febril nütropeni hastasının odasına girmeden önce ve çıktıktan sonra ellerini mikroplardan arındırmalıdır (5).

İzolasyon ve Bariyer Önlemleri: Nütropenik hastaların bakımı sırasında; elbise, eldiven, maske vb gibi spesifik koruyucu donanım gerekli değildir. Buna rağmen, hastanede yatan diğer hastaların vücut sıvıları ile temas dolayısıyla standart bariyer önlemleri uygulanmalıdır. Kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmış hastalar hariç olmak üzere nütropenik hastaların tek kişilik odaya koyulmalarına gerek yoktur. KİT yapılmış hastalar özel tek kişilik odalarda takip edilmelidir (5).

Yemek: Nütropenik hastalara tipik olarak nütropenik diyetler verilir. Bu diyet, iyi pişirilmiş yemeklerden oluşur. Hazır gıda olan etlerden kaçınılmalıdır. İyi temizlenmek kaydıyla, çiğ meyve ve sebzeler tüketilebilir. Hazırlanışları düzgün olduğu ve tazeliklerinden emin olduğu sürece evden ya da restoranlardan pişirilmiş yemekler getirilip tüketilebilir (5).

Oda Havalandırması: Nütropenik çoğu hasta özel bir oda havalandırmasına ihtiyaç duymaz. Buna karşın bütün KİT yapılan hastalar, HEPA filtreli ve saatte 12 den çok hava değişimi olan ve tuvalet, koridor ve girişlere göre pozitif hava basıncı olan odalarda izlenmelidir (5).

Hastanın Deri ve Ağız Bakımı: Hastalar ve bakıcıları, nütropeni sırasında iyi bir oral ve dental hijyenin nasıl sağlanacağı konusunda eğitilmelidir. Mukoziti olan

hastalar günde 4-6 defa ağızlarını steril su, normal salin veya sodyum bikarbonat ile çalkalamalıdır. Hastalar dişlerini günde en az 2 defa yumuşak bir fırça ile fırçalamalıdır. Buna karşın diş macunu kullanımı ise isteğe bağlıdır. Travmaya sebep vermeden diş ipi ile günlük temizlik yapılmalıdır. Mukozit varlığında, nütropeni süresince –varsa- diş protezleri takılı kalmamalıdır (5).

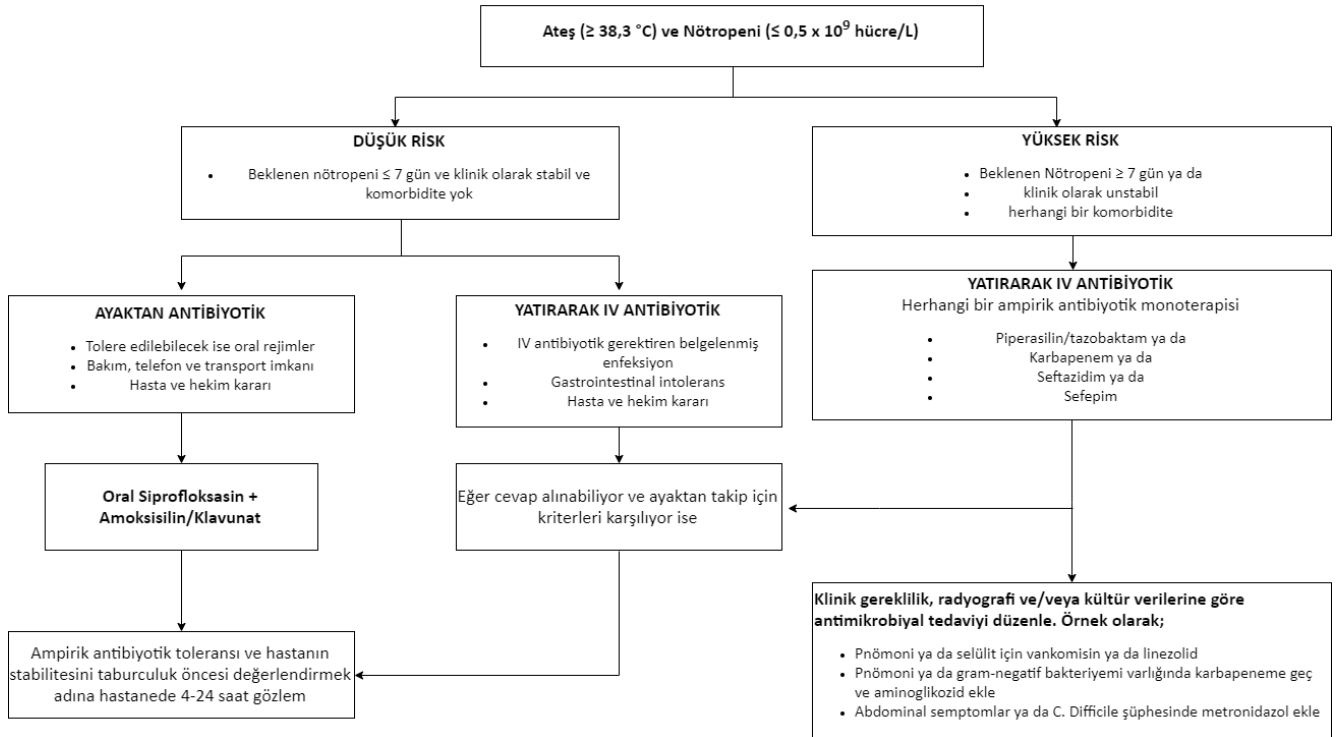
Bitkiler ve Hayvanlar: *Aspergillus* ve *Fusarium* türleri toprakta bulunabileceğinden, hastanede yatarak takip edilen hastaların odasında canlı ya da kurutulmuş çiçek ya da bitki bulunmamalı ve bulundurulmasına izin verilmemelidir (32). Aynı şekilde evcil hayvan terapisi amacıyla dahi olsa hastane odasında evcil hayvan bulundurulmamalıdır (5).

Sağlık Çalışanları ve Ziyaretçiler: Hava, damlacık ya da temas yoluyla geçebilecek enfeksiyonları ve aktif semptomları olan sağlık çalışanları ve ziyaretçiler gerekli bariyer önlemleri almadan hastayla temasa geçmemelidir (5).

2.6.3. Acil Tedavi ve Ampirik Tedavi

Başlangıç ampirik tedavinin amacı; daha kesin bir antibiyotik başlayabilmek adına kan kültürlerinin sonucu çıkana kadar, bakteriyel patojene bağlı ciddi morbidite ve mortaliteyi engellemektir (5). Buna rağmen febril nütropeni hastalarının sadece %23 ünde bakteriyemi tespit edilebilmiştir (33). Kan kültürlerinde üreme sıklığı gram pozitif, gram negatif ve polimikrobiyal olarak sırasıyla %57, %34 ve %9 dur. Her ne kadar gram pozitif organizmalar daha çok izole edilse de gram negatif bakterilerin mortaliteye sebep olma ihtimali daha yüksektir (%5 vs %18). Verilecek olan ampirik tedavinin, yüksek mortaliteye sebep olması nedeni ile *P. Aeruginosa* türlerini kapsamaması düşüncesi çağımızda da sürmektedir (34, 35). Ayrıca, kan kültür sonucu negatif olsa dahi, febril nütropeni hastalarında muhtemel gizli enfeksiyonları kapsayacak ampirik tedavinin verilmesi hayatidir (5).

Onlarca iyi uygulanmış klinik çalışmaya rağmen; febril nötropeni hastalarında hiçbir tekli ampirik tedavinin diğerlerine üstünlüğü gösterilmemiştir (36). Kombinasyonlu ya da monoterapi olsun bütün etkili ampirik antibiyotik rejimleri; beyaz kan hücreleri yokluğunda bakterisidal olma, anti-psödomonal etki ve minimal toksisite özelliklerini içermelidir. Son yıllarda, artan antibiyotik direnci, febril nötropeni hastalarının tedavisinde ciddi zorluk ortaya çıkarmaktadır. Bu geniş aralıktaki bakterilerin rutin olarak ampirik tedavi ile kapsanması mümkün değildir. Bunun yerine, ciddi ya da hayatı hızlıca tehdit edici enfeksiyonlara sebep olabilecek en olası ve en virülen bakteriler hedeflenmelidir. Bu, çoklu ya da monoterapi şeklinde olabilecek antibiyotik rejimleri ile sağlanabilir (5). Ancak bu rejimler; hastanın düşük ya da yüksek riskli oluşuna, pulmoner infiltrasyon ya da selülit gibi lokal belirti ve bulgulara, nötropenik hastalardaki yeni patojen akımına, yerel epidemiyolojik bakteri türlerine ve hasta özelinde bakteri kolonizasyonu ve direncine dayandırılmalıdır (5, 6). Şekil 2.3 te febril nötropeni hastalarının düşük ya da yüksek riskli olmasına göre yönetim algoritması verilmiştir (5).



Şekil 2.3: Febril Nötropeni için Başlangıç Yönetimi

Birkaç gün içinde kan kültürü sonuçları ve üreyen organizmanın antibiyotik duyarlılığı saptandıktan sonra daha spesifik bir tedaviye geçilebilir. Buna rağmen birçok vakada kan kültürü sonuçları negatiftir. Bu tip hastalarda ampirik tedavi, MNS düzelene ya da alternatif antimikrobiyal tedavi gerektiren bir enfeksiyon saptanana kadar devam edilir (5).

MASCC skoru <21 olan yüksek riskli hastalar; sefepim gibi antipseudomonal etkili bir β -laktam ajan, karbapenem (meropenem ya da imipenem-silastatin) ya da piperasilin-tazobaktam gibi başlangıç tedavisini IV almak üzere hastaneye yatırılmalıdır (5, 6). Aminoglikozidler, florokinolonlar ya da vankomisin; hipotansiyon ya da pnömoni gibi komplikasyonların yönetiminde veyahut kanıtlanmış ya da şüpheli antimikrobiyal direncinde başlangıç tedavisine eklenebilir (5). Birçok merkez, seftazidimin gram negatif bakterilere karşı düşük potansiyeli ve streptokok gibi gram pozitif bakterilere karşı zayıf aktivitesi nedeniyle başlangıç monoterapisi olarak güvenilirliğini kaybettiğini bulmuştur (37-40). Mikrobiyal direncin hızlıca gelişmesi nedeniyle aminoglikozid monoterapisi, nötropenik hastalarda ampirik ya da bakteriyemi için kullanılmamalıdır (5).

Febril nötropeni hastalarında sefepim, birinci kuşak monoterapi olarak halen güvenle kullanılabilir (5).

Vankomisin ya da aerobik gram pozitif koklara etki eden diğer ajanlar febril nötropeni tedavisinde rutin olarak önerilmez. Bu ajanlar; kateter ilişkili enfeksiyon, deri ya da yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni ya da hemodinamik kararsızlık durumunda düşünülmelidir. Bu ilaçlar başlandığı takdirde, hastalardan duyarlı mikroorganizma izole edilmez ise tedavinin 2-3 gün içinde kesilmesi gerekmektedir (5).

Hastanın durumu kararsızsa ya da kan kültüründe dirençli bakteri şüphesi var ise başlangıç ampirik tedavi değiştirilebilir. Bu bakteriler şunlardır: MRSA, VRE, GSBL+ gram negatif bakteriler, karbapenemaz üreten organizmalar (KPC). Önceki

benzer enfeksiyon ya da organizmanın kolonizasyonu ve hastanenin endemik bölgesinde tedavi olmak da bu bakteriler için risk faktörleridir (5).

Dirençli organizmalara göre tedavi değişiklikleri şu şekilde olmalıdır:

- MRSA: Vankomisin, linezolid ya da daptomisin eklenmesi
- VRE: linezolid ya da daptomisin eklenmesi
- ESBL+ bakteriler: karbapenemlerin başlanması
- KPC: polimiksin-kolistin ya da tigesiklin başlanması (7).

Dikkatlice seçilmiş ve düşük risk grubundaki febril nütropeni hastaları, başlangıçta geniş spektrumlu oral antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Bu tedavi çeşidinin uygulanabilmesi için hastaların düşük risk grubunda olmayı tamamen karşılaması gerekmektedir. Bu gruptaki hastalarda siprofloksasin ile kombine şekilde amoksisilin/klavulanat uygun bir rejim olarak görünmektedir. Gram pozitif organizmalara zayıf etkisi nedeniyle tek başına siprofloksasin düşünülmemelidir. Siprofloksasine göre daha düşük antipsödomonal etki ancak daha yüksek gram pozitif organizmalara etkisini nedeniyle levofloksasin monoterapi olarak iyi bir seçenektir. 750 mg/gün dozu levofloksasinin antipsödomonal etkisi için gerekmektedir (5). Ancak halihazırda oral florokinolon profilaksisi alan hastaların tedavisinde florokinolonlar kullanılmamalıdır (6) ve nütropeni sürecinde ateşli olduklarında muhakkak β -laktam tedavisi alınmalıdır (5).

Düşük riskli hastaların ayaktan oral tedavi ihtimali; hasta memnuniyeti ve nozokomiyal enfeksiyon riskinde azalma nedeniyle daha tercih edilir olmuştur (6). Düşük maliyet, IV erişim gerektirmemesi, azalmış toksisite ve hastaların daha çok tercih etmesi; düşük riskli hastalar için her ne kadar ayaktan oral tedavinin uygun olduğunu düşündürse de, bu karar dikkatlice alınmalıdır. Kısa bir hastane yatışı ile hastanın IV ampirik tedavi aldığından, fulminan enfeksiyonların dışlandığından, klinik olarak kararlı olduğundan, aile desteğinin iyi değerlendirildiğinden ve başlangıçta kültür örneklerinin alındığından emin olunmalıdır (5). Çünkü; ayaktan oral tedavi için taburcu edilen hastaların %20 sinde aynı nedenle tekrar hastane başvurusu saptanmıştır. Bu hastaların özellikleri arasında; 70 yaş üzeri olma,

2.derece üzerinde mukozit olması, zayıf performans durumu ve MNS nin 100 hücre/mm³ ün altında olması vardır (41). Ayaktan tedavi seçeneğine gidildiyse, hastanın 7 gün 24 saat sağlık hizmeti veren bir kuruluşa 1 saat içinde erişim sağlayabileceğinden emin olmak gerekir(5).

2.6.4. Alternatif Tedavi Gerektiren Spesifik Durumlar:

Geniş spektrumlu antibiyoterapi ile standart tedavinin dışında, spesifik tedavi rejimleri gereken bazı özel durumlar bulunmaktadır. Bu durumlarda, tedavi süresi değişebilir ve yerel antibakteriyel kılavuzların önerilerine uymak gerekir (6).

Santral İntravenöz Kateterler: Hastada IV kateter varsa, kateter ilişkili enfeksiyondan şüphelenilmeli ve hem kateterden hem de periferik venlerden kan kültürü alınmalıdır (42). Febril nütropeni hastalarında kateter ilişkili enfeksiyon durumu; antibiyoterapi seçimi, tedavi süresi ve kateterin çekilme ihtiyacı gibi kararların hızlı ve doğru alınmasını gerektirir. Eğer kateter ilişkili enfeksiyondan şüpheleniliyor ve hastanın durumu kararlıysa; mikrobiyolojik olarak ispatlanana kadar kateter çekilmemelidir (43). Vankomisin gibi bir glikopeptit, kateter lümeninden uygulanmalıdır. Günde bir kez yapılması dolayısıyla teikoplanin, kateter kilit tedavisi için iyi bir alternatiftir (6). Kandidemi, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, uygun tedaviye rağmen tekrar eden bakteriyemi ve tünel ya da cep enfeksiyonu durumlarında kateterin çekilmesi endikedir (6).

Pnömoni: Amerikan Toraks Derneği'ne göre nütropenik hastalarda pnömoni, hastane kaynaklı pnömoni olarak tedavi edilmelidir (44). İmmünsüprese hastalar ve 90 gün içinde hastaneye yatırılarak antibiyoterapi verilen hastalar, çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar açısından yüksek riskli olarak kabul edilir. Bu tip hastalar için başlangıç tedavisi olarak; geniş spektrumlu β -laktam ya da karbapenemlerle birlikte aminoglikozidler ya da antipsödomonal etkili florokinolonlar önerilir (5). Aynı zamanda bu hastaların pnömoni nedeni *Legionella* ve mikoplazma gibi atipik etkenler olabileceğinden tedaviye makrolid ya da florokinolon eklenmesi

düşünülebilir (6). Hipoksi ya da yaygın infiltrasyonla birlikte olan ya da MRSA şüphesi olan pnömoni hastalarında tedaviye vankomisin ya da linezolid eklenir. Her ne kadar bu üçlü kombinasyon ciddi bir antimikrobiyal kapsama sağlasa da; hastanın immün durumu, önceki enfeksiyon ve antibiyoterapi geçmişi, yerel antibiyotik dirençleri de göz önünde bulundurulmalıdır (5). Önceki steroid kullanımı, organ transplantasyonu nedeniyle immünsüpresyon ve pürin analoglarına maruziyet gibi predispozan faktörlere sahip olan hastalarda; oksijensiz bırakıldığında ya da minimal bir eforla desatürasyon ya da yüksek solunum sayıları *Pneumocystis Jirovecii* enfeksiyonunu akla getirmelidir. Şüpheli *Pneumocystis* enfeksiyonlarında tedavi yüksek doz co-trimoksazoldür. Uzamış derin nütropenisi olan yüksek riskli hastalarda akciğerde infiltrasyonlar da mevcutsa anti-küf özelliği olan antifungal ajanların erken başlanması da önerilmektedir (6). Hastane ilişkili pnömoni hastalarında, yetersiz ya da sınırlı antibiyotik rejimlerinin, artmış mortalite ve uzamış hastane yatış süresine sebep olduğu unutulmamalıdır. Ampirik antibiyoterapinin revizyonu ancak klinik iyileşme ya da patojenin ve duyarlılığının tanımlanması ile mümkündür (5).

Veziküler Lezyonlar/Şüpheli Viral Enfeksiyonlar: Uygun örnekler alındıktan sonra özellikle *Herpes Simplex Virüsü* düşündüren vakalarda asiklovir tedavisi başlanmalıdır (5, 6). Gansiklovir ise sadece inzavif CMV enfeksiyonunda düşünülmelidir (6).

Menenjit ya da Ensefalit Şüphesi: Mümkünse antibiyoterapi verilmeden önce lomber ponksiyon yapılması, nadiren görülen bu vakalarda elzemdir. Bakteriyel menenjit, seftazidimle birlikte ampisilin ya da meropenem ile tedavi edilmelidir. Viral ensefalit ise yüksek doz asiklovir ile tedavi edilir (6).

İntraabdominal ya da Pelvik Sepsis: Klinik ya da mikrobiyolojik olarak intraabdominal ya da pelvik sepsis kanıtları mevcutsa ve hasta piperasilin/tazobaktam ya da karbapenem almıyorsa metronidazol başlanmalıdır (6).

Tifilit: Tipik olarak karın sağ alt kadranda yeni gelişimli ciddi ağrı, nütropenik enterokolit olarak da bilinen tifilit için bir bulgudur. BT ile doğrulandıktan sonra tifilit, uygun geniş spektrumlu antibiyoterapi ile tedavi edilmelidir. Bu tedavi anaerop ve gram negatif mikroorganizmaları da kapsamaları açısından, piperasilin/tazobaktam ya da karbapenemler ile monoterapi olarak yapılabileceği gibi antipsödomonal etkili bir sefalosporin ve metronidazol kombinasyonu ile de sağlanabilir. Tifilit tanısı konulan hastalar; kontrol edilemeyen sepsis, kanama ya da iskemik bağırsak gibi durumlarda cerrahi müdahale için bir cerrah tarafından değerlendirilmelidir (5).

Selülit: Tedaviye vankomisin eklenmesi, deri patojenlerini yeteri kadar kapsar. Linezolid ve daptomisin, glikopeptidlere alternatif olabilir (6).

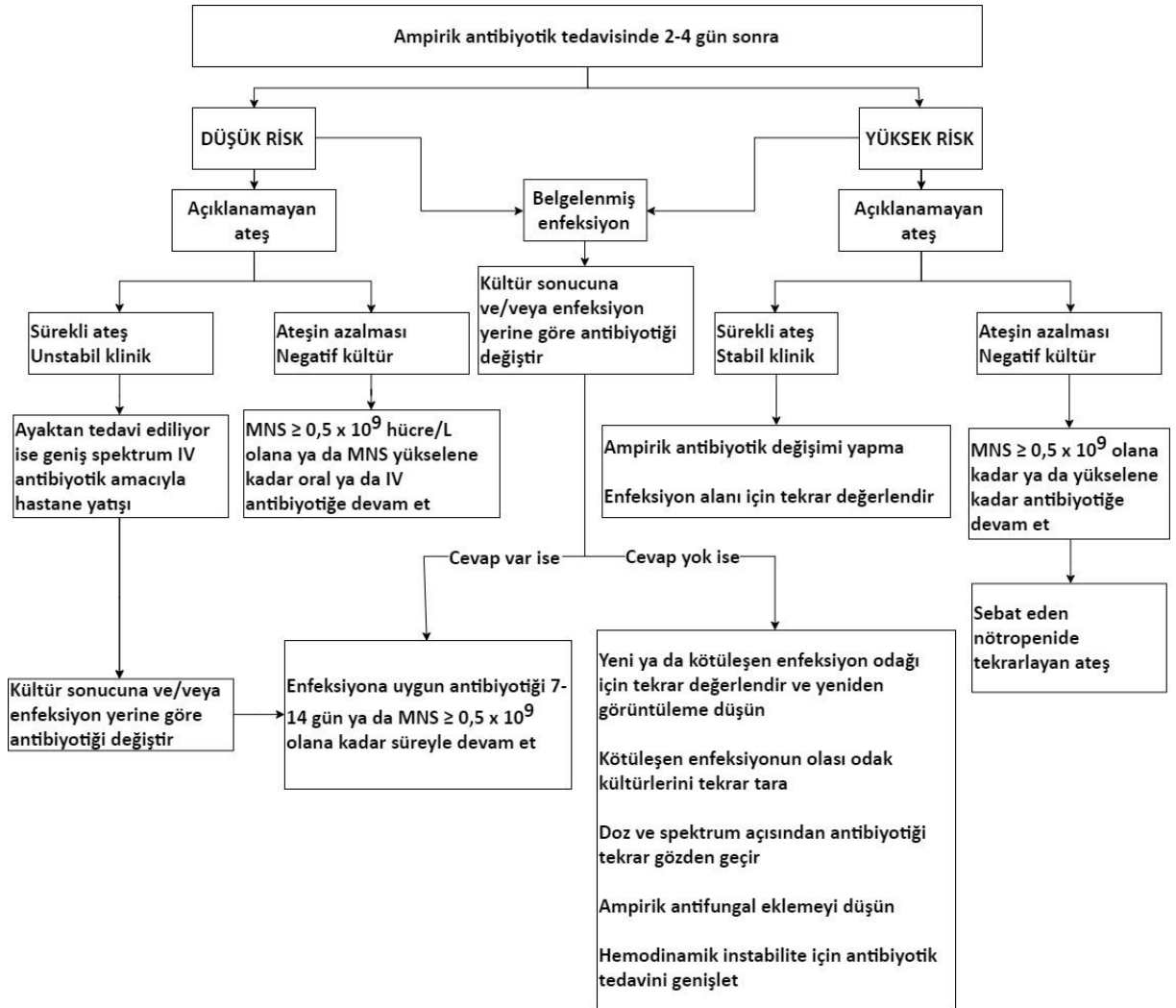
İshal: *Clostridium difficile* 'nin değerlendirmesi gereklidir ve şüpheleniliyorsa tedaviye oral vankomisin ya da metronidazol eklenebilir (6).

Kandidiyazis: Dissemine kandidiyazis için risk altındaki hastalar; uzamış nütropenisi olan ya da myeloablatif tedavi alan hematolojik malignitesi olan hastalardır. 3-7 gün içinde uygun tedaviye rağmen ateşi devam eden hastalarda kandidemi düşünülerek antifungal tedavi başlanabilir. Tedavi öncesinden, tipik bulguları saptayabilmek için karaciğer ve splenik kandidiyazis için BT çekilmelidir. Antifungal olarak; lipozomal amfoterisin-B, kaspofungin ya da flukonazol tercih edilebilir. Antifungal tedaviye nütropeni sonlanana kadar ya da en az 14 gün devam edilir (6).

2.6.5. Febril Nütropenide Antimikrobiyal Modifikasyonu

Ateş için ampirik antibiyotik başlanan febril nütropeni hastaları; yanıt değerlendirmesi, yan etkiler, ikincil bir enfeksiyon varlığı ve ilaç dirençli organizma gelişimini tespit etmek amacıyla yakından izlenmelidir. Bu yakın izlem; günlük muayeneyi, yeni semptomlar için sistemlerin tekrar gözden geçirilmesini, kültür sonuç takibini ve odaklanmış görüntüleme yöntemlerini içerir. Ampirik antibiyoterapi ile ateşsiz dönem; hematolojik malignitelerde yaklaşık 5 gün, solid

maligniteler için yaklaşık 2 günde sağlanır. Bu nedenle febril nütropeni hastalarının değerlendirilmesinde bu bilgi akılda tutulmalıdır. Klinik olarak kararlı olan hastalarda tek başına sebat eden ateş, başlangıç tedavisinin değişimi için nadiren gereklilik doğurur. Başlangıç tedavisinin değişimi veya tedaviye yeni bir antibiyotik eklenmesi; tek başına ateşin sebat etmesinden ziyade, klinik değişiklik ya da kültür sonuçlarına göre uygulanmalıdır. Febril nütropeni sürecinde antibiyoterapinin değişim süreci; hastanın risk kategorisine, ateşin belgelenmiş odağına ve hastanın başlangıç tedavisine olan yanıtın klinik karar sürecine dayandırılmalıdır. Şekil 2.4 te tedavi başlangıcından 2-4 gün sonrasında tedavi değişim önerileri verilmiştir (5).



Şekil 2.4: Ampirik Antibiyotik Tedavisinin 2-4. Gününde Yeniden Değerlendirme

Sebebi bilinmeyen ateşi olan ve başlangıç tedavisine yanıt alınan hastalarda, MNS > 500 hücre/mm³ olana kadar aynı tedaviye devam edilebilir. Düşük risk kriterlerini karşılayan, başlangıçta IV antibiyoterapi başlanmış ve oral medikasyonu tolere edebilecek hastalar, oral antibiyotik kombinasyonu için adaylardır (5). IV antibiyoterapinin 48. saatinde ateşi olmayan hastalarda oral kombinasyonlara geçiş güvenilirdir (6).

Asemptomatik ve hemodinamik olarak kararlı olan sebat eden ateş; antibiyotik ekleme ya da değişimi için bir neden değildir. Özellikle, sebat eden ateşi olan hastalarda tedaviye vankomisin eklenmesi için bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak başlangıç tedavisine ilk başta vankomisin eklendi ise ve kan kültürü sonuçlarında gram pozitif organizma üremezse vankomisin tedavisine ivedilikle son verilmelidir. Aynı şekilde; klinik ya da mikrobiyolojik veri olarak genişletilmiş spektrumlu antibiyotik ekleme gereksinimi olmadıkça, ampirik antibiyoterapinin değişimi ya da mevcut tedaviye aminoglikozid eklenmesi önerilmemektedir. Ancak düşük risk grubundaki hastalar için bir istisna bulunmaktadır. Ateş ya da klinik olarak 48 saat içinde bir yanıt alınamaz ise tekrar başvuru önerilmeli, hasta tekrar değerlendirilmeli ve geniş spektrumlu IV antibiyoterapi başlanmalıdır (5).

Ampirik antibiyoterapiye rağmen 3 günden uzun süren rekürren ya da sebat eden ateş varlığında, yeni kan kültürü ve odak olabilecek yerlerin yeni kültür incelemesi dahil olacak şekilde eksiksiz bir enfeksiyon odağı taraması gerekmektedir. Kateter ilişkili, deri ya da kan dolaşımı enfeksiyonu ve *C. Difficile* ilişkili ishal azımsanacak kadar nadir değildir. Özellikle *C. Difficile* toksini için -eğer mevcutsa- gaita incelemesi yapılmalıdır. Abdominal kramp ya da ishal durumunda, *C. Difficile* şüphesi varsa ya da testler sonuçlanana kadar tedaviye oral vankomisin ya da metronidazol eklenmesi düşünülebilir (5).

Rekürren ya da sebat eden ateşi olan hastalarda; ilaç ilişkili ateş, tromboflebit, altta yatan kanser ilişkili ateş ya da hematoma rezorpsiyonu gibi enfeksiyon dışı ateş sebepleri de gözden geçirilmelidir. Bu tip hastalarda herhangi bir enfeksiyon odağı bulunamaz ve MNS > 500 hücre/mm³ olunca ateş kendiliğinden çözülür (5).

Ateş kaynağı net olarak bulunamayan ancak ateşi sebat eden nötropenik hastalarda gram negatif ve gram pozitif organizmalar ile anaerobik organizmaları kapsayacak şekilde tedavi genişletme düşünülmelidir. Bu genişletme; sefalosporin grubu ile yapılan başlangıç tedavisini, meropenem ya da imipenem gibi antipsödomonal etkinliği de olan karbapenemlere değiştirerek yapılabilir. Aynı şekilde mevcut tedaviye vankomisin ile birlikte aminoglikozid, siprofloksasin ya da aztreonam eklenerek de bu hedef sağlanabilir. Ayrıca nötropeni süresince sistemik inflamatuvar yanıt sendromu geçirmiş olan hastalarda tedaviye anti-kandida özelliği olan flukonazol ya da yeni nesil bir antifungal ajan eklenmesi mantıklı olacaktır (5).

Beklenen nötropeni süresi 10 günün üzerinde olan ve 4-7 günlük geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen rekürren ya da sebat eden ateşi olan yüksek riskli hastalar, tedaviye ampirik anti-küf eklenmesi için birer adaylardır (5).

Klinik olarak ya da mikrobiyolojik olarak belgelendirilmiş bir enfeksiyon,, başlangıç ampirik antibiyoterapiyi değiştirmek için kılavuz olarak kullanılmalıdır. Antimikrobiyal modifikasyon, tespit edilmiş ya da ciddi anlamda şüphelenilen patojene, bu patojenin ulaşılabilir antibiyotik duyarlılık testine ve antibiyotik direncine dayandırılmalıdır (5).

Nötropenik hastalarda; kan dolaşımındaki gram negatif enfeksiyonlar, β -laktam ya da karbapenem ajanların aminoglikozid ya da florokinolonlar ile kombine edilmesi ile tedavi edilir. Hastanın durumu kararlı olduğunda ve duyarlılık testi sonuçlarına göre, tedavi β -laktam monoterapisine indirgenebilir (5).

Kan dolaşımında gram pozitif mikroorganizma olan ya da deri veya yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar için, mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılığı sonuçlanana kadar tedaviye vankomisin (ya da linezolid ya da daptomisin) eklenmesi önerilir. Ancak 14 günün üzerinde kullanıldığında linezolid kemik iliği baskılanması yapabilir. Aynı şekilde daptomisin tedavisi de rabdomiyoliz yaparak kreatinin kinaz seviyelerini yükseltebilir (5).

2.6.6. Tedavi Süresi

Aydınlatılmayan etiyolojili febril nötropeni hastalarında geleneksel yaklaşım olarak, hasta en az 2 gün afebril olana ve MNS > 500 hücre/mm³ veya MNS yükselme eğiliminde olana kadar tedaviye devam edilir. Yıllardır edinilen tecrübe, bu yaklaşımın güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. Bu temel yaklaşımı etkileyen değişkenler, beklenen nötropeni süresi ve hastanın MNS iyileşmesinin ne kadar hızlı ve güvenilir olduğudur. Profilaktik G-CSF kullanımı ve hastanın kemik iliği fonksiyonları, antibiyoterapinin ne zaman sonlandırılacağını belirlemede yardımcı olacak diğer belirteçlerdir (5).

Belgelendirilmiş enfeksiyonlar için antibiyoterapi süresi, tespit edilmiş enfeksiyonun eradikasyonunu sağlayacak kadar olmalıdır. Çoğu bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları ve pnömoni 10-14 günlük uygun antibiyoterapiyi gerektirir. Ateş yanıtı sağlandıktan sonra antibiyotik spektrumu tanımlanmış enfeksiyon özelinde daraltılmalıdır. Belirgin bir gastrointestinal sistem fonksiyon bozukluğu yoksa tedaviyi tamamlamak amacıyla oral antibiyotik rejimlerine geçilebilir (5).

Belgelendirilmiş enfeksiyonu olmayan düşük riskli febril nötropeni hastalarında, ateş ve nötropeni sonlanana kadar tedavi devamı standart yaklaşımdır. IV antibiyoterapi başlanan bu tip hastalarda; kültür sonuçları negatifse, klinik olarak kararlı ise ve 3 günlük tedavi sonunda afebril ise oral olarak siprofloksasin artı amoksisilin/klavulanat tedavisine geçilebilir (6, 45).

Hasta asemptomatik ve 48 saat boyunca ateşsiz, kan kültürleri negatif ve MNS $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ise antibiyoterapi durdurulabilir (6).

Sebebi bilinmeyen ateşi olan yüksek riskli hasta grubunda ise, ateş ve nötropeni devam ederken antibiyoterapinin erken durdurulması önerilmez. Bu hastalar için klinisyen, ek enfeksiyon odaklarını ve invazif fungal enfeksiyonu göstermek için toraks BT düşünmeli ve uygun antibiyoterapi değişimini ya da antifungal eklemeyi

düşünmelidir. Derin ya da sürekli kemik iliği baskılanmış ve enfeksiyon kaynağı bulunamayan hastalarda, kemik iliği iyileşmesi görülene kadar antibiyoterapiye devam edilmelidir. Klinik iyileşme durumunda, kullanılan antibiyoterapinin oral ya da günöbirlik IV forma dönölerek tedavi devamını uygulayan klinikler olsa da bunun güvenilirliği ve etkinliği bilinmemektedir (5).

2.6.7. Antibiyotik Profilaksisi

Kemoterapi alan hastalarda febril nötropeni atağını önlemek amacıyla uzun süredir antibiyotikler kullanılmıştır. Bu yaklaşım bir şekilde başarılı olmuştur, fakat dirençli suşların çikmasına sebep olmuştur. Gelişen bu direnç, antibiyotik profilaksisini kullanışsız kılmaktadır (6).

Nötropeninin afebril erken dönemlerinde profilaktik antibiyotik kullanımı; febril epizodları ve belgelendirilmiş enfeksiyonları azaltmıştır. En güçlü kanıt ise florokinolon profilaksisi için gösterilmiştir. Buna karşın; artan antibiyotik direnci, ilaç yan etkileri ve artmış fungal enfeksiyon riski düşünöldüğünde profilaktik antibiyotik kullanımının hayatta kalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Ayrıca direnç gelişimi nedeniyle, düşük riskli febril nötropeni hastalarının tedavisinde florokinolon kullanımı tehlikeye girmektedir. Tüm bu nedenler düşünöldüğünde florokinolonlar dahil olmak üzere rutin antibiyotik profilaksisi konusunda temkinli olunmalıdır (5, 6).

Yine de 7 günden uzun sürmesi beklenen derin nötropeni durumlarında ya da yoğun kemoterapi alan hastalarda florokinolon profilaksisi düşünölmelidir. Beklenen nötropeni süresi 7 günden az olan düşük risk grubundaki hastalar için antibiyotik profilaksisi rutin olarak önerilmez. Siprofloksasinin artmış oral mukozit ilişkili invazif viridans grup streptokokkal enfeksiyon riskine rağmen, levofloksasin ve siprofloksasin antibiyotik profilaksisi için düşünölebilir. Florokinolon profilaksisine gram pozitif etkili bir ajanın eklenmesi genellikle önerilmez (5, 6).

2.6.8. Antifungal Tedavi ve Antifungal Profilaksisi

Nötropeni süresi 7 günden uzun olan ve 4-7 günlük antibiyoterapiye rağmen tekrarlayan ya da sürekli ateşi olan yüksek risk grubundaki hastalarda invazif fungal enfeksiyon araştırması yapılmalı ve ampirik antifungal tedaviye başlanması düşünülmelidir. Halihazırda antifungal tedavi alan hastalarda spesifik bir ampirik antifungal tedavi önerilmemektedir. Ancak bu tip hastalarda antifungal tedavinin IV verilecek bir forma değiştirilmesi gerekmektedir (5).

Yüksek riskli hasta grubunda preemtif antifungal tedavi, ampirik antifungal tedaviye alternatif olarak kabul edilebilir. 4-7 günlük geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ateşli seyreden ancak klinik olarak kararlı olan, toraks ya da sinüs BT de ya da klinik olarak fungal enfeksiyon bulgusu olmayan, fungus için serolojik testleri negatif olan hastalarda antifungal tedavi durdurulabilir. Ancak bu bulgulardan herhangi biri varsa antifungal tedavi uygulanmalıdır (5).

Düşük riskli hasta gruplarında ise, invazif fungal enfeksiyon riski düşüktür. Bu yüzden ampirik antifungal tedavinin rutin olarak kullanılması önerilmez (5).

Akut lösemi için remisyon-indüksiyon tedavisi alan hastalar ya da KİT hastaları gibi invazif kandidal enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda *Candida* enfeksiyonuna karşı antifungal profilaksi önerilir. Antifungal tedavi olarak; flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ya da kaspofungin kullanılabilir (5).

Akut myeloid lösemi ya da myelodisplastik sendrom için yoğun kemoterapi alacak olan 13 yaş ve üzeri hastalarda ve invazif aspejillözis için yüksek riskli bazı seçilmiş hastalarda posakonazol ile invazif *Aspergillus* enfeksiyonu profilaksisi önerilir (5).

Beklenen nötropeni süresi 7 günden az olan düşük riskli hastalarda ise antifungal profilaksi önerilmez (5).

2.6.9. Antiviral tedavi ve Antiviral Profilaksisi

HSV-seropozitif olan, lösemi indüksiyon tedavisi ya da allojenik KİT yapılan hastalar asiklovir profilaksisi almalıdır. HSV veya varisella zooster virüsü tedavisi, sadece klinik ya da laboratuvar olarak aktif viral hastalık varlığında endikedir (5).

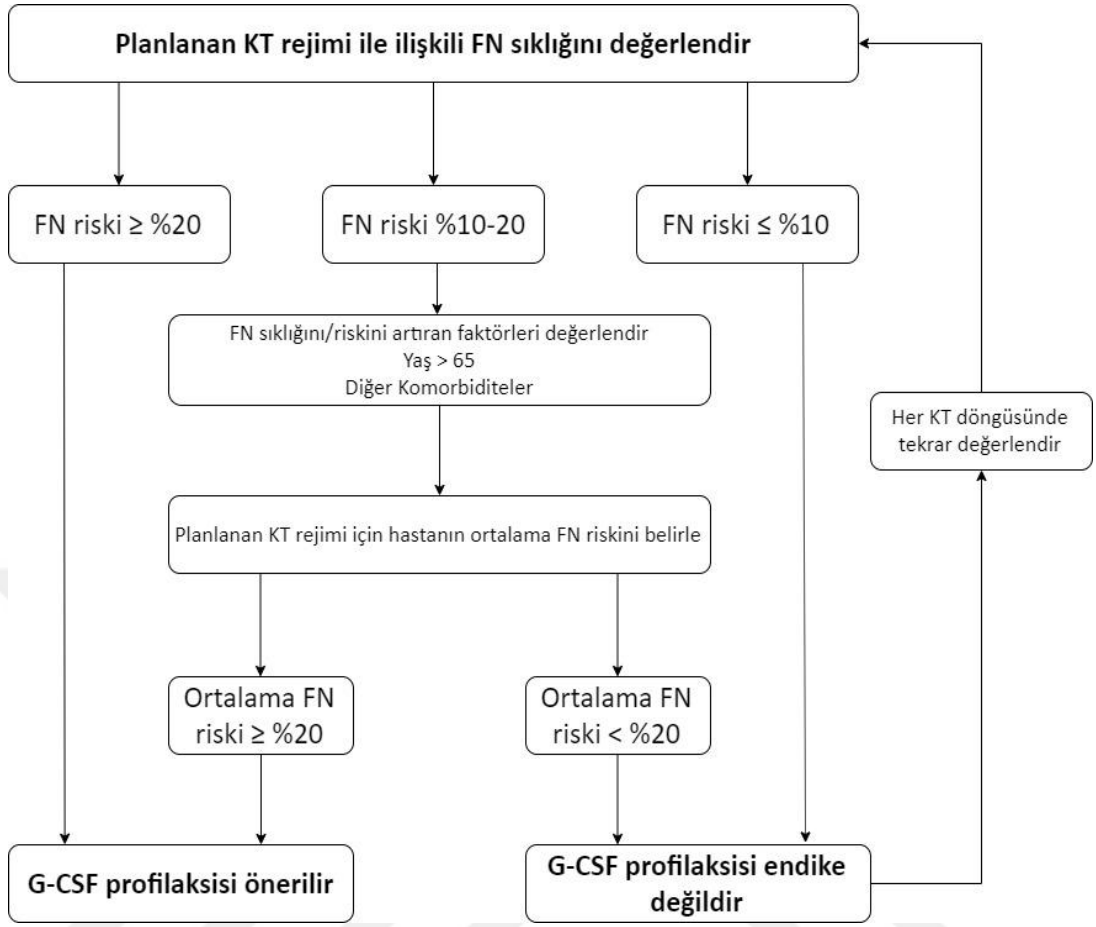
İnaktive aşı ile yıllık influenza aşısı, kanser tedavisi alan bütün hastalar için önerilmektedir. Aşılamanın zamanı tam olarak belirlenmemişse de, kemoterapiden 7 gün sonra ya da bir sonraki kürden 2 hafta önce olacak şekilde kemoterapi döngüleri arasında yapılmalıdır (5).

Enfeksiyöz ajan duyarlı ise, influenza virüs enfeksiyonu tedavisinde nöraminidaz inhibitörleri kullanılmalıdır. RSV enfeksiyonu için ise rutin antiviral tedavi önerilmemektedir (5).

2.6.10. Granülosit Koloni Stimülan Faktörleri

G-CSF lerin profilaktik kullanımı; febril nötropeni insidansında -özellikle solid tümörlü olgularda- en az %50 olmak üzere düşüşle ve enfeksiyon ilişkili olsun ya da olmasın azalmış mortalite ile ilişkilidir. Ancak bu profilaksi tümör yanıtını ya da ortalama hayatta kalımı etkilememektedir (6). Kemoterapi, semptomatik ya da palyatif olmadıkça, kemoterapi rejimine bağlı febril nötropeni gelişme riski %20 ve üzerindeyse profilaktik G-CSF kullanımı yararlı olacaktır. Febril nötropeni gelişme riski %10-20 arasında olan hastalarda ise; G-CSF profilaksisi özellikle yaşlı hastalarda ve önceki febril nötropeni, zayıf beslenme ve performans durumu, antibiyotik profilaksisi almama, komorbidite varlığı gibi ek risk faktörleri olan hastalarda uygulanmalıdır. Febril nötropeni oluşma riski %10 ve altında ise alınacak yarar düşüktür ve bu hastalarda G-CSF profilaksisi genellikle önerilmez. Şekil 2.5 te G-CSF profilaksisi algoritması görülmektedir.(5, 6)

Hastaya G-CSF profilaksisi verilecekse, kemoterapi tamamlanır tamamlanmaz başlanmalıdır (5).



Şekil 2.5: G-CSF profilaksisi algoritması

Febril nötropeni sırasında ise rutin olarak G-CSF kullanımı önerilmez. Yapılmış olan hiçbir çalışma febril nötropeni sırasında G-CSF kullanımının hayatta kalma üzerine olumlu etkisini göstermemiştir (5).

Bu yaklaşımın dışında G-CSF kullanımı, yoğun radyoterapi nedeniyle kemik iliği rezervi azalmış hastalarda ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu bulunan nötropenik hastalarda da düşünülebilir (6).

Son zamanlardaki kontrollü randomize çalışmaların meta-analizinde ve klinik tecrübelerine göre primer profilaksi için filgrastim ve pegfilgrastim kullanımında %50 nin üzerinde bir başarı söz konudur (6).

Çoğu kemoterapi rejiminde febril nütropeni gelişme riski 1. dozda maksimumdur. Bu nedenle febril nütropeni gelişiminden sonra sekonder profilaksi olarak G-CSF başlamak yerine, primer profilaksi olarak G-CSF başlamak daha mantıklı durmaktadır. Sekonder G-CSF profilaksisi ise kemoterapi dozunda bazal seviyenin altına inmeyi ya da doz atlamayı gerektirecekse endikedir (6).

G-CSF uygulamasına bağlı çok az komplikasyon mevcuttur. En önemli komplikasyon; standart analjezik tedavi ile iyileşebilecek hafif ya da orta şiddette kemik ağrısıdır (6).

Kemoterapinin son gününden 24-72 saat sonra, yeterli ya da kararlı MNS sağlanana kadar 5 µg/kg/gün dozundan subkütan olarak G-CSF kullanılmalıdır. Tek doz 100 µg/kg ya da toplam 6 mg olacak şekilde pegfilgrastim uygulaması rutin G-CSF tedavisi ile aynı etkinliğe sahiptir. Aynı şekilde Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı biyobenzerler de kullanılabilir (6).

2.7.Kötü Sonlanımlar

Klatersky ve arkadaşlarına göre sonlanımlar; iyi ya da olumlu ve kötü ya da olumsuz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Buna göre febril nütropeni için iyi sonlanım, ateşin ilk tedaviyle ya da antibiyoterapide yapılan modifikasyonla ciddi bir komplikasyon olmadan 5 ardışık gün içinde tamamen çözülmesidir. Ancak tedavi sırasında 5 ardışık gün içinde çözümlenmeyen ateş ya da tedavi sırasında ciddi komplikasyonlar gelişmesi durumunda kötü sonlanımdan bahsedilmektedir. Kötü sonlanımlar şu şekilde sıralanabilir (4, 28):

a. Hipotansiyon:

- Sistolik kan basıncının 90 mmHg dan düşük olması
- Kan basıncını sağlayabilmek adına vazopressör ajan ihtiyacının doğması
- Agresif sıvı resüsitasyon gerekliliği

b. Solunum yetmezliği:

- Oda havasında alınan arteriyel kan gazında parsiyel oksijen basıncının 60 mmHg dan düşük olması
- Mekanik ventilatör ihtiyacı
- Oksijen saturasyonunun $< \%90$ olması
- Arteriyel kan gazında parsiyel karbondioksit basıncının ≥ 45 mmHg olması.

c. Yoğun bakım yatışı

d. Dissemine intravasküler koagülopati (DİK)

e. Konfüzyon ya da mental durum değişikliği

f. Göğüs radyografisinde bulgu veren ve tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği

g. Majör kanama:

- En az 2 ünite eritrosit süspansiyon replasmanı
- Hb değerinde > 2 g/dl düşüş
- Mortaliteye sebep olabilecek kritik bölge kanaması (intrakraniyel, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, perikardiyal)

h. Tedavi gerektiren aritmi ya da elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri

i. Akut böbrek yetmezliği:

- IV sıvı/diyaliz/renal replasman tedavisi gerekliliği
- 48 saat içinde kreatinin değerinde $\geq 0,3$ mg/dl artış
- Son bir haftada kreatinin değerinin bazal değerinin 1,5 katından fazlaya çıkması
- 6 saat boyunca idrar hacminin $< 0,5$ ml/kg/sa olması.

j. Akut batın tablosu: acil tıbbi ya da cerrahi müdahale gerektiren

k. Klinisyen tarafından ciddi ya da klinik olarak önemli diye nitelendirilen diğer komplikasyonlar ve

l. Mortalitedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçilmesi

Bu çalışma; prospektif, kohort çalışması olarak yapıldı. Çalışmaya; Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Acil Servisi'ne yüksek ateş (tek ölçüm $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ veya bir saat içinde iki ölçüm $\geq 38^{\circ}\text{C}$) nedeniyle başvuran, 18 yaş ve üstü, son 5 hafta içinde kemoterapi ajanı alan ve nötrofil sayıları $500/\text{mm}^3$ veya nötrofil sayıları $1000/\text{mm}^3$ olup düşüş beklenen 77 hasta dahil edildi. Daha önce bir kez çalışmaya alınmış olan, ateşi olmayan, nütropenik olan, 18 yaş altı, palyatif amaçlı kemoterapi alan, kemoterapi harici başka nütropeni sebebi olan, başka merkezden sevkli gelenler ile gebe hastalar dahil edilmedi. Tanısı konulan febril nütropenili hastalar düşük risk dahi olsalar en az 4 saat takip edildi, eğer yüksek riskli görülür ise hospitalize edildi. Hastalardan aydınlatılmış onam alındı ve bilgiler oluşturulan hasta formu üzerine işlendi.

3.2. Kötü Sonlanım Kriterleri:

Kötü sonlanım kriterleri olarak; hastane içi mortalite, yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu (46), sıvı tedavisine rağmen sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması veya sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon nedeniyle vazopressör ajan kullanımı, renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülopati, değişmiş bilinç durumu, antiaritmik tedavi gerektiren aritmi, yüksek akım oksijen- invazif olmayan mekanik ventilasyon-endotrakeal entübasyon gerektiren solunum sıkıntısı, akut dekompanse kalp yetmezliği, kan replasmanı gerektiren kanama ve radyolojik ya da mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş mantar enfeksiyonları alındı (1).

3.3. Hasta Verilerinin Toplanması

Hastaların; cinsiyeti, yaşı, anamnezde enfeksiyon odağı düşündürür şikayeti, fizik muayenede enfeksiyon odağı düşündürür bulgusu, kapiller geri dolum süresi, solunum sayısının 24/dk'nın üzerinde oluşu, nabzın 100/dk'nın üzerinde oluşu ve hipotansiyon varlığı (sistolik kan basıncı<90 mmHg veya hastanın bazal sistolik kan basıncında 40 mmHg ve daha fazla düşüş veya ortalama arter basıncı<65 mmHg) kaydedildi.

Hastane öncesi dönem için; son kemoterapiyi ateşin başlangıcından kaç gün önce aldığı, port veya kalıcı IV kateter varlığı, aktif G-CSF kullanımı, son kemoterapi sonrası oral antibiyoterapi alma durumu, malignensi türü (solid (lenfoma dahil) ya da hematolojik), uzak metastaz varlığı, komorbidite varlığı ve bunların ne olduğu, kemoterapi alma haricinde son 1 ay içinde hastane yatışı, antikoagülan kullanımı, malignensi doku tanısının üzerinden kaç ay geçtiği, geçirilmiş febril nütropeni atakları, kronik steroid kullanımı, kemik iliği tutulumu, kaç döngü kemoterapi aldığı, nebul kullanımı ya da uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) gerektiren KOAH varlığı ve son 5 yıl içinde pnömokok veya son 1 yıl içinde influenza veya meningokok aşısı olup olmadığı sorgulandı.

Hastanın genel durumu ile ilgili; semptomların şiddeti ve ciddiyeti, deri turgoru ve mukozalara bakılarak dehidratasyon, ECOG'a göre performans durumu, mukozit varlığı, oral alım durumu (normal ya da bozulmuş) ve ateşin hastane içi veya dışı kaynaklı oluşu belirlendi.

Laboratuvar verileri için venöz kandan; sayısal değer olarak beyaz kan hücreleri, nötrofil, trombosit, monosit, lenfosit, hemoglobin, kreatinin, elektrolitler, albümin, protein, transaminazlar, bilirubin, kan şekeri, CRP, pct, protrombin zamanı (INR), yüksek duyarlı troponin I, laktat, baz açığı, bikarbonat (HCO₃), parsiyel oksijen basıncı(pO₂) ve tam idrar tetkikinde (TİT) lökosit esteraz-nitrit-lökosit kümesi bakıldı. Laktat, baz açığı ve HCO₃ arteriyel kandan bakıldı. Bir acil uzmanı hekim

tarafından akciğer grafileri yorumlandı ve yeni gelişimli infiltrasyon olup olmadığı incelendi.

Hastaların kan kültürleri BD Bactec (New Jersey, ABD) marka kültür vasatlarına Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLIMUD) rehberinde önerilen şekilde alındı, yine aynı rehberde göre anlamlı üremeler bakteriyemi olarak kabul edildi. İdrar kültürü için orta akım idrarı kullanıldı.

Hastaların MASCC skoru, CISNE skoru ve Shin Ahn ve arkadaşlarının önerdiği yeni prognostik modele göre risk skoru hesaplandı ve kötü sonlanım açısından karşılaştırıldı.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak kötü sonlanım, sekonder sonlanım olarak kan kültüründe üreme varlığı kabul edildi.

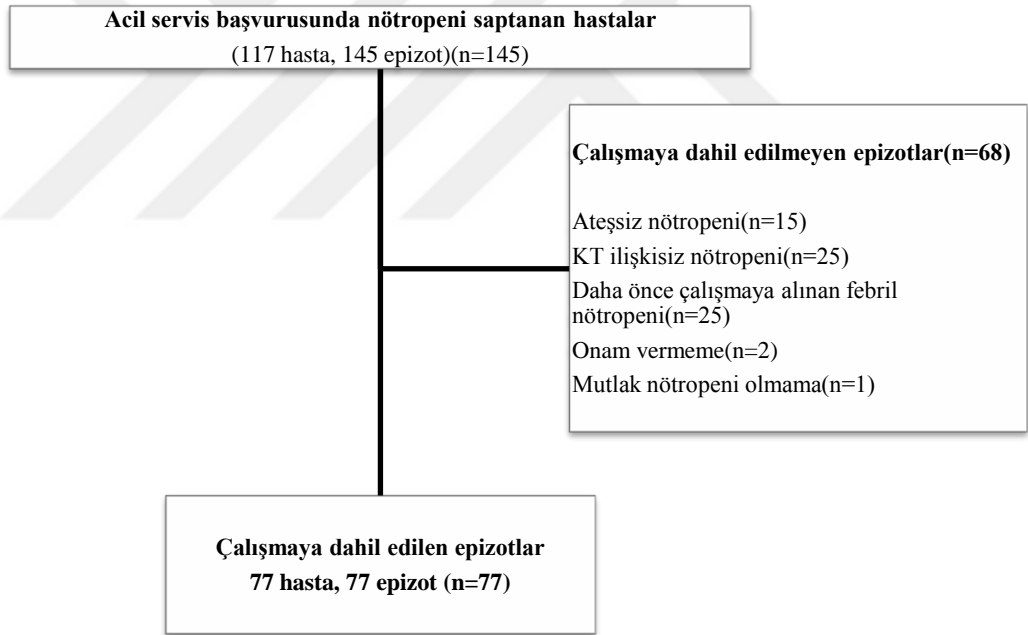
3.4. İstatistik Yöntemleri

Çalışmadan elde edilen verilerden tanımlayıcı istatistik olarak sıklık ve yüzde ile ortalama ve standart sapma kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması Ki-kare testi ya da Fisher'in Kesin testi ile gerçekleştirildi. CRP değeri için ROC (Receiver Operating Characteristic, Alıcı İşlem Karakteristikleri) analizi kullanıldı. Kötü sonlanımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi için çoklu lojistik regresyon analiz uygulandı. Lojistik regresyon modelinden elde edilen sınıflama ile MASCC skoru ve CISNE skorundan elde edilen sınıflama performansları (duyarlık ve seçicilik) McNemar testi (47) ile karşılaştırıldı. P değeri 0.05'ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Çalışma dönemi olan 25 Mart 2019 ile 15 Nisan 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne başvurup nötropeni saptanan 117 hastada 145 epizot değerlendirildi. Kemoterapi ilişkili olan ancak ateş olmayan 15 epizot, kemoterapi dışı nedenle nötropenik olan 25 epizot, mutlak nötropenik olmayan 1 epizot, daha önce febril nötropeni nedeniyle bir kez çalışmaya alınan 25 epizot ile onam vermeyen 2 epizot çalışmaya dahil edilmedi. Febril nötropeni olarak tanılanmış ve tedavi edilmiş toplam 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma akış şeması Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4. 1: Çalışma Popülasyonunun Akış Şeması

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, başvuru semptomları ve başvurudaki fizik muayeneleri Tablo 4.1' de verilmiştir. Hastaların 28 (%36,4) i kadın, 49 (%63,6) u erkek cinsiyetlendi. Hastaların yaş ortalaması 57,1±15,4 (medyan:62, min-max: 22-87)tü. 35 (%45,5) hasta 60 yaş altında iken 42 (%54,5) hasta 60 yaş ve üzeriydi. Hastaların 6 (%7,8) sı boğaz ağrısı, 22 (%28,6) si öksürük balgam, 10 (%13) u karın

ağrısı, 18 (%23,4) i ishal, 3 (%3,9) ü yan ağrısı, 8 (%10,4) i dizüri, 2 (%2,6) si anal ağrı şikayeti ile başvurdu. Toplamda 57(%74) hastada enfeksiyon odağı düşündürür bir semptom ile başvuru mevcuttu. Aynı şekilde hastaların 8 (%10,4) inde orofarenkte hiperemi, 18 (%23,4) inde ral/ronküs, 11 (%14,3) inde karında patolojik fizik muayene bulgusu, 1 (%1,3) inde anal apse saptandı. Hastaların 38 (%49,4) inde enfeksiyon odağı düşündürür bir fizik muayene bulgusu mevcuttu.

Tablo 4. 1: Hastaların Demografik Verileri ve Anamnez-Fizik Muayene Bulguları

Yaş*	57,1±15,4 (62, 22-87)
Yaş < 60	35 (%45,5)
Yaş ≥ 60	42 (%54,5)
Cinsiyet	
Kadın	28 (%36,4)
Erkek	49 (%63,6)
Anamnez**	57 (%74)
Boğaz Ağrısı	6 (%7,8)
Öksürük Balgam	22 (%28,6)
Karın Ağrısı	10 (%13)
İshal	18 (%23,4)
Yan Ağrısı	3 (%3,9)
Dizüri	8 (%10,4)
Anal Ağrı	2 (%2,6)
Fizik Muayene**	38 (%49,4)
Orofarenkte Hiperemi	8 (%10,4)
Ral/Ronküs	18 (%23,4)
Hassas Batın	11 (%14,3)
Anal Apse	1 (%1,3)

*: Veri, ortalama±Standart Sapma (Median, Min-Max) olarak verilmiştir.

** : Bazı hastalarda iki farklı semptom veya iki farklı fizik muayene bulgusu mevcuttur.

Febril nötropeni atağı öncesi altta yatan hastalıklar ile ilgili demografik verilere bakıldığında; hastaların son kemoterapiyi $8,2\pm 5,9$ (7, 1-35) gün önce aldığı, malignensi doku tanısının $17,2\pm 38,1$ (6, 1-220) ay önce konulduğu ve ortalama $6,4\pm 11,9$ (4, 1-99) kür kemoterapi aldığı görüldü. Hastaların 16 (%20,6) sında santral venöz kateter mevcuttu. Hastaların; 7 (%9,1) sinde aktif olarak G-CSF kullanımı, 25 (%32,5) inde kemoterapi sonrası oral antibiyoterapi kullanımı, 45 (%58,4) inde solid malignite ve 32 (%41,6) sinde hematolojik malignite, 29 (%37,7) unda uzak metastaz varlığı, 12 (%15,6) sinde son bir ay içinde kemoterapi alımı haricinde hastane yatışı, 8 (%10,4) inde antikoagülan kullanımı, 12 (%15,6) sinde steroid kullanımı, 5 (%6,5) inde aktif KOAH varlığı ve 46 (%59,7) sında ek komorbidite varlığı mevcuttu. Ek komorbiditeler arasında; 16 hastada diyabetes mellitus, 20 hastada hipertansiyon, 6 hastada aterosklerotik kalp hastalığı, 3 hastada kronik böbrek hastalığı ve 4 hastada venöz tromboembolizm vardı. Hastaların 24 (%31,1) ünde çoklu ek komorbidite mevcuttu. Hastalık ilişkili demografik veriler Tablo 4.2’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki vital bulgularına ve genel durumuna bakıldığında; hastaların 7 (%9,1) sinin solunum sayısı 24/dk nın üzerinde, 33 (%42,9) ünün nabızı 100/dk nın üzerinde, 14 (%18,2) ünün hipotansif olduğu ve 17 (%22,1) sinin kapiller geri dolum zamanının 3 saniyenin üzerinde olduğu saptandı. Hastaların 10 (%13) unda semptomların ciddi olduğu, 16 (%20,8) sında dehidratasyon olduğu, 5 (%6,5) inde mukozit olduğu, 9 (%11,7) unda oral alımda bozulma olduğu görüldü. Hastaların ECOG performans skorları ortalaması $1,73\pm 1,09$ (1, 0-5) tü. Bu hastaların 34 (%44,2) ünde ECOG performans skoru 2 ve üzerinde iken, 43 (%55,8) ünde ECOG performans skoru 2 nin altında saptandı. Başvuru anındaki vital bulgular ve hastanın genel durumu ile ilgili bilgiler Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların Altta Yatan Hastalık İlişkili Demografik Verileri

n=77

Son KT yi Alım Zamanı*	8,2 (7, 1-35)/gün
Malignensi Doku Zamanı*	17,2 (6, 1-220)/ay
KT Döngü Sayısı*	6,4 (4, 1-99)
Santral Venöz Kateter	16 (%20,8)
Aktif G-CSF kullanımı	7 (%9,1)
KT Sonrası Oral Antibiyotik Kullanımı	25 (%32,5)
Uzak Metastaz	29 (%37,7)
Ek Komorbidite Varlığı	46 (%59,7)
Son Bir Ay İçinde Hastane Yatışı	12 (%15,6)
Antikoagülan Kullanımı	8 (%10,4)
Steroid Kullanımı	12 (%15,6)
Aktif KOAH	5 (%6,5)

*: Veri, ortalama (Median, Min-Max) olarak verilmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların Başvuru Anındaki Vital Bulguları ve Genel Durumları

n=77

Hastanın;	
Solunum sayısı 24/dk nın üzerinde mi?	7 (%9,1)
Nabız 100/dk nın üzerinde mi?	33 (%42,9)
Hipotansiyon var mı?	14 (%18,2)
Kapiller geri dolun zamanı 3 saniyenin üzerinde mi?	17 (%22,1)
Semptomlar ciddi mi?	10 (%13)
Dehidratasyon var mı?	16 (%20,8)
ECOG skoru 2 ve üzerinde mi?	34 (%44,2)
Mukozit var mı?	5 (%6,5)
Oral alımı bozulmuş mu?	9 (%11,7)
ECOG skoru ortalaması*	1,73±1,09 (1, 0-5)

*: Veri, ortalama±Standart Sapma (Median, Min-Max) olarak verilmiştir.

4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların; biyokimya parametre verileri ortalama \pm standart sapma (median, min-max) olarak; kan şekeri $129 \pm 46,6$ (116, 72-269) mg/dL, kreatinin $1,07 \pm 0,82$ (0,82, 0,43-6,33) mg/dL, sodyum $132 \pm 4,6$ (133, 117-140) mmol/L, potasyum $4,1 \pm 0,54$ (4,1, 2,6-5,9) mmol/L, klor $98,7 \pm 4,5$ (98, 87-111) mmol/L, düzeltilmiş kalsiyum $8,94 \pm 0,55$ (9, 6,2-10,3) mg/dL, fosfor $3,07 \pm 1,07$ (2,9, 1,2-7,9) mg/dL, magnezyum $1,71 \pm 0,40$ (1,7, 0,8-3,5) mg/dL, albümin $33,89 \pm 5,02$ (34,4, 22,2-45,2) g/L, total protein $62,35 \pm 6,94$ (62,8, 45,5-76,3) g/L, total bilirubin $1,19 \pm 1,07$ (0,84, 0,03-7,06) mg/dL, AST $30,34 \pm 25$ (23, 8-127) U/L, GGT $89,3 \pm 108,27$ (52 10-574) U/L, ALP $28,95 \pm 21,75$ (21, 3-102) U/L, CRP $149,1 \pm 107,4$ (130, 8,3-454,4) mg/L, prokalsitonin $8,29 \pm 18,98$ (0,45, 0-100) ng/ml bulundu. Tam kan sayımı verilerine bakıldığında ortalama \pm standart sapma (median, min-max) olarak; WBC sayısının $1067,27 \pm 743,33$ (930, 40-3130) $\times 10^9/L$, trombosit sayısının $132,83 \pm 116,1$ (123, 2-498) $\times 10^9/L$, hemoglobin değerinin $9,62 \pm 2,29$ (9,6, 5,4-14,6) g/dL, nötrofil sayısının $280 \pm 297,8$ (150, 10-1000) $\times 10^9/L$, lenfosit sayısının $536,88 \pm 458,81$ (460, 10-2250) $\times 10^9/L$, monosit sayısının $206,23 \pm 243,16$ (140, 0-1390) $\times 10^9/L$ olduğu görüldü. Koagülasyon ve kardiyak parametre verileri ortalama \pm standart sapma (median, min-max) olarak; INR $1,32 \pm 0,33$ (1,22, 0,97-2,86), troponin $19,94 \pm 22,14$ (10,7, 2,3-130,2) pg/ml bulundu. Kan gazı parametrelerine bakıldığında ortalama \pm standart sapma (median, min-max) olarak; pH değerinin $7,43 \pm 0,07$ (7,45, 6,97-7,57), laktat değerinin $1,85 \pm 1,93$ (1,3, 0,3-12,9) mmol/L, baz açığı değerinin $-2,01 \pm 4,65$ (-1, -23,5 – 7,2) mmol/L, HCO_3 değerinin $22,5 \pm 3,36$ (23, 8,3-29,8) mmol/L olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; kan şekeri, kreatinin, total bilirubin, AST-GGT-ALP-ALT, INR ve troponin değerleri normal ve yüksek değer olarak gruplandırıldı. Hastaların; 49 (%63,6) unda kan şekeri, 16 (%20,8) sında kreatinin, 30 (%39) unda total bilirubin, 8 (%10,4) inde AST, 37 (%48,1) sinde GGT, 18 (%23,4) inde ALP, 15 (%19,5) inde ALT, 60 (%77,9) ında INR ve 27 (%35,1) sinde troponin değerleri yüksek olarak bulundu.

Sodyum, albümin, total protein değerleri normal ve düşük değer olarak gruplandırıldı. Hastaların; 58 (%75,3) inde sodyum, 46 (%59,7) sında albümin, 51 (%66,2) inde total protein değerleri düşük saptandı.

Potasyum, klor, fosfor, magnezyum değerleri ise düşük-normal-yüksek değer olarak gruplandırıldı. Hastaların; 8 (%10,4) inde hipopotasemi, 2 (%2,6) sinde hiperpotasemi, 50 (%64,9) sinde hipokloremi, 1 (%1,3) inde hiperkloremi, 21 (%27,3) inde hipofosfatemi, 10 (%13) unda hiperfosfatemi, 40 (%51,9) ında hipomagnezemi, 2 (%2,6) sinde hipermagnezemi olduğu görüldü. Hastaların biyokimya parametrelerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4.4 te verilmiştir.

Tablo 4.4: Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

n=77		Normal	Yüksek
Kan Şekeri ND: 74-100 mg/dL		28 (%36,4)	49 (%63,6)
Kreatinin ND: Erkek için:0,67-1,17 mg/dL Kadın için: 0,51-0,95 mg/dL		61 (%79,2)	16 (%20,8)
Total Bilirubin ND: 0,3-1,2 mg/dL		47 (%61)	30 (%39)
AST ND: 0-50 U/L		69 (%89,6)	8 (%10,4)
GGT ND: 0-55 U/L		40 (%51,9)	37 (%48,1)
ALP ND: 30-120 U/L		59 (%76,6)	18 (%23,4)
ALT ND: 0-50 U/L		62 (%80,5)	15 (%19,5)
INR ND: 0,84-1,11		17 (%22,1)	60 (%77,9)
Troponin ND: 0-14 pg/ml		50 (%64,9)	27 (%35,1)
	Düşük	Normal	
Sodyum ND: 136-146 mmol/L	58 (%75,3)	19 (%24,7)	
Albumin ND: 35-52 g/L	46 (%59,7)	31 (%40,3)	
Total Protein ND: 66-83 g/L	51 (%66,2)	26 (%33,8)	
	Düşük	Normal	Yüksek
Potasyum ND: 3,5-5,1 mmol/L	8 (%10,4)	67 (%87)	2 (%2,6)
Klor ND: 101-109 mmol/L	50 (%64,9)	26 (%33,8)	1 (%1,3)
Fosfor ND: 2,5-4,5 mg/dL	21 (%27,3)	46 (%59,7)	10 (%13)
Magnezyum ND: 1,8-2,6 mg/dL	40 (%51,9)	35 (%45,5)	2 (%2,6)
ND: normal değer			

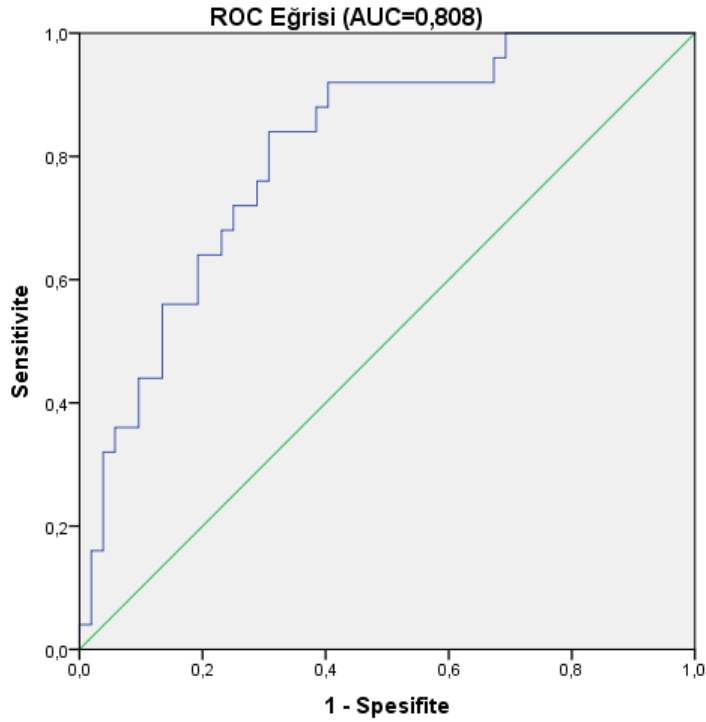
Hastaların tam kan değerleri; WBC sayısının $500 \times 10^9/L$ nin altında oluşuna, trombosit, hemoglobin, lenfosit sayısının düşük ya da normal oluşuna, nötrofil sayısının nötropenik-mutlak nötropenik-derin nötropenik oluşuna, monosit sayısının $200 \times 10^9/L$ nin altında oluşuna göre gruplandırıldı. Buna göre hastaların; 19 (%24,7) unda WBC sayısı $500 \times 10^9/L$ nin altında, 50 (%64,9) sinde monosit sayısı $200 \times 10^9/L$ nin altında saptandı. 30 (%39) hastada derin nötropeni ve 30 (%39) hastada mutlak nötropeni olduğu görüldü. Hastaların; 50 (%64,9) sinde trombositopeni, 58 (%75,3) inde hemoglobin düşüklüğü ve 75 (%97,4) inde lenfopeni saptandı. Tam kan sayımı parametreleri Tablo 4.5 te verilmiştir.

Tablo 4.5: Tam Kan Sayımı Parametreleri

n=77	Düşük	Normal
WBC*	19 (%24,7)	58 (%75,3)
Trombosit ND: 150-400 $\times 10^9/L$	50 (%64,9)	27 (%35,1)
Hemoglobin ND: Erkek için: 12,6-17,4 g/dL Kadın için: 11,7-16,1 g/dL	58 (%75,3)	19 (%24,7)
Lenfosit ND: 1,5-4 $\times 10^9/L$	75 (%97,4)	2 (%2,6)
Monosit**	50 (%64,9)	27 (%35,1)

*: WBC değeri için $500 \times 10^9/L$, **:Monosit değeri için $200 \times 10^9/L$, ND: normal değer

CRP değeri için ROC eğrisi yapılarak hastalar için eşik değer oluşturuldu ve CRP değerleri normal ve yüksek olarak gruplandırıldı. Yapılan ROC eğrisinde CRP için eşik değeri 145 mg/L (Eğrinin altındaki alan[AUC]:0,808) bulundu. ROC eğrisi Şekil 4.2 de verilmiştir. Prokalsitonin değerleri de laboratuvar verisine göre 0,5 ng/ml nin üstünde veya altında olarak gruplandırıldı. Buna göre hastaların, 36 (%46,8) sında CRP değeri ve 33 (%44,2) ünde pct değeri eşiğin üzerinde bulundu. CRP ve pct değerlerinin gruplanmış hali Tablo 4.6 da verilmiştir.



Şekil 4.2: CRP Değeri için ROC Eğrisi

Tablo 4.6: CRP ve Prokalsitonin Değerlerinin Gruplandırılmış Hali

n=77	Normal	Yüksek
CRP (Eşik değer: 145 mg/L)	41 (%53,2)	36 (%46,8)
Prokalsitonin (Eşik değer: 0,5 ng/ml)	43 (%55,8)	34 (%44,2)

Hastaların arteryel alınan kan gazı parametrelerine bakıldığında; 4 (%5,2) hastada asidoz, 32 (%41,6) hastada alkaloz saptanırken 41 (%53,2) hastanın pH değeri normal aralıkta bulundu. 17 (%22,1) hastada laktat değeri 2 mmol/L nin üzerinde, 26 (%33,8) hastada baz açığı -3 mmol/L nin altında saptandı. Hastaların 11 (%14,3) inde yeni gelişimli oksijen desteği ihtiyacı varken 66 (%85,7) sında yeni gelişimli oksijen ihtiyacı yoktu. HCO₃ değeri; 24 (%31,2) hastada düşük, 48 (%62,3) hastada normal, 5 (%6,5) hastada yüksek bulundu. Diğer bir enfeksiyon odağı olarak TİT ve postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) ne bakıldığında; hastaların 8 (%10,4) inde enfekte TİT, 25 (%32,5) inde PAAG de infiltrasyon saptandı. Hastaların kan gazı, TİT ve PAAG değerlendirmesi Tablo 4.7 de verilmiştir.

Tablo 4.7: Hastaların Kan Gazı, TİT ve PAAG Değerlendirmesi

N=77	VAR
PH BOZUKLUĞU (ND:7,35-7,45)	36 (%46,8)
YENİ GELİŞİMLİ OKSİJEN İHTİYACI	11 (%14,3)
LAKTAT YÜKSEKLİĞİ*	17 (%22,1)
BAZ AÇIĞI DÜŞÜKLÜĞÜ**	26 (%33,8)
HCO ₃ DÜŞÜKLÜĞÜ (ND: 22-26 mEq/L)	24 (%31,2)
ENFEKTE TİT	8 (%10,4)
PAAG DE İNFİLTASYONU	25 (%32,5)

*: laktat değeri 2 mmol/L nin üzerinde, **: baz açığı -3 mmol/L nin altında, ND: normal değer

Hastalardan alınan kan kültürlerinin 12 (%15,6) sinde, idrar kültürlerinin 8 (%10,4) inde patojen mikroorganizma izole edildi. Kan kültürlerinde en sık, sırasıyla *E. Coli* (n=5) ve *Klebsiella pneumonia* (n=3) izole edilirken, idrar kültürlerinde en sık *E. Coli* (n=5) izole edildi. Hastaların 23 (%29,9) ünde nedeni açıklanamayan ateş, 31 (%40,3) inde klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve 23 (%29,9) ünde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon saptandı.

4.3. Risk Skorları ve Sonlanımlar

Kötü sonlanımları öngören risk skorlarına bakıldığında; hastaların ortalama±standart sapma (medyan, min-max) MASCC skoru 21,64±4,59 (24, 7-26), CISNE skoru 2,31±1,7 (2, 0-7), Shin Ahn'ın prognostik modeline göre risk skoru 4,8±4,58 (4, 0-15) bulundu. MASCC skorlarına göre hastaların 57 (%74) si düşük risk grubunda, 20 (%26) si yüksek risk grubundaydı. CISNE skorlarına göre hastaların 42 (%54,5) si düşük risk grubunda, 35 (%45,5) i yüksek risk grubundaydı. Shin Ahn'ın önerdiği skorlama sistemine göre hastaların 37 (%48,1) si düşük risk grubunda, 19 (%24,7) u orta risk grubunda ve 21 (%27,3) i yüksek risk grubundaydı. Risk skorlarına göre gruplar Tablo 4.8 de verilmiştir.

Tablo 4.8: Risk Skorlamaları Grupları

n=77	
MASCC Skoru	
Düşük Risk	57 (%74)
Yüksek Risk	20 (%26)
CISNE Skoru	
Düşük Risk	42 (%54,5)
Yüksek Risk	35 (%45,5)
ShinAhn Skoru	
Düşük Risk	37 (%48,1)
Orta Risk	19 (%24,7)
Yüksek Risk	21 (%27,3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların; başvuru anındaki ateşleri, ilk tanı anından itibaren nötropeni süreleri, antibiyotik ilk doz zamanları ve yatış sürelerinin ortalama±standart sapma olarak sırasıyla 38,2±1,72 °C (n=77), 3,17±1,83 gün (n=68), 2,6±1,78 saat (n=77) ve 10,51±10 gün (n=77) olduğu görüldü. Çalışmaya alınan 9 hasta takip boyunca nötropeniden çıkamamıştır.

Hastaların primer ve sekonder sonlanımlarına bakıldığında; 25 (%32,5) hastada kötü sonlanım parametrelerinden en az biri olurken 52 (%67,5) hastada kötü sonlanım parametrelerinden herhangi biri olmamıştır. Kötü sonlanım parametrelerinden sıklık sırasına göre; 16 (%20,8) hastada yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış endikasyonu, 15 (%19,5) hastada hipotansiyon, 15 (%19,5) hastada solunum yetmezliği, 12 (%15,6) hastada mental durum değişikliği, 10 (%13) hastada hastane içi mortalite, 9 (%11,7) hastada eritrosit replasman ihtiyacı, 9 (%11,7) hastada fungal enfeksiyon, 5 (%6,5) hastada akut böbrek yetmezliği, 4 (%5,2) hastada adrenal yetmezlik, 4 (%5,2) hastada aritmi, 4 (%5,2) hastada dekompanze kalp yetmezliği ve 3 (%3,9) hastada DİK görüldü. 12 (%15,6) hastanın kan kültüründe üreme varken, 10 (%13) hasta ise düşük risk grubunda ve genel durumları iyi olduğundan acil poliklinikten ayaktan takip planıyla taburcu edildi. Sonlanımların frekanslarını ve yüzdelerini gösteren değerler Tablo 4.9 da verilmiştir.

Tablo 4.9: Primer ve Sekonder Sonlanımların Frekansları

n=77	Var
Kötü Sonlanım*	25 (%32,5)
Hastane İçi Mortalite	10 (%13)
YBÜ Yatış Endikasyonu	16 (%20,8)
Hipotansiyon	15 (%19,5)
Akut Böbrek Yetmezliği	5 (%6,5)
DİK	3 (%3,9)
Mental Durum Değişikliği	12 (%15,6)
Aritmi	4 (%5,2)
Solunum Yetmezliği	15 (%19,5)
Dekompanze Kalp Yetmezliği	4 (%5,2)
Eritrosit Replasmanı	9 (%11,7)
Fungal Enfeksiyon	9 (%11,7)
Adrenal Yetmezlik	4 (%5,2)
Kan Kültüründe Üreme	12 (%15,6)
Ayaktan Taburcu ve Takip	10 (%13)

*: Kötü sonlanımı olan hastaların birçoğunda takipte birden çok kötü sonlanım parametresi olmuştur.

4.4. Verilerin Kötü Sonlanım Açısından Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastaların; cinsiyet, sistemsel sorgulamaları, fizik muayene bulguları ve başvuru vital bulguları ile kötü sonlanım olup olmaması ile ilgili veriler Tablo 4.10 da verilmiştir.

Kadın hastaların 10 (%35,7) unda, erkek hastaların ise 15 (%30,6) inde kötü sonlanım gözlemlendi. Cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,646$). Yaş gruplarında; 60 yaş altında olan hastaların 12 (%34,3) sinde, 60 yaş ve üstünde olan hastaların 13 (%31) ünde kötü sonlanım izlendi ($p=0,472$).

Başvuru şikayetleri arasında; boğaz ağrısı olan 1 (%16,7) hastada kötü sonlanım gözlenirken, boğaz ağrısı olmayan 24 (%33,8) hastada kötü sonlanım izlendi ($p=0,657$). Öksürük veya balgam şikayeti ile başvuran 11 (%50) hastada kötü sonlanım olurken, bu şikayeti olmayan 14 (%25,5) hastada kötü sonlanım oldu

(**p=0,038**). Karın ağrısı şikayeti ile başvuran 3 (%30) hastada kötü sonlanım görülürken, karın ağrısı şikayeti olmayan 22 (%32,8) hastada kötü sonlanım görüldü ($p=0,585$). İshal şikayeti ile başvuran 4 (%22,2) hastada, ishal şikayeti olmayan 21 (%35,6) hastada kötü sonlanım izlendi ($p=0,289$). Dizüri nedeniyle başvuran 3 (%37,5) hastada, dizüri şikayeti olmayan 22 (%31,9) hastada kötü sonlanım görüldü ($p=0,515$). Öksürük veya balgam şikayeti olma durumu kötü sonlanımı öngörme açısından anlamlı bulundu.

Hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında: Orofarenkste hiperemi izlenen 1 (%12,5) hastada, izlenmeyen 24 (%34,8) hastada; ral veya ronküs saptanan 9 (%50), saptanmayan 16 (%27,1) hastada; anormal karın muayenesi olan 4 (%36,4), karın muayenesi normal olan 21 (%31,8) hastada kötü sonlanım izlendi. Fizik muayene bulguları ile kötü sonlanım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla; 0,195, 0,071, 0,508).

Başvuru vital bulgularında; solunum sayısı 24/dk ve üzerinde olan 7 hastanın 6 (%85,7) sinda, solunum sayısı 24/dk'nın altında olan 70 hastanın 19 (%27,1) unda kötü sonlanım izlendi. Solunum sayısı ile kötü sonlanım olma ihtimali arasında anlamlı fark bulundu (**p=0,004**). Başvuruda nabızı 100/dk ve üzerinde olan 33 hastanın 18 (%54,5) inde ve nabızı 100/dk'nın altında olan 44 hastanın 7 (%15,9) sinda kötü sonlanım gözlemlendi. Nabız ve kötü sonlanım arasında anlamlı fark bulundu (**p<0,001**). Başvuruda hipotansiyonu olan 10 (%71,4) hastada, hipotansiyonu olmayan 15 (%23,8) hastada kötü sonlanım oldu. Aralarında anlamlı fark olduğu görüldü (**p=0,001**). Başvuruda kapiller geri dolun zamanı 3 sn ve üzerinde olan hastaların 14 (%82,4) ünde, kapiller geri dolun zamanı 3 sn'nin altında olan 11 (%18,3) hastada kötü sonlanım gözlemlendi. Kapiller geri dolun zamanı ve kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0,001**).

Tablo 4.10: Cinsiyet, Sistem Sorgulama, Fizik Muayene ve Başvuru Vital Bulgularının Kötü Sonlanımla İlişkisi

		Toplam n=77	Kötü Sonlanım YOK n=52	Kötü Sonlanım VAR n=25	p
Yaş	<60	35 (%45,5)	23 (%65,7)	12 (%34,3)	0,472
	≥60	42 (%54,5)	29 (%69)	13 (%31)	
Cinsiyet	Kadın	28 (%36,4)	18 (%64,3)	10 (%35,7)	0,646
	Erkek	49 (%63,6)	34 (%69,4)	15 (%30,6)	
Boğaz Ağrısı	Yok	71 (%92,2)	47 (%66,2)	24 (%33,8)	0,657
	Var	6 (%7,8)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	
Öksürük/Balgam	Yok	55 (%71,4)	41 (%74,5)	14 (%25,5)	0,038*
	Var	22 (%28,6)	11 (%50)	11 (%50)	
Karın Ağrısı	Yok	67 (%87)	45 (%67,2)	22 (%32,8)	0,585
	Var	10 (%13)	7 (%70)	3 (%30)	
İshal	Yok	59 (%76,6)	38 (%64,4)	21 (%35,6)	0,289
	Var	18 (%23,4)	14 (%77,8)	4 (%22,2)	
Dizüri	Yok	69 (%89,6)	47 (%68,1)	22 (%31,9)	0,515
	Var	8 (%10,4)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
Orofarenkste Hiperemi	Yok	69 (%89,6)	45 (%65,2)	24 (%34,8)	0,195
	Var	8 (%10,4)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	
Ral/Ronküs	Yok	59 (%76,6)	43 (%72,9)	16 (%27,1)	0,071
	Var	18 (%23,4)	9 (%50)	9 (%50)	
Anormal Karın Muayenesi	Yok	66 (%85,7)	45 (%68,2)	21 (%31,8)	0,508
	Var	11 (%14,3)	7 (%63,6)	4 (%36,4)	
Solunum Sayısı	<24/dk	70 (%90,9)	51 (%72,9)	19 (%27,1)	0,004*
	≥24/dk	7 (%9,1)	1 (%14,3)	6 (%85,7)	
Nabız	<100/dk	44 (%57,1)	37 (%84,1)	7 (%15,9)	<0,001*
	≥100/dk	33 (%42,9)	15 (%45,5)	18 (%54,5)	
Hipotansiyon	Yok	63 (%81,8)	48 (%76,2)	15 (%23,8)	0,001*
	Var	14 (%18,2)	4 (%28,6)	10 (%71,4)	
Kapiller Geri Dolum	<3 sn	60 (%77,9)	49 (%81,7)	11 (%18,3)	<0,001*
	≥3 sn	17 (%22,1)	3 (%17,6)	14 (%82,4)	

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; hastane öncesine dair klinik durum verileri ile kötü sonlanım olup olmaması ile ilgili bilgiler Tablo 4.11 de verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların; santral venöz kateteri olan 8 (%50) inde, olmayan 17 (%27,9) sinde ($p=0,092$); aktif G-CSF kullanan 2 (%28,6) sinde, kullanmayan 23 (%32,9) ünde ($p=0,591$); KT sonrası oral antibiyoterapi alan 11 (%44) inde, olmayan 14 (%26,9) ünde ($p=0,134$) kötü sonlanım izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hematolojik malignitesi olan 11 (%34,4) hasta ve solid malignitesi olan 14 (%31,1) hastanın sonlanımı kötüydü. Aralarında anlamlı fark görülmedi ($p=0,763$). Uzak metastazı olan 11 (%37,9) hastada ve uzak metastazı olmayan 14 (%29,2) hastada kötü sonlanım görüldü ($p=0,426$). Diyabet, hipertansiyon gibi ek komorbiditeleri olan 14 (%30,4) hastanın sonlanımı kötü iken, ek komorbiditesi olmayan 11 (%35,5) hastanın sonlanımı kötüydü ($p=0,643$).

Son bir ay içinde hastane yatışı olan hastaların 8 (%66,7) inde ve olmayan hastaların 17 (%26,2) sinde kötü sonlanım izlendi. Hastanede yatış ile kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Rutin antikoagülan kullanan 1 (%12,5) hastada, kullanmayan 18 (%27,7) hastada kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,195$). Devamlı steroid kullanan 12 hastanın 7 (%58,3) sinde kötü sonlanım olurken, kullanmayan 65 hastanın 18 (%27,7) inde kötü sonlanım oldu. Steroid kullanan hastalarda kötü sonlanımın olma ihtimalinin arttığı görüldü ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,043$). KOAH nedeniyle nebulizatör, uzun süreli oksijen tedavisi ya da BPAP cihazı kullanan hastaların 2 (%40) sinde, kullanmayanların 23 (%31,9) ünde kötü sonlanım izlendi ($p=0,526$).

Hastaların başvuru durumlarına göre bakıldığında; semptomları hafif olan 2 (%5,3) hasta kötü sonlanırken, semptomları hafif olmayan 23 (%59) hasta kötü sonlandı. Dehidratasyon olan 13 (%81,3) hastanın, dehidratasyonu olmayan 12 (%19,7) hastanın sonlanımları kötüydü. ECOG skoru 2 nin altında olan 3 (%7) hastanın, ECOG skoru 2 ve üstünde olan 22 (%64,7) hastanın kötü sonlanımı oldu. Mukoziti olan 4 (%80) hasta kötü sonlanırken, mukoziti olmayan 21 (%29,2) hasta

kötü sonlandı. Oral alım durumu normal olan hastaların 19 (%27,9) unda, oral alımı bozulmuş olan hastaların 6 (%66,7) sında kötü sonlanım gözlemlendi. Semptomların ciddi olması, dehidratasyon ya da mukozit varlığı, ECOG skorunun 2 ve üzerinde oluşu ve oral alım durumunda bozulma olmasının kötü sonlanımla ilişkili olduğu görüldü, arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla **p<0,001**, **p<0,001**, **p=0,036**, **p<0,001**, **p=0,029**).

Çalışmaya dahil edilen hastaların; laboratuvar ve radyolojik verilerinin kötü sonlanım ile ilgili veriler bilgileri Tablo 4.12 de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar ve radyolojik verileri kötü sonlanım açısından karşılaştırıldı. Kan şekeri yüksek olan 19 (%38,8) hastada ve kan şekeri normal olan 6 (%21,4) hastada kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,118$). Kreatinin değeri yüksek olan 6 (%37,5) hastada, kreatinin değeri normal seviyede olan 19 (%31,1) hastada kötü sonlanım oldu ($p=0,629$). Hastalardan sodyum düzeyi düşük olan 23 (%39,7) ünde ve sodyum düzeyi normal olan 2 (%10,5) sinde kötü sonlanım izlendi (**p=0,019**). Sodyum düzeyinin düşük olması ile kötü sonlanım arasında anlamlı fark görüldü. Potasyum düzeyleri düşük olan 4 (%50) hastanın, normal olan 20 (%29,9) hastanın ve yüksek olan 1 (%50) hastanın sonlanımları kötüydü ($p=0,447$). Hastaların klor düzeyi normal olan 5 (%19,2) inde ve klor düzeyi anormal olan 20 (%39,2) sinde kötü sonlanım oldu ($p=0,077$). Fosfor seviyeleri düşük olan 6 (%28,6) hastada, normal olan 15 (%32,6) hastada ve yüksek olan 4 (%40) hastada kötü sonlanım izlendi ($p=0,817$). Hastalardan magnezyum düzeyin düşük olan 13 (%32,5) hastada, normal olan 10 (%28,6) hastada ve yüksek olan 2 (%100) hastada kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,111$).

Tablo 4.11: Hastane Öncesine Dair Klinik Durum Verilerinin Kötü Sonlanımla İlişkisi

	Toplam n=77	Kötü Sonlanım YOK n=52	Kötü Sonlanım VAR n=25	p
Santral venöz kateter				
Yok	61 (%79,2)	44 (%72,1)	17 (%27,9)	0,092
Var	16 (%20,8)	8 (%50)	8 (%50)	
Aktif G-CSF kullanımı				
Yok	70 (%90,9)	47 (%67,1)	23 (%32,9)	0,591
Var	7 (%9,1)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	
KT sonrası oral AB kullanımı				
Yok	52 (%67,5)	38 (%73,1)	14 (%26,9)	0,134
Var	25 (%32,5)	14 (%56)	11 (%44)	
Malignensi türü				
Solid	45 (%58,4)	31 (%68,9)	14 (%31,1)	0,763
Hematolojik	32 (%41,6)	21 (%65,6)	11 (%34,4)	
Uzak metastaz				
Yok	48 (%62,3)	34 (%70,8)	14 (%29,2)	0,426
Var	29 (%37,7)	18 (%62,1)	11 (%37,9)	
Ek komorbidite				
Yok	31 (%40,3)	20 (%64,5)	11 (%35,5)	0,643
Var	46 (%59,7)	32 (%69,6)	14 (%30,4)	
Son 1 ay içinde hospitalizasyon				
Yok	65 (%84,4)	48 (%73,8)	17 (%26,2)	<0,001*
Var	12 (%15,6)	4 (%33,3)	8 (%66,7)	
Rutin antikoagülan kullanımı				
Yok	69 (%89,6)	45 (%65,2)	24 (%34,8)	0,195
Var	8 (%10,4)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	
Rutin steroid kullanımı				
Yok	65 (%84,4)	47 (%72,3)	18 (%27,7)	0,043*
Var	12 (%15,6)	5 (%41,7)	7 (%58,3)	
Aktif KOAH				
Yok	72 (%93,5)	49 (%68,1)	23 (%31,9)	0,526
Var	5 (%6,5)	3 (%60)	2 (%40)	
Semptomların ciddiyeti				
Hafif	38 (%49,4)	36 (%94,7) 16 (%41)	2 (%5,3) 23 (%59)	<0,001*
Orta ya da	39 (%50,6)			
ciddi				
Dehidratasyon				
Yok	61 (%79,2)	49 (%80,3)	12 (%19,7)	<0,001*
Var	16 (%20,8)	3 (%18,8)	13 (%81,3)	
ECOG skoru				
<2	43 (%55,8)	40 (%93)	3 (%7)	<0,001*
≥2	34 (%44,2)	12 (%35,3)	22 (%64,7)	
Mukozit				
Yok	72 (%93,5)	51 (%70,8)	21 (%29,2)	0,036*
Var	5 (%6,5)	1 (%20)	4 (%80)	
Oral alım durumu				
Normal	68 (%88,3)	49 (%72,1)	19 (%27,9)	0,029*
Bozulmuş	9 (%11,7)	3 (%33,3)	6 (%66,7)	

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.12: Laboratuvar ve Radyolojik Verilerin Kötü Sonlanımla İlişkisi

Laboratuvar Sonucu	Toplam n=77	Kötü Sonlanım YOK n=52	Kötü Sonlanım VAR n=25	p
Kan Şekeri				
Normal	28 (%36,4)	22 (%78,6)	6 (%21,4)	0,118
Yüksek	49 (%63,6)	30 (%61,2)	19 (%38,8)	
Kreatinin				
Normal	61 (%79,2)	42 (%68,9)	19 (%31,1)	0,629
Yüksek	16 (%20,8)	10 (%62,5)	6 (%37,5)	
Sodyum				
Düşük	58 (%75,3)	35 (%60,3)	23 (%39,7)	0,019*
Normal	19 (%24,7)	17 (%89,5)	2 (%10,5)	
Potasyum				
Düşük	8 (%10,4)	4 (%50)	4 (%50)	0,447
Normal	67 (%87)	47 (%70,1)	20 (%29,9)	
Yüksek	2 (%2,6)	1 (%50)	1 (%50)	
Klor				
Normal	26 (%33,8)	21 (%80,8)	5 (%19,2)	0,077
Anormal	51 (%66,2)	31 (%60,8)	20 (%39,2)	
Fosfor				
Düşük	21 (%27,3)	15 (%71,4)	6 (%28,6)	0,817
Normal	46 (%59,7)	31 (%67,4)	15 (%32,6)	
Yüksek	10 (%13)	6 (%60)	4 (%40)	
Magnezyum				
Düşük	40 (%51,9)	27 (%67,5)	13 (%32,5)	0,111
Normal	35 (%45,5)	25 (%71,4)	10 (%28,6)	
Yüksek	2 (%2,6)	0 (%0)	2 (%100)	
Albümin				
Normal	31 (%40,3)	29 (%93,5)	2 (%6,5)	<0,001*
Düşük	46 (%59,7)	23 (%50)	23 (%50)	
Total Protein				
Normal	26 (%33,8)	23 (%88,5)	3 (%11,5)	0,005*
Düşük	51 (%66,2)	29 (%56,9)	22 (%43,1)	
Total Bilirubin				
Normal	47 (%61)	38 (%80,9)	9 (%19,1)	0,002*
Yüksek	30 (%39)	14 (%46,7)	16 (%53,3)	
AST				
Normal	69 (%89,6)	51 (%73,9)	18 (%26,1)	0,001*
Yüksek	8 (%10,4)	1 (%12,5)	7 (%87,5)	
GGT				
Normal	40 (%51,9)	32 (%80)	8 (%20)	0,015*
Yüksek	37 (%48,1)	20 (%54,1)	17 (%45,9)	
ALP				
Normal	59 (%76,6)	41 (%69,5)	18 (%30,5)	0,506
Yüksek	18 (%23,4)	11 (%61,1)	7 (%38,9)	
ALT				
Normal	62 (%80,5)	45 (%72,6)	17 (%27,4)	0,069
Yüksek	15 (%19,5)	7 (%46,7)	8 (%53,3)	
INR				
Normal	17 (%22,1)	16 (%94,1)	1 (%5,9)	0,008*
Yüksek	60 (%77,9)	36 (%60)	4 (%40)	

Troponin					
Normal	50 (%64,9)	41 (%82)	9 (%18)	<0,001*	
Yüksek	27 (%35,1)	11 (%40,7)	16 (%59,3)		
CRP					
<145 mg/L	41 (%53,2)	36 (%87,8)	5 (%12,2)	<0,001*	
≥145 mg/L	36 (%46,8)	16 (%44,4)	20 (%55,6)		
Prokalsitonin					
<0,5 ng/ml	47 (%61)	42 (%89,4)	5 (%10,6)	<0,001*	
≥0,5 ng/ml	30 (%39)	10 (%33,3)	20 (%66,7)		
Lökosit sayısı					
≥500 x10 ⁹ /L	58 (%75,3)	46 (%79,3)	12 (%20,7)	<0,001*	
<500 x10 ⁹ /L	19 (%24,7)	6 (%31,6)	13 (%68,4)		
Trombosit					
Normal	27 (%35,1)	22 (%81,5)	5 (%18,5)	0,055	
Düşük	50 (%64,9)	30 (%60)	20 (%40)		
Hemoglobin					
Normal	19 (%24,7)	13 (%68,4)	6 (%31,6)	0,924	
Düşük	58 (%75,3)	39 (%67,2)	19 (%32,8)		
Nötropeni derecesi					
Nötropeni	17 (%22)	13 (%76,5)	4 (%23,5)	0,031*	
Mutlak nötropeni	30 (%39)	24 (%80)	6 (%20)		
Derin nötropeni	30 (%39)	15 (%50)	15 (%50)		
Lenfosit					
Normal	2 (%2,6)	2 (%100)	0 (%0)	0,453	
Düşük	75 (%97,4)	50 (%66,7)	25 (%33,3)		
Monosit sayısı					
≥200 x10 ⁹ /L	27 (%35,1)	24 (%88,9)	3 (%11,1)	0,003*	
<200 x10 ⁹ /L	50 (%64,9)	28 (%56)	22 (%44)		
pH					
Normal	41 (%53,2)	31 (%75,6)	10 (%24,4)	0,087	
Düşük	4 (%5,2)	1 (%25)	3 (%75)		
Yüksek	32 (%41,6)	20 (%62,5)	12 (%37,5)		
Yeni gelişimli oksijen ihtiyacı					
Yok	66 (%85,7)	49 (%74,2)	17 (%25,8)	0,004*	
Var	11 (%14,3)	3 (%27,3)	8 (%72,7)		
Laktat					
≤2 mmol/L	60 (%77,9)	43 (%71,7)	17 (%28,3)	0,146	
>2 mmol/L	17 (%22,1)	9 (%52,9)	8 (%47,1)		
Baz açığı					
>-3 mmol/L	51 (%66,2)	42 (%82,4)	9 (%17,6)	<0,001*	
≤-3 mmol/L	26 (%33,8)	10 (%38,5)	16 (%61,5)		
HCO ₃					
Normal	48 (%62,3)	38 (%79,2)	10 (%20,8)	0,005*	
Düşük	24 (%31,2)	10 (%41,7)	14 (%58,3)		
Yüksek	5 (%6,5)	4 (%80)	1 (%20)		
Enfekte TİT					
Yok	69 (%89,6)	49 (%71)	20 (%29)	0,068	
Var	8 (%10,4)	3 (%37,5)	5 (%62,5)		
PAAG de infiltrasyon					
Yok	52 (%67,5)	46 (%88,5)	6 (%11,5)	<0,001*	
Var	25 (%32,5)	6 (%24)	19 (%76)		

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Albümin seviyeleri normal olan 2 (%6,5) hastada, düşük olan 23 (%50) hastada (**p<0,001**); total protein düzeyi normal olan 3 (%11,5) hastada ve düşük olan 22 (%43,1) hastada (**p=0,005**) kötü sonlanım izlendi. Hastaların total bilirubin seviyelerine göre; normal olan 9 (%19,1) hastada ve yüksek olan 16 (%53,3) hastada kötü sonlanım gözlemlendi (**p=0,002**). Hastalardan: AST yüksekliği olan 7 (%87,5) hastada, AST düzeyi normal olan 18 (%26,1) hastada (**p=0,001**); GGT yüksekliği olan 17 (%45,9) hastada, GGT düzeyi normal olan 8 (%20) hastada (**p=0,015**); ALP yüksekliği olan 7 (%38,9) hastada, ALP düzeyi normal olan 18 (%30,5) hastada (**p=0,506**); ALT yüksekliği olan 8 (%53,3) hastada, ALT düzeyi normal olan 17 (%27,4) hastada (**p=0,069**) kötü sonlanım oldu. INR değeri normal olan 1 (%5,9) hastada ve INR değeri yüksek olan 4 (%40) hastada kötü sonlanım izlendi (**p=0,008**). Yüksek duyarlıklı troponin seviyelerinde yükseklik olan hastaların 16 (%59,3) sında, troponin seviyesi normal olan hastaların 9 (%18) unda kötü sonlanım oldu (**p<0,001**). Hastaların; sodyum, albümin, total protein, total bilirubin, AST, GGT, INR ve troponin düzeyleri ile kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

Enfektif parametrelere bakıldığında; CRP düzeyi 145 mg/L ve üzeri olan 20 (%55,6) hastada ve CRP düzeyi 145 mg/L nin altı olan 5 (%12,2) hastada kötü sonlanım görüldü (**p<0,001**). Prokalsitonin seviyesi 0,5 ng/ml ve üzeri olan hastaların 20 (%66,7) sinde ve prokalsitonin seviyesi 0,5 ng/ml nin altında olan hastaların 5 (%10,6) inde kötü sonlanım oldu (**p<0,001**). CRP düzeyi ve prokalsitonin seviyesi ile kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Tam kan sayımı verilerine göre: lökosit sayısı $500 \times 10^9/L$ nin altında olan hastaların 13 (%68,4) ünde ve lökosit sayısı $500 \times 10^9/L$ ve üzerinde olan hastaların 12 (%20,7) sinde (**p<0,001**); derin nötropenik olan hastaların 15 (%50) inde, mutlak nötropenik olan hastaların 6 (%20) sında ve derin ya da mutlak olmayan nötropenik hastaların 4 (%23,5) ünde (**p=0,031**); lenfosit düzeyi düşük olan hastaların 25 (%33,3) inde (**p=0,453**) (lenfosit düzeyi normal olup da kötü sonlanım olan hasta olmamıştır.); monosit sayısı $200 \times 10^9/L$ nin altı olan hastaların 22 (%44) sinde ve monosit sayısı $200 \times 10^9/L$ ve üzeri olan hastaların 3 (%11,1) ünde (**p=0,003**) kötü sonlanım saptandı. Trombosit düzeyi normal olan 5 (%18,5) hastada ve trombosit düzeyi

düşük olan 20 (%40) hastada kötü sonlanım izlendi ($p=0,055$). Hemoglobinin seviyesi düşük olan hastaların 19 (%32,8) unda ve hemoglobinin seviyesi normal olan hastaların 6 (%31,6) sında kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,924$). Lökosit sayısının $500 \times 10^9/L$ nin altında olmasının, nötrofopeninin derinleşmesinin ve monosit sayısının $200 \times 10^9/L$ nin altında olmasının kötü sonlanım ile ilgili olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Yeni gelişimli oksijen ihtiyacı olan 8 (%72,7) hastada ve olmayan 17 (%25,8) hastada ($p=0,004$); baz açığı -3 mmol/L ve altı olan 16 (%61,5) hastada ve baz açığı -3 mmol/L nin üzeri olan 9 (%17,6) hastada ($p<0,001$); bikarbonat düzeyi normal olan 10 (%20,8) hastada, düşük olan 14 (%58,3) hastada ve yüksek olan 1 (%20) hastada ($p=0,005$) kötü sonlanım izlendi. Serum laktat düzeyi 2 mmol/L nin üzeri olan 8 (%47,1) hastada ve serum laktat düzeyi 2 mmol/L ve altı olan 17 (%28,3) hastada kötü sonlanım saptandı ($p=0,146$). pH düzeyi normal olan hastaların 10 (%24,4) unda, düşük olan hastaların 3 (%75) ünde ve yüksek olan hastaların 12 (%37,5) sinde kötü sonlanım gerçekleşti ($p=0,087$). Kan gazı parametrelerinden; yeni gelişimli oksijen ihtiyacı, baz açığının -3 mmol/L ve altı olması ve düşük bikarbonat düzeyinin kötü sonlanım ihtimali ile ilişkili olduğu görüldü.

Alınan TİT sonucunda, enfeksiyon bulgusu saptanan 5 (%62,5) hastada ve enfeksiyon bulgusu olmayan 20 (%29) hastada kötü sonlanım izlendi ($p=0,068$). Posteroanterior akciğer grafisinde yeni gelişimli infiltrasyon saptanan hastaların 19 (%76) unda ve yeni gelişimli infiltrasyon saptanmayan hastaların 6 (%11,5) sında kötü sonlanım gerçekleşti. Kötü sonlanım ile PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.13 te çalışmaya dahil edilen hastaların; risk skorlamaları ile kötü sonlanım arasındaki ilişkinin verileri verilmiştir.

Tablo 4.13: Risk Skorlamalarının Kötü Sonlanımla İlişkisi

	Toplam n=77	Kötü Sonlanım YOK n=52	Kötü Sonlanım VAR n=25	p
MASCC skoru				
Düşük risk	57 (%74)	48 (%84,2)	9 (%15,8)	<0,001*
Yüksek risk	20 (%26)	4 (%20)	16 (%80)	
CISNE skoru				
Düşük risk	42 (%54,5)	41 (%97,6)	1 (%2,4)	<0,001*
Yüksek risk	35 (%45,5)	11 (%31,4)	24 (%68,6)	
ShinAhn skoru				
Düşük risk	37 (%48,1)	35 (%94,6)	2 (%5,4)	<0,001*
Orta risk	19 (%24,7)	12 (%63,2)	7 (%36,8)	
Yüksek risk	21 (%27,3)	5 (%23,8)	16 (%76,2)	

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kötü sonlanımı öngörebilecek risk skorlarına bakıldığında; MASCC skoru yüksek olan 16 (%80) hastada ve MASCC skorunda düşük risk olarak hesaplanan 9 (%15,8) hastada kötü sonlanım izlendi (**p<0,001**). CISNE skoru düşük olan hastalardan 1 (%2,4) inde ve CISNE skoru yüksek olan hastalardan 24 (%68,6) ünde kötü sonlanım gözlemlendi (**p<0,001**). ShinAhn skoru düşük olan 2 (%5,4) hastada, orta olan 7 (%36,8) hastada ve yüksek olan 16 (%76,2) hastada kötü sonlanım gerçekleşti (**p<0,001**). Her üç skorlama sisteminde de kötü sonlanımı öngörme açısından risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

4.5. Verilerin Bakteriyemi Açısından Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastaların; cinsiyet, sistemsel sorgulamaları, fizik muayene bulguları ve başvuru vital bulgularının kan kültüründe üreme olup olmaması ile ilgili veriler Tablo 4.14 te verilmiştir.

Kadın hastaların 2(%10,7) sinde, erkek hastaların ise 9(%318,4) unda kan kültüründe üreme gözlemlendi. Cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

($p=0,292$). Yaş gruplarında; 60 yaş altında olan hastaların 6 (%17,1) sında, 60 yaş ve üstünde olan 6 (%14,3) sında kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,486$).

Başvuru şikayetleri arasında; boğaz ağrısı olan 2 (%33,3) hastada kan kültüründe üreme gözlenirken, boğaz ağrısı olmayan 10 (%14,1) hastada kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,234$). Öksürük veya balgam şikayeti ile başvuran 5 (%22,7) hastada kan kültüründe üreme olurken, bu şikayeti olmayan 7 (%12,7) hastada kan kültüründe üreme oldu ($p=0,224$). Karın ağrısı şikayeti ile başvuran 1 (%10) hastada kan kültüründe üreme görülürken, karın ağrısı şikayeti olmayan 11 (%16,4) hastada kan kültüründe üreme görüldü ($p=0,513$). İshal şikayeti ile başvuran 1 (%5,6) hastada, ishal şikayeti olmayan 11 (%18,6) hastada kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,168$). Dizüri nedeniyle başvuran 1 (%12,5) hastada, dizüri şikayeti olmayan 11 (%15,9) hastada kan kültüründe üreme görüldü ($p=0,637$). Kan kültüründe üreme olması yönünden başvuru şikayeti grupları arasında anlamlı bulunmadı.

Hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında: Orofarenkste hiperemi izlenen 2 (%25) hastada, izlenmeyen 10 (%14,5) hastada; ral veya ronküs saptanan 5 (%27,8), saptanmayan 7 (%11,9) hastada; anormal karın muayenesi olan 1 (%9,1), karın muayenesi normal olan 11 (%16,7) hastada kan kültüründe üreme izlendi. Fizik muayene bulguları ile kan kültüründe üreme arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla; 0,363, 0,107, 0,455).

Başvuru vital bulgularında; solunum sayısı 24/dk ve üzerinde olan hastaların 2 (%28,6) sinde, solunum sayısı 24/dk nın altında olan hastaların 10 (%14,3) unda kötü sonlanım izlendi ($p=0,298$). Başvuruda nabızı 100/dk ve üzerinde olan hastaların 8 (%24,2) inde ve nabızı 100/dk nın altında olan hastaların 4 (%9,1) ünde kan kültüründe üreme gözlendi ($p=0,07$). Başvuruda hipotansiyonu olan 5 (%35,7) hastada, hipotansiyonu olmayan 7 (%11,1) hastada kan kültüründe üreme oldu. Gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,036$). Başvuruda kapiller geri dolum zamanı 3 sn ve üzerinde olan hastaların 6 (%35,3) sında, kapiller geri dolum zamanı 3 sn nin altında olan 6 (%10) hastada kan kültüründe üreme gözlendi. Kapiller geri dolum zamanı ve kan kültüründe üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,02$).

Tablo 4.14: Cinsiyet, Sistem Sorgulama, Fizik Muayene ve Başvuru Vital Bulgularının Kan Kültüründe Üreme ile İlişkisi

		Toplam n=77	Kan Kültüründe Üreme YOK n=65	Kan Kültüründe Üreme VAR n=12	p
Yaş	<60	35 (%45,5)	29 (%82,9)	6 (%17,1)	0,486
	≥60	42 (%54,5)	36 (%85,7)	6 (%14,3)	
Cinsiyet	Kadın	28 (%36,4)	25 (%89,3)	3 (%10,7)	0,292
	Erkek	49 (%63,6)	40 (%81,6)	9 (%18,4)	
Boğaz Ağrısı	Yok	71 (%92,2)	61 (%85,9)	10 (%14,1)	0,234
	Var	6 (%7,8)	4 (%6,7)	2 (%33,3)	
Öksürük/Balgam	Yok	55 (%71,4)	48 (%87,3)	7 (%12,7)	0,224
	Var	22 (%28,6)	17 (%77,3)	5 (%22,7)	
Karın Ağrısı	Yok	67 (%87)	56 (%83,6)	11 (%16,4)	0,513
	Var	10 (%13)	9 (%90)	1 (%10)	
İshal	Yok	59 (%76,6)	48 (%81,4)	11 (%18,6)	0,168
	Var	18 (%23,4)	17 (%94,4)	1 (%5,6)	
Dizüri	Yok	69 (%89,6)	58 (%84,1)	11 (%15,9)	0,637
	Var	8 (%10,4)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	
Orofarenkste Hiperemi	Yok	69 (%89,6)	59 (%85,5)	10 (%14,5)	0,363
	Var	8 (%10,4)	6 (%75)	2 (%25)	
Ral/Ronküs	Yok	59 (%76,6)	52 (%88,1)	7 (%11,9)	0,107
	Var	18 (%23,4)	13 (%72,2)	5 (%27,8)	
Anormal Karın Muayenesi	Yok	66 (%85,7)	55 (%83,3)	11 (%16,7)	0,455
	Var	11 (%14,3)	10 (%90,9)	1 (%9,1)	
Solunum Sayısı	<24/dk	70 (%90,9)	60 (%85,7)	10 (%14,3)	0,298
	≥24/dk	7 (%9,1)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	
Nabız	<100/dk	44 (%57,1)	40 (%90,9)	4 (%9,1)	0,07
	≥100/dk	33 (%42,9)	25 (%75,8)	8 (%24,2)	
Hipotansiyon	Yok	63 (%81,8)	56 (%88,9)	7 (%11,1)	0,036 *
	Var	14 (%18,2)	9 (%64,3)	5 (%35,7)	
Kapiller Geri Dolum	<3 sn	60 (%77,9)	54 (%90)	6 (%10)	0,02*
	≥3 sn	17 (%22,1)	11 (%64,7)	6 (%35,3)	

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; hastane öncesine dair klinik durum verileri ile kan kültüründe üreme olup olmaması ile ilgili bilgiler Tablo 4.15 te verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan; santral venöz kateteri olan 3 (%18,8) ünde, olmayan 9 (%14,8) unda ($p=0,476$); aktif G-CSF kullanan 2 (%28,6) sinde, kullanmayan 10 (%14,3) unda ($p=0,298$); KT sonrası oral antibiyoterapi alan 8 (%32) inde, almayan 4 (%7,7) ünde (**$p=0,009$**) kan kültüründe üreme izlendi. Antibiyoterapi alan ve almayanlar arasında anlamlı fark saptandı. Hematolojik malignitesi olan 5 (%15,6) hasta ve solid malignitesi olan 7 (%15,6) hastanın kan kültüründe üreme oldu. Malignite türleri arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,617$). Uzak metastazı olan 3 (%10,3) hastada ve uzak metastazı olmayan 9 (%18,8) hastada kan kültüründe üreme görüldü ($p=0,259$). Diyabet, hipertansiyon gibi ek komorbiditeleri olan 7 (%15,2) hastanın kan kültüründe üreme varken, ek komorbiditesi olmayan 5 (%16,1) hastanın kan kültüründe üreme vardı ($p=0,578$).

Son bir ay içinde hastane yatışı olan hastaların 2 (%16,7) sinde ve olmayan hastaların 10 (%15,4) unda kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,598$). Rutin antikoagülan kullanan hastada kan kültüründe üreme olmazken, kullanmayan 12 (%17,4) hastada kan kültüründe üreme gözlemlendi ($p=0,24$). Devamlı steroid kullanan hastaların 2 (%16,7) sinde kan kültüründe üreme olurken, kullanmayan hastaların 10 (%15,4) unda kan kültüründe üreme oldu ($p=0,598$). KOAH nedeniyle nebulizatör, uzun süreli oksijen tedavisi ya da BPAP cihazı kullanan hastaların 1 (%20) inde, kullanmayanların 11 (%15,3) inde kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,582$).

Hastaların başvuru durumlarına göre bakıldığında; semptomları hafif olan 1 (%2,6) hastada kan kültüründe üreme olurken, semptomları hafif olmayan 11 (%28,2) hastada kan kültüründe üreme oldu. Dehidratasyon olan 6 (%37,5) hastanın, dehidratasyonu olmayan 6 (%9,8) hastanın kan kültüründe üreme oldu. ECOG skoru 2 nin altında olan 1 (%2,3) hastanın, ECOG skoru 2 ve üstünde olan 11 (%32,4) hastanın kan kültüründe üreme oldu. Mukoziti olan 2 (%40) hastada kan kültüründe üreme olurken, mukoziti olmayan 10 (%13,9) hastada kan kültüründe üreme oldu ($p=0,171$). Oral alım durumu normal olan hastaların 10 (%14,7) unda, oral alımı

bozulmuş olan hastaların 2 (%22,2) sinde kan kültüründe üreme gözlemlendi ($p=0,426$). Semptomların ciddi olması, dehidratasyon ve ECOG skorunun 2 ve üzerinde oluşunun kan kültüründe üreme olması ile ilişkili olduğu görüldü, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,014$, $p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların; laboratuvar ve radyolojik verilerinin kan kültüründe üreme ile ilgili veriler bilgileri Tablo 4.16 da verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar ve radyolojik verileri kan kültüründe üreme açısından karşılaştırıldı. Kan şekeri yüksek olan 11 (%22,4) hastada ve kan şekeri normal olan 1 (%3,6) hastada kötü sonlanım gözlemlendi ($p=0,025$). Kreatinin değeri yüksek olan 4 (%25) hastada, kreatinin değeri normal seviyede olan 8 (%13,1) hastada kan kültüründe üreme oldu ($p=0,212$). Hastalardan sodyum düzeyi düşük olan 11 (%19) inde ve sodyum düzeyi normal olan 1 (%5,3) inde kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,142$). Potasyum düzeyleri düşük olan 2 (%25) hastanın ve normal olan 10 (%14,9) hastanın kan kültüründe üreme oldu ($p=0,628$). Hastaların klor düzeyi normal olan 3 (%11,5) ünde ve klor düzeyi anormal olan 9 (%17,6) unda kan kültüründe üreme oldu ($p=0,366$). Fosfor seviyeleri düşük olan 4 (%19) hastada, normal olan 7 (%15,2) hastada ve yüksek olan 1 (%10) hastada kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,805$). Hastalardan magnezyum düzeyi düşük olan 8 (%20) hastada, normal olan 2 (%5,7) hastada ve yüksek olan 2 (%100) hastada kan kültüründe üreme gözlemlendi ($p=0,001$). Kan şekeri yüksekliği ve anormal magnezyum düzeyinin kan kültüründe üreme olması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görüldü.

Tablo 4.15: Hastane Öncesine Dair Klinik Durum Verilerinin Kan Kültüründe Üreme ile İlişkisi

	Toplam n=77	Kan Kültüründe Üreme YOK n=65	Kan Kültüründe Üreme VAR n=12	p
Santral venöz kateter				
Yok	61 (%79,2)	52 (%85,2)	9 (%14,8)	0,476
Var	16 (%20,8)	13 (%81,2)	3 (%18,8)	
Aktif G-CSF kullanımı				
Yok	70 (%90,9)	60 (%85,7)	10 (%14,3)	0,298
Var	7 (%9,1)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	
KT sonrası oral AB kullanımı				
Yok	52 (%67,5)	48 (%92,3)	4 (%7,7)	0,009*
Var	25 (%32,5)	17 (%68)	8 (%32)	
Malignensi türü				
Solid	45 (%58,4)	38 (%84,4)	7 (%15,6)	0,617
Hematolojik	32 (%41,6)	27 (%84,4)	5 (%15,6)	
Uzak metastaz				
Yok	48 (%62,3)	39 (%81,2)	9 (%18,8)	0,259
Var	29 (%37,7)	26 (%89,7)	3 (%10,3)	
Ek komorbidite				
Yok	31 (%40,3)	26 (%83,9)	5 (%16,1)	0,578
Var	46 (%59,7)	39 (%84,8)	7 (%15,2)	
Son 1 ay içinde hospitalizasyon				
Yok	65 (%84,4)	55 (%84,6)	10 (%15,4)	0,598
Var	12 (%15,6)	10 (%83,3)	2 (%16,7)	
Rutin antikoagülan kullanımı				
Yok	69 (%89,6)	57 (%82,6)	12 (%17,4)	0,24
Var	8 (%10,4)	8 (%100)	0 (%0)	
Rutin steroid kullanımı				
Yok	65 (%84,4)	55 (%84,6)	10 (%15,4)	0,598
Var	12 (%15,6)	10 (%83,3)	2 (%16,7)	
Aktif KOAH				
Yok	72 (%93,5)	61 (%84,7)	11 (%15,3)	0,582
Var	5 (%6,5)	4 (%80)	1 (%20)	
Semptomların ciddiyeti				
Hafif	38 (%49,4)	37 (%97,4)	1 (%2,6)	0,002*
Orta ya da ciddi	39 (%50,6)	28 (%71,8)	11 (%28,2)	
Dehidratasyon				
Yok	61 (%79,2)	55 (%90,2)	6 (%9,8)	0,014*
Var	16 (%20,8)	10 (%62,5)	6 (%37,5)	
ECOG skoru				
<2	43 (%55,8)	42 (%97,7)	1 (%2,3)	<0,001*
≥2	34 (%44,2)	23 (%67,6)	11 (%32,4)	
Mukozit				
Yok	72 (%93,5)	62 (%86,1)	10 (%13,9)	0,171
Var	5 (%6,5)	3 (%60)	2 (%40)	
Oral alım durumu				
Normal	68 (%88,3)	58 (%85,3)	10 (%14,7)	0,426
Bozulmuş	9 (%11,7)	7 (%77,8)	2 (%22,2)	

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.16: Laboratuvar ve Radyolojik Verilerin Kan Kültüründe Üreme ile İlişkisi

Laboratuvar Sonucu	Toplam n=77	Kan Kültüründe Üreme YOK n=65	Kan Kültüründe Üreme VAR n=12	p
Kan Şekeri				
Normal	28 (%36,4)	27 (%96,4)	1 (%3,6)	0,025*
Yüksek	49 (%63,6)	38 (%77,6)	11 (%22,4)	
Kreatinin				
Normal	61 (%79,2)	53 (%86,9)	8 (%13,1)	0,212
Yüksek	16 (%20,8)	12 (%75)	4 (%25)	
Sodyum				
Düşük	58 (%75,3)	47 (%81)	11 (%19)	0,142
Normal	19 (%24,7)	18 (%94,7)	1 (%5,3)	
Potasyum				
Düşük	8 (%10,4)	6 (%75)	2 (%25)	0,628
Normal	67 (%87)	57 (%85,1)	10 (%14,9)	
Yüksek	2 (%2,6)	2 (%100)	0 (%0)	
Klor				
Normal	26 (%33,8)	23 (%88,5)	3 (%11,5)	0,366
Anormal	51 (%66,2)	42 (%82,4)	9 (%17,6)	
Fosfor				
Düşük	21 (%27,3)	17 (%81)	4 (%19)	0,805
Normal	46 (%59,7)	39 (%84,8)	7 (%15,2)	
Yüksek	10 (%13)	9 (%90)	1 (%10)	
Magnezyum				
Düşük	40 (%51,9)	32 (%80)	8 (%20)	0,001*
Normal	35 (%45,5)	33 (%94,3)	2 (%5,7)	
Yüksek	2 (%2,6)	0 (%0)	2 (%100)	
Albümin				
Normal	31 (%40,3)	29 (%93,5)	2 (%6,5)	0,064
Düşük	46 (%59,7)	36 (%78,3)	10 (%21,7)	
Total Protein				
Normal	26 (%33,8)	25 (%96,2)	1 (%3,8)	0,038*
Düşük	51 (%66,2)	40 (%78,4)	11 (%21,6)	
Total Bilirubin				
Normal	47 (%61)	42 (%89,4)	5 (%10,6)	0,121
Yüksek	30 (%39)	23 (%76,7)	7 (%23,3)	
AST				
Normal	69 (%89,6)	60 (%87)	9 (%13)	0,104
Yüksek	8 (%10,4)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
GGT				
Normal	40 (%51,9)	35 (%87,5)	5 (%12,5)	0,438
Yüksek	37 (%48,1)	30 (%81,1)	7 (%18,9)	
ALP				
Normal	59 (%76,6)	49 (%83,1)	10 (%16,9)	0,429
Yüksek	18 (%23,4)	16 (%88,9)	2 (%11,1)	
ALT				
Normal	62 (%80,5)	54 (%87,1)	8 (%12,9)	0,175
Yüksek	15 (%19,5)	11 (%73,3)	4 (%26,7)	
INR				
Normal	17 (%22,1)	17 (%100)	0 (%0)	0,038*
Yüksek	60 (%77,9)	48 (%80)	12 (%20)	

Troponin					
Normal	50 (%64,9)	44 (%88)	6 (%12)	0,196	
Yüksek	27 (%35,1)	21 (%77,8)	6 (%22,2)		
CRP					
<145 mg/L	41 (%53,2)	38 (%92,7)	3 (%7,3)	0,033*	
≥145 mg/L	36 (%46,8)	27 (%75)	9 (%25)		
Prokalsitonin					
<0,5 ng/ml	47 (%61)	41 (%95,3)	2 (%4,7)	0,003*	
≥0,5 ng/ml	30 (%39)	24 (%70,6)	10 (%29,4)		
Lökosit sayısı					
≥500 x10⁹/L	58 (%75,3)	53 (%91,4)	5 (%8,6)	0,007*	
<500 x10⁹/L	19 (%24,7)	12 (%63,2)	7 (%36,8)		
Trombosit					
Normal	27 (%35,1)	26 (%96,3)	1 (%3,7)	0,031*	
Düşük	50 (%64,9)	39 (%78)	11 (%22)		
Hemoglobin					
Normal	19 (%24,7)	17 (%89,5)	2 (%10,5)	0,385	
Düşük	58 (%75,3)	48 (%82,8)	10 (%17,2)		
Nötropeni derecesi					
Nötropeni	17 (%22)	15 (%88,2)	2 (%11,8)	0,015*	
Mutlak nötropeni	30 (%39)	29 (%96,7)	1 (%3,3)		
Derin nötropeni	30 (%39)	21 (%70)	9 (%30)		
Lenfosit					
Normal	2 (%2,6)	2 (%100)	0 (%0)	0,711	
Düşük	75 (%97,4)	63 (%84)	12 (%16)		
Monosit sayısı					
≥200 x10⁹/L	27 (%35,1)	25 (%92,6)	2 (%7,4)	0,129	
<200 x10⁹/L	50 (%64,9)	40 (%80)	10 (%20)		
pH					
Normal	41 (%53,2)	37 (%90,2)	4 (%9,8)	0,086	
Düşük	4 (%5,2)	2 (%50)	2 (%50)		
Yüksek	32 (%41,6)	26 (%81,3)	6 (%18,8)		
Yeni gelişimli oksijen ihtiyacı					
Yok	66 (%85,7)	58 (%87,9)	8 (%12,1)	0,063	
Var	11 (%14,3)	7 (%63,6)	4 (%36,4)		
Laktat					
≤2 mmol/L	60 (%77,9)	52 (%86,7)	8 (%13,3)	0,251	
>2 mmol/L	17 (%22,1)	13 (%76,5)	4 (%23,5)		
Baz açığı					
>-3 mmol/L	51 (%66,2)	46 (%90,2)	5 (%9,8)	0,055	
≤-3 mmol/L	26 (%33,8)	19 (%73,1)	7 (%26,9)		
HCO ₃					
Normal	48 (%62,3)	43 (%89,6)	5 (%10,4)	0,072	
Düşük	24 (%31,2)	17 (%70,8)	7 (%29,2)		
Yüksek	5 (%6,5)	5 (%100)	0 (%0)		
Enfekte TİT					
Yok	69 (%89,6)	58 (%84,1)	11 (%15,9)	0,637	
Var	8 (%10,4)	7 (%87,5)	1 (%12,5)		
PAAG de infiltrasyon					
Yok	52 (%67,5)	46 (%88,5)	6 (%11,5)	0,141	
Var	25 (%32,5)	19 (%76)	6 (%24)		

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Albumin seviyeleri normal olan 2 (%6,5) hastada, düşük olan 10 (%21,7) hastada ($p=0,064$); total protein düzeyi normal olan 1 (%3,8) hastada ve düşük olan 11 (%21,6) hastada (**$p=0,038$**) kan kültüründe üreme izlendi. Hastaların total bilirubin seviyelerine göre; normal olan 5 (%10,6) hastada ve yüksek olan 7 (%23,3) hastada kan kültüründe üreme gözlemlendi ($p=0,121$). Hastalardan: AST yüksekliği olan 3 (%37,5) hastada, AST düzeyi normal olan 9 (%13) hastada ($p=0,104$); GGT yüksekliği olan 7 (%18,9) hastada, GGT düzeyi normal olan 5 (%12,5) hastada ($p=0,438$); ALP yüksekliği olan 2 (%11,1) hastada, ALP düzeyi normal olan 10 (%16,9) hastada ($p=0,429$); ALT yüksekliği olan 4 (%26,7) hastada, ALT düzeyi normal olan 8 (%12,9) hastada ($p=0,175$) kan kültüründe üreme oldu. INR değeri normal olan hastalarda kan kültüründe üreme olmazken, INR değeri yüksek olan 12 (%20) hastada kan kültüründe üreme oldu (**$p=0,038$**). Yüksek duyarlılıklı troponin seviyelerinde yükseklik olan hastaların 6 (%22,2) sında, troponin seviyesi normal olan hastaların 6 (%12) sında kan kültüründe üreme oldu ($p=0,196$). Hastaların; total protein ve INR düzeyleri ile kan kültüründe üreme olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

Enfektif parametrelere bakıldığında; CRP düzeyi 145 mg/L ve üzeri olan 9 (%25) hastada ve CRP düzeyi 145 mg/L nin altı olan 3 (%7,3) hastada kan kültüründe üreme görüldü (**$p=0,033$**). Prokalsitonin seviyesi 0,5 ng/ml ve üzeri olan hastaların 10 (%29,4) unda ve prokalsitonin seviyesi 0,5 ng/ml nin altında olan hastaların 2 (%4,7) sinde kan kültüründe üreme oldu (**$p=0,003$**). CRP düzeyi ve prokalsitonin seviyesi ile kan kültüründe üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Tam kan sayımı verilerine göre: lökosit sayısı $500 \times 10^9/L$ nin altında olan hastaların 7 (%36,8) sinde ve lökosit sayısı $500 \times 10^9/L$ ve üzerinde olan hastaların 5 (%8,6) inde (**$p=0,007$**); derin nötropenik olan hastaların 9 (%30) unda, mutlak nötropenik olan hastaların 1 (%3,3) inde ve derin ya da mutlak olmayan nötropenik hastaların 2 (%11,8) sinde (**$p=0,015$**); lenfosit düzeyi düşük olan hastaların 12 (%16) sinde ($p=0,711$) (lenfosit düzeyi normal olup da kan kültüründe üreme olan hasta olmamıştır.); monosit sayısı $200 \times 10^9/L$ nin altı olan hastaların 10 (%20) unda ve

monosit sayısı $200 \times 10^9/L$ ve üzeri olan hastaların 2 (%7,4) sinde ($p=0,129$) kan kültüründe üreme saptandı. Trombosit düzeyi normal olan 1 (%3,7) hastada ve trombosit düzeyi düşük olan 11 (%22) hastada kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,031$). Hemoglobin seviyesi düşük olan hastaların 10 (%17,2) unda ve hemoglobin seviyesi normal olan hastaların 2 (%10,5) sinde kan kültüründe üreme gözlemlendi ($p=0,385$). Lökosit sayısının $500 \times 10^9/L$ nin altında olmasının, nötropeninin derinleşmesinin ve trombosit düzeyinin düşük olmasının kan kültüründe üreme ile ilgili olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Yeni gelişimli oksijen ihtiyacı olan 4 (%36,4) hastada ve olmayan 8 (%12,1) hastada ($p=0,063$); baz açığı -3 mmol/L ve altı olan 7 (%26,9) hastada ve baz açığı -3 mmol/L nin üzeri olan 5 (%9,8) hastada ($p=0,055$); bikarbonat düzeyi normal olan 5 (%10,4) hastada, düşük olan 7 (%29,2) hastada ($p=0,072$) kan kültüründe üreme izlendi. Serum laktat düzeyi 2 mmol/L nin üzeri olan 4 (%23,5) hastada ve serum laktat düzeyi 2 mmol/L ve altı olan 8 (%13,3) hastada kan kültüründe üreme saptandı ($p=0,146$). pH düzeyi normal olan hastaların 4 (%9,8) ünde, düşük olan hastaların 2 (%50) sinde ve yüksek olan hastaların 6 (%18,8) sında kan kültüründe üreme gerçekleşti ($p=0,086$). Kan gazı parametrelerinde kan kültüründe üreme açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Alınan TİT sonucunda, enfeksiyon bulgusu saptanan 1 (%12,5) hastada ve enfeksiyon bulgusu olmayan 11 (%15,9) hastada kan kültüründe üreme izlendi ($p=0,637$). Posteroanterior akciğer grafisinde yeni gelişimli infiltrasyon saptanan hastaların 6 (%24) sında ve yeni gelişimli infiltrasyon saptanmayan hastaların 6 (%11,5) sında kan kültüründe üreme gerçekleşti ($p=0,141$). Kan kültüründe üreme ile enfekte TİT ve PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 4.17 de çalışmaya dahil edilen hastaların; risk skorlamaları ile kötü sonlanım arasındaki ilişkinin verileri verilmiştir.

Tablo 4.17: Risk Skorlamalarının Kan Kültüründe Üreme ile İlişkisi

Risk Skorları	Toplam n=77	Kan Kültüründe	Kan Kültüründe	p
		Üreme YOK n=65	Üreme VAR n=12	
MASCC skoru				
Düşük risk	57 (%74)	53 (%93)	4 (%7)	0,001*
Yüksek risk	20 (%26)	12 (%60)	8 (%40)	
CISNE skoru				
Düşük risk	42 (%54,5)	41 (%97,6)	1 (%2,4)	<0,001*
Yüksek risk	35 (%45,5)	24 (%68,6)	11 (%31,4)	
ShinAhn skoru				
Düşük risk	37 (%48,1)	36 (%97,3)	1 (%2,7)	0,006
Orta risk	19 (%24,7)	15 (%78,9)	4 (%21,1)	
Yüksek risk	21 (%27,3)	14 (%66,7)	7 (%33,3)	

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kan kültüründe üreme ve risk skorlamalarının gruplarının ilişkisine bakıldığında; MASCC skoru yüksek olan 8 (%40) hastada ve MASCC skoru düşük olan 4 (%7) hastada kan kültüründe üreme izlendi (**p=0,001**). CISNE skoru düşük olan hastalardan 1 (%2,4) inde ve CISNE skoru yüksek olan hastalardan 11 (%31,4) inde kan kültüründe üreme gözlemlendi (**p<0,001**). ShinAhn skoruna göre düşük risk olan 1 (%2,7) hastada, orta risk olan 4 (%21,1) hastada ve yüksek olan 7 (%33,3) hastada kan kültüründe üreme gerçekleşti (**p=0,006**). Her üç skorlama sisteminde de kan kültüründe üreme açısından risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

4.6. Yeni Prognostik Modellerin Oluşturulması

Elde edilen verilerden **Modifiye CISNE-Komplikasyon (MCISNE-C)** ve **Modifiye CISNE-Bakteriyemi (MCISNE-B)** modelleri oluşturuldu.

Kötü sonlanım için, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenler modelde denendi. Modelde denenen değişkenlerin verileri Tablo 4.18 de verilmiştir.

Tablo 4.18: Kötü Sonlanım için Değişkenlerin Çoklu Regresyon Analizi

Değişkenler	Toplam n=77	Kötü Sonlanım Olmayan n=52	Kötü Sonlanım Olan n=25	p
Yaş≥60	42 (%54,5)	29 (%69)	13 (%31)	0,472
Erkek Cinsiyet	49 (%63,6)	34 (%69,4)	15 (%30,6)	0,646
Öksürük Balgam Varlığı	22 (%28,6)	11 (%50)	11 (%50)	0,038*
Nabız ≥ 100/dk	33 (%42,9)	15 (%45,5)	18 (%54,5)	<0,001*
Hipotansiyon	14 (%18,2)	4 (%28,6)	10 (%71,4)	0,001*
Kapiller geri dolum ≥ 3 sn	17 (%22,1)	3 (%17,6)	14 (%82,4)	<0,001*
Son 1 ay içinde hospitalizasyon	12 (%15,6)	4 (%33,3)	8 (%66,7)	<0,001*
Rutin steroid kullanımı	12 (%15,6)	5 (%41,7)	7 (%58,3)	0,043*
Düşük sodyum düzeyi Eşik değer: 136 mmol/L	19 (%24,7)	17 (%89,5)	2 (%10,5)	0,019*
Düşük albümin düzeyi Eşik değer: 35 g/L	46 (%59,7)	23 (%50)	23 (%50)	<0,001*
CRP ≥145 mg/L	36 (%46,8)	16 (%44,4)	20 (%55,6)	<0,001*
Prokalsitonin ≥0,5 ng/ml	30 (%39)	10 (%33,3)	20 (%66,7)	<0,001*
Lökosit < 500 x10⁹/L	19 (%24,7)	6 (%31,6)	13 (%68,4)	<0,001*
Baz açığı < -3 mmol/L**	26 (%33,8)	10 (%38,5)	16 (%61,5)	<0,001*
PAAG de yeni infiltrasyon**	25 (%32,5)	6 (%24)	19 (%76)	<0,001*
MASCC ≤ 21	20 (%26)	4 (%20)	16 (%80)	<0,001*
CISNE ≥ 3**	35 (%45,5)	11 (%31,4)	24 (%68,6)	<0,001*

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **: Modelde kullanılan değişkenler

Çoklu regresyon analizinde; baz açığı değerinin -3 mmol/L ve altında olması, PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon olması ve CISNE skorunun ≥ 3 olması kötü sonlanımı öngörmeye bağımsız değişkenler olarak bulundu. Çoklu regresyon analizi kullanılarak kötü sonlanımı öngörmek için oluşturulan MCISNE-C modelinde; baz açığı değerinin -3 mmol ve altında, PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon olması ve CISNE skorunun ≥ 3 olması yer aldı. Modelin son halinin istatistiki değerleri Tablo 4.19 da verilmiştir.

Tablo 4.19: Kötü Sonlanım için Yeni Prognostik Modelin İstatistiki Değerleri

Değişkenler	B değeri	Standart Hata	p değeri	Exp (B)	Güven Aralığı (Exp B)
Baz açığı ≤ 3 mmol/L	3,501	1,289	0,007	32,1	2,6-414,5
PAAG de infiltrasyon	3,354	1,081	0,002	28,6	3,4-238,3
CISNE ≥ 3	4,982	1,514	0,001	145,8	7,5-2836,9
Sabit değer	-6,784	1,768	<0,001	0,001	

Yeni prognostik modele göre; hasta için üç değişken de yoksa kötü sonlanım ihtimali %0,1, sadece baz açığı ≤ -3 mmol/L ise kötü sonlanım ihtimali %3, sadece PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon varsa kötü sonlanım ihtimali %3, sadece CISNE skoru ≥ 3 ise %14 kötü sonlanım ihtimali olduğu görüldü. Baz açığı ≤ -3 mmol/L ve PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon varsa kötü sonlanım ihtimali %51, baz açığı ≤ -3 mmol/L ve CISNE skoru ≥ 3 ise kötü sonlanım ihtimali %84, PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon varsa ve CISNE ≥ 3 ise kötü sonlanım ihtimali %82 hesaplandı. Hastada her üç değişken de varsa kötü sonlanım ihtimali %99,4 hesaplandı. Bu modele göre hastanın kötü sonlanım ihtimali %50 nin üzerinde ise kötü sonlanım olacağı, %50 nin altında ise kötü sonlanım olmayacağı görüldü (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Yeni Modele Göre Kötü Sonlanım

	Puan
Baz açığı ≤ -3 mmol/L	1
PAAG de yeni infiltrasyon	1
CISNE ≥ 3	1
<2 puan: kötü sonlanım olmayacak, ≥ 2 puan: kötü sonlanım olacak	

Bakteriyemi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenler modelde denendi. Modelde denenen değişkenlerin verileri Tablo 4.21 de verilmiştir.

Tablo 4.21: Kan Kültüründe Üreme için Değişkenlerin Çoklu Regresyon Analizi

Değişkenler	Toplam n=77	Kan Kültüründe Üreme Olmayan n=65	Kan Kültüründe Üreme Olan n=12	p
Yaş≥60	42 (%54,5)	36 (%85,7)	6 (%14,3)	0,486*
Erkek Cinsiyet	49 (%63,6)	40 (%81,6)	9 (%18,4)	0,292*
Hipotansiyon	14 (%18,2)	9 (%64,3)	5 (%35,7)	0,036*
Kapiller geri dolum ≥ 3 sn	17 (%22,1)	11 (%64,7)	6 (%35,3)	0,02*
Antibiyotik kullanımı	25 (%32,5)	17 (%68)	8 (%32)	0,009*
Yüksek kan şekeri ¹	49 (%63,6)	38 (%77,6)	11 (%22,4)	0,025*
CRP ≥145 mg/L	36 (%46,8)	27 (%75)	9 (%25)	0,033*
Prokalsitonin ≥0,5 ng/ml	30 (%39)	24 (%70,6)	10 (%29,4)	0,003*
Lökosit < 500 x10 ⁹ /L	19 (%24,7)	12 (%63,2)	7 (%36,8)	0,007*
Trombosit düşüklüğü ²	50 (%64,9)	39 (%78)	11 (%22)	0,031*
MASCC ≤ 21	20 (%26)	12 (%60)	8 (%40)	0,001*
CISNE ≥ 3	35 (%45,5)	24 (%68,6)	11 (%31,4)	<0,001*

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. 1: Eşik değer: 121 mg/dL, diyabet veya steroid kullanan hastalarda 250 mg/dL, 2: eşik değer: 150 x 10⁹/L

Çoklu regresyon analizinde; KT sonrası oral antibiyoterapi kullanımı olması, prokalsitonin değerinin 0,5 ng/ml ve üzeri olması ve CISNE skorunun ≥3 olması kan kültüründe üreme için bağımsız değişken olarak bulundu. Çoklu regresyon analizi kullanılarak kan kültüründe üremeyi öngörmek için oluşturulan MCISNE-B modelinde; KT sonrası oral antibiyoterapi kullanımı olması, prokalsitonin değerinin 0,5 ng/ml ve üzeri olması ve CISNE skorunun ≥3 olması yer aldı. Modelin son halinin istatistiki değerleri Tablo 4.22 de verilmiştir.

Tablo 4.22: Kan Kültüründe Üreme için Yeni Prognostik Modelin İstatistik Değerleri

Değişkenler	B değeri	Standart Hata	p değeri	Exp (B)	Güven Aralığı(Exp B)
KT sonrası Ab Kullanımı	2,174	0,847	0,01	8,8	1,7-46,3
Prokalsitonin $\geq 0,5$ ng/ml	2,013	0,976	0,039	7,5	1,1-50,7
CISNE ≥ 3	2,463	1,154	0,033	11,7	1,2-112,6
Sabit değer	-5,724	1,490	<0,001		

Yeni modele göre; hasta için hiçbir değişken yoksa kan kültüründe üreme olma ihtimali %0,3, sadece KT sonrası antibiyoterapi kullanımı varsa kan kültüründe üreme olma ihtimali %2,7, sadece prokalsitonin $\geq 0,5$ ng/ml ise kan kültüründe üreme olma ihtimali %2,4 ve sadece CISNE skoru ≥ 3 ise kan kültüründe üreme olma ihtimali %3,7 bulundu. Aynı şekilde; hastanın KT sonrası antibiyoterapi kullanımı varsa ve prokalsitonin $\geq 0,5$ ng/ml ise kan kültüründe üreme olma ihtimali %17,7, KT sonrası antibiyoterapi kullanımı varsa ve CISNE skoru ≥ 3 ise kan kültüründe üreme olma ihtimali %25,2 bulundur. Hastanın prokalsitonin $\geq 0,5$ ng/ml ve CISNE skoru ≥ 3 ise kan kültüründe üreme olma ihtimali %22,3 iken bütün değişkenlerin de olduğu hastada kan kültüründe üreme olma ihtimali %71,6 bulundu. Bu modele göre ihtimal %50 nin altında olduğunda kan kültüründe üreme olmayacağı ve %50 nin üzerinde olduğunda kan kültüründe üreme olacağı öngörüldü(Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Yeni Modele Göre Kan Kültüründe Üreme

	Puan
KT sonrası Ab Kullanımı	1
Prokalsitonin $\geq 0,5$ ng/ml	1
CISNE ≥ 3	1
<3 puan: kan kültüründe üreme beklenmez, 3 puan: kan kültüründe üreme beklenir.	

4.7. Yeni Prognostik Model ve Risk Skorlamalarının Tanısal Gücünün Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki MASCC, CISNE ve yeni prognostik modelin duyarlılık, özgüllük, negatif öngörü değeri, doğruluk değeri, pozitif ve negatif olasılık oranları hesaplandı. Değerler Tablo 4.21 de verilmiştir.

Tablo 4.24: Skorlama Sistemlerinin Diagnostik Güçleri

	Duyarlılık	Özgüllük	NPV ¹	Doğruluk	PLR ²	NLR ³
MASCC	%64	%92	%84	%83	8,32	0,39
CISNE	%96	%79	%98	%84	4,53	0,051
MCISNE-C ⁴	%92	%94	%96	%94	15,95	0,085
MCISNE-B ^{5*}	%50	%97	%91	%90	16,25	0,516

1: Negatif Öngörü Değeri, 2: Pozitif Olasılık Oranı, 3: Negatif Olasılık Oranı, 4: modifiye CISNE-Komplikasyon, 5: modifiye CISNE-Bakteriyemi * kan kültüründe üreme öngörüsü için kullanılmıştır.

Çalışmamızda MASCC skorunun; duyarlılığı %64 (%95 CI 0,45-0,80), özgüllüğü %92 (%95 CI 0,82-0,97), negatif öngörü değeri %84 (%95 CI 0,73-0,92), doğruluk değeri %83, pozitif ve negatif olabilirlik oranı sırasıyla 8,32 ve 0,39 bulundu.

Hastaların CISNE skorunun; duyarlılığı %96 (%95 CI 0,80-0,99), özgüllüğü %79 (%95 CI 0,66-0,88), negatif öngörü değeri %98 (%95 CI 0,88-1), doğruluk değeri %84, pozitif ve negatif olabilirlik oranı sırasıyla 4,53 ve 0,051 bulundu.

Oluşturulan yeni prognostik modelin; duyarlılığı %92 (%95 CI 0,75-0,97), özgüllüğü %94 (%95 CI 0,84-0,98), negatif öngörü değeri %96 (%95 CI 0,87-0,99), doğruluk değeri %94, pozitif ve negatif olabilirlik oranı sırasıyla 15,95 ve 0,085 bulundu.

Skorlama sistemleri için hesaplanan duyarlılık ve özgüllük değerlerinin arasındaki fark incelendi. Buna göre MASCC ve CISNE arasında hem duyarlılık hem de özgüllük arasında anlamlı fark bulundu(sırasıyla **p=0,013**, **p=0,023**, **p total<0,001**). MASCC ve yeni model arasında duyarlılık ve özgüllük arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(sırasıyla p=0,07, p=1, p total=0,1). CISNE ve yeni model

karşılaştırıldığında duyarlılıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak özgüllükler arasında anlamlı fark görüldü(sırasıyla $p=1$, $p=0,013$, $p_{total}=0,015$). Değerler Tablo 4.22 de verildi.

Tablo 4.25: Risk Skorlamalarının Duyarlılık ve Özgüllük P Değerleri

	P		
	Duyarlılık	Özgüllük	Toplam
<i>MASCC vs CISNE</i>	0,013*	0,023*	<0,001*
<i>MASCC vs MCISNE-C</i>	0,07	1	0,1
<i>CISNE vs MCISNE-C</i>	1	0,013*	0,015*

*: p değeri 0,05 in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kan kültüründe üreme olup olmayacağını belirlemek amacıyla oluşturulan MCISNE-B modelinin; duyarlılığı %50 (%95 CI 0,25-0,75), özgüllüğü %97 (%95 CI 0,90-0,99), negatif öngörü değeri %91 (%95 CI 0,82-0,96), doğruluk değeri %90, pozitif ve negatif olabilirlik oranı sırasıyla 16,25 ve 0,516 bulundu. AUC ise 0,735 olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda; çoklu kemoterapi protokolleri ve yüksek doz ilaç kullanımı hematolojik ya da solid organ malignitesi olan hastaların hayatta kalım şansını artırmıştır. Ancak bu durum, nötropeni ve immünsüpresyon gibi ciddi yan etkilere ve bu yüzden ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Febril nötropeni hastalarının klinik gidişatları çeşitlilik göstermektedir. Son araştırmalardaki en önemli konulardan biri, bu hastaların prognozlarını öngörebilmektir (1). Hastaların düşük riskli olup olmadığını bulmak için oluşturulan MASCC skorunun duyarlılığı %71 ve özgüllüğü %68 iken (3), kötü sonlanımları öngörebilmek için oluşturulan CISNE skorunun duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %78 dir (4). Yüksek riskli ve kırılğan febril nötropeni hasta grubu için, kötü sonlanımlarını öngörmek amacıyla daha keskin ve daha kesin bir skorlama sistemine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda; febril nötropeni hastalarında kötü sonlanımları öngörebilecek faktörlerin araştırılmasını, mevcut risk skorlama sistemlerinin öngörü gücünü artıracak parametreler ile risk skorlamalarını birleştirerek daha güvenli yeni bir model oluşturmayı ve erişkin febril nötropeni hastalarında bakteriyemiye öngörebilecek bir skorlama sistemi oluşturmayı amaçladık.

Çalışmamızda hasta yaşının 60 ve üzerinde olması ve kötü sonlanım arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kadın ya da erkek cinsiyet arasında kötü sonlanım açısından anlamlı fark saptanmadı. Günalp ve arkadaşları 200 febril nötropeni atağı üzerinde yaptıkları çalışmada 65 yaş üstü hastalarda kötü sonlanımın daha çok olduğunu ancak cinsiyetler arasında kötü sonlanım açısından bir fark olmadığını göstermiştir. Ancak bu değişkenler bağımsız değişken olarak bulunmamıştır (1). Uys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da düşük ya da yüksek risk hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (48). Diğer bir çalışmasında da Uys ve arkadaşları; risk grupları arasında yaş ve cinsiyetler arasında fark bulmamıştır (49). Lynn ve arkadaşlarının çalışmasında da ciddi komplikasyon açısından yaş ve cinsiyet grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (50). Ahn ve arkadaşları 346 hastanın 396 febril nötropeni atağı üzerinde çalışma yapmışlar ve kötü sonlanım

açısından ileri yaş ve erkek cinsiyet olmanın belirtmişlerdir (51). Moon ve arkadaşları çalışmalarında kötü sonlanım açısından yaş için bir fark bulmamış ancak erkek cinsiyette kötü sonlanımın daha çok görüldüğünü bildirmiştir (52). Görüldüğü üzere literatürde yaş ve cinsiyetin kötü sonlanımla ilişkisi net değildir. Ancak; genel olarak ileri yaş hastaların her durumda olduğu gibi daha yüksek risk altında olduğu söylenebilir. Ancak cinsiyetin kötü sonlanımla ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Valide edilmiş skor sistemlerinde ise yaşın 60 ve üzerinde olması bir risk faktörüdür. Ancak yaygınlaşmış IV antibiyotik kullanımı, hasta eğitimi ve sağlık bakımının kalitesinin artması; yaş faktörünü kötü sonlanım parametrelerinden çıkaracak olabilir. Bu nedenle yeni çalışmalar gerekmektedir.

Başvuru şikayetlerine ve yapılan fizik muayeneye bakıldığında; boğaz ağrısı, karın ağrısı, ishal ve dizüri şikayetlerinin olup olmasının kötü sonlanımla ilişkili olmadığı görüldü. Ancak hastanın başvuru şikayetinde öksürük veya balgam varsa kötü sonlanımın anlamlı olarak arttığı görüldü. Fizik muayene bulgularından herhangi biri ile kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Yapılan çalışmalarda başvuru şikayeti ve fizik muayene bulguları ile kötü sonlanım ilişkisi görülmemiştir. Öksürük veya balgam şikayeti olan febril nütropeni hastalarında risk sınıflaması için daha dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki vital bulgularında; solunum sayısının ≥ 24 /dk olmasının, nabzın ≥ 100 /dk olmasının, hipotansiyon varlığının ve kapiller geri dolum zamanının ≥ 3 sn olmasının kötü sonlanımı öngörebileceği görüldü. Günalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; solunum hızının dakikada 24 ten fazla olması, nabzın dakikada 100 den fazla olması ve hipotansiyonun kötü sonlanım açısından anlamlı olduğu bulunmuş, ancak bunlar bağımsız değişken olarak bulunmamıştır (1). Uys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada solunum hızının dakikada 24 ve üzerinde olmasının risk grupları açısından anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0,073$). Ancak aynı çalışmada nabzın dakikada 120 ve üzeri olması ile risk grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (49). Lynn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise solunum hızı, nabzın > 100 /dk olması ($p=0,055$) ve hipotansiyon kötü sonlanım risk faktörü olarak bulunmamıştır (50). Ahn ve arkadaşları hipotansiyon ve solunum sayısının ≥ 24 /dk

olmasının kötü sonlanımla ilişkili olduğunu ancak dakikada 120 ve üzeri nabzın kötü sonlanımla ilişkili olmadığını savunmuşlardır (51). de Ponte ve Jacomo'nun çalışmasında kapiller geri dolum zamanının 3 saniye ve üzerinde olmasının kötü sonlanım ve antibiyotik eskalasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Çalışmamızdan elde edilen veriler literatür ile uyumlu olup, taşikardi, hipotansiyon, takipne ve kapiller geri dolumda uzama kötü sonlanımla ilişkilidir.

Hastanın hastane öncesi bilgilerine bakıldığında; son bir ay içinde hastanede yatmış olmasının ve rutin olarak steroid kullanımının kötü sonlanımı öngörebileceği görüldü. Ancak; santral venöz kateter varlığının, aktif G-CSF kullanımının, kemoterapi sonrası profilaktik antibiyoterapi kullanımının, solid ya da hematolojik malignitenin, uzak metastaz varlığının, ek komorbiditelerin, rutin antikoagülan kullanımının ve aktif KOAH varlığının kötü sonlanım ile istatistiksel olarak ilişkisi olmadığı görüldü. Günalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ek komorbiditesi olan ve olmayan hasta grupları arasında kötü sonlanım açısından anlamlı fark bulunmuştur (1). Uys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada risk grupları ve malignite kökeni arasında ve aktif G-CSF kullanımı açısından fark bulunmamıştır (48). Lynn ve arkadaşlarının çalışmasında da alta yatan malignite kökeni, ek komorbidite varlığı, aktif G-CSF kullanımı ve kemoterapi sonrası profilaktik antibiyoterapi kullanımı kötü sonlanım için risk faktörü olarak bulunmamıştır (50). Ahn ve arkadaşları alta yatan malignensi kökeninin kötü sonlanım için risk faktörü olabileceğini bulmuşlardır. Ancak kemoterapi sonrası profilaktik antibiyotik kullanımı ve aktif G-CSF kullanımı ile kötü sonlanım açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır (51). Carmona-Bayonas ve arkadaşlarının 1133 febril nötrojeni atağı üzerinde yaptıkları çalışmada CISNE skorunu oluşturmuş ve çalışmalarında aktif KOAH varlığının ve kardiyovasküler hastalıkların kötü sonlanımı öngöreceğini söylemiştir (4). Moon ve arkadaşlarına göre hematolojik malignitesi olan hastalarda kötü sonlanım ihtimali daha fazladır (52). Çalışmamızda literatürdeki gibi aktif G-CSF kullanımı ve kemoterapi sonrası antibiyotik kullanımının kötü sonlanımla ilişkisi bulunmamıştır. Ancak literatürde aktif KOAH varlığının kötü sonlanımla ilişkisi olduğu söylenmiştir. Çalışmamız, bu konuda literatürle ters düşmektedir. Çalışmadaki vaka sayısındaki azlıkla bu sonuç açıklanabilir.

Başvuru anında hastanın; semptomlarının orta ya da ciddi oluşunun, dehidratasyon varlığının, ECOG skorunun 2 ve üzerinde oluşunun, mukozit varlığının ve oral alımda bozulma olmasının kötü sonlanımı öngörebileceği ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Uys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ECOG skorunun 2 ve üzeri olmasının risk gruplarını belirlemede kullanılabileceği görülmüştür (48). Aynı şekilde Uys ve arkadaşları tarafından semptom ciddiyetinin ve ECOG skorunun risk grupları arasında anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur (49). Carmona-Bayonas ve arkadaşları çalışmalarında ECOG skorunun 2 ve üzerinde oluşunu ve mukozit varlığını kötü sonlanım ile ilişkilendirmiştir (4). Çalışmamız bu değişkenlerde literatürle aynı yönde sonuçlar elde etmiştir.

Hastaların biyokimya parametrelerinden; kan şekeri yüksekliğinin, kreatinin yüksekliğinin, potasyum-klor-fosfor-magnezyum değerlerinin, ALP ve ALT yüksekliğinin kötü sonlanımla istatistiksel olarak ilişkili olmadığı görüldü. Lynn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kreatinin değeri ve ALT değeri kötü sonlanım açısından risk faktörü olarak bulunmamıştır (50). Ancak Ahn ve arkadaşları yüksek ALT ve yüksek kreatinin değerlerinin kötü sonlanım ile ilişkili olabileceğini söylemiştir (51). Carmona-Bayonas ve arkadaşları kan şekerindeki yüksekliğin kötü sonlanımla ilişkili olduğunu bulmuştur (4). Literatürdeki birçok çalışma kreatinin konusunda çelişmektedir. Ancak kreatinin yüksekliğinin yeni başlangıçlı olup olmaması çalışmaların metotlarında dikkate alınmamıştır. Bu nedenle izole kreatinin yüksekliği yerine yeni başlangıçlı kreatinin yüksekliğinin ya da akut böbrek yetmezliği tanısının risk faktörü olup olmadığı araştırılmalıdır. Kan şekeri yüksekliğinde laboratuvar üst eşik değeri alınmış olup diyabetes mellitus hastalarında bazal kan şekeri seviyeleri yüksek olabilmektedir. Bu nedenle Carmona-Bayonas ve arkadaşlarının CISNE skorunda bahsettiği stresle tetiklenmiş ve diyabetik hastalar için daha yüksek hesaplanan kan şekeri düzeyleri daha makul görünmektedir.

Düşük sodyum düzeyi, düşük albümin ve düşük total protein değeri, yüksek total bilirubin düzeyi, yüksek AST ve GGT değeri, INR yüksekliği ve yüksek hs-Troponin değerlerinin kötü sonlanımı öngörebileceği bulundu. Günalp ve arkadaşları da düşük

total protein düzeylerinin kötü sonlanım için bağımsız belirteç olduğunu söylemiştir (1). Sütçüoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da düşük albümin düzeyinin 30 günlük mortalite üzerinde etkili olduğu görülmüştür (54). Ancak Lynn ve arkadaşlarının çalışmasında AST değeri ile kötü sonlanım arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır (50). Ahn ve arkadaşları da çalışmamızdaki gibi kötü sonlanım olan hastalar ile olmayan hastalar arasında anlamlı derecede AST değeri farkı bulmuşlardır (51). Park ve arkadaşlarının çalışmasında düşük albümin düzeyinin febril nütropeni için kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur (55). Çalışmamız literatürdeki çalışmalarla aynı yönde sonuçlanmıştır. Ancak çalışmamızın aksine literatürde yüksek troponin, bilirubin ve INR değerleri ile ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda; CRP düzeyinin ≥ 145 mg/L olmasının ve prokalsitonin düzeyinin $\geq 0,5$ ng/ml olmasının kötü sonlanımla ilişkili olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Günalp ve arkadaşları CRP eşik düzeyini 50 mg/L olarak aldıklarında, CRP değerini kötü sonlanım için bağımsız belirteç olarak bulmuştur (1). Uys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; risk grupları arasında başvuru CRP düzeyleri ve prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (48). Lynn ve arkadaşlarının çalışmasında ise CRP için eşik değeri 50 mg/L alınmış ancak kötü sonlanımla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (50). Ahn ve arkadaşları da kötü sonlanım olan hasta grubunda CRP değerininin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (51). Moon ve arkadaşları, CRP değerinin 100 mg/L nin üzerinde olmasını kötü sonlanımın bağımsız belirteci olarak bulmuştur (52). Park ve arkadaşlarının çalışmasında 20 mg/L ve üzerindeki CRP değerinin kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur (55). Guadiana-Romualdo ve arkadaşlarının çalışmasında da ciddi komplikasyon olan grup ile olmayan grubun prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (56). Çalışmamızdaki CRP ve prokalsitonin verileri literatürdeki verilerle örtüşmektedir. Ancak CRP değeri için evrensel geçerli olacak net bir eşik değer bulunmamıştır.

Çalışmamızda bakılan tam kan parametrelerinden; trombositopeni, anemi ve lenfopeninin kötü sonlanımla ilişkisi saptanmadı. Ancak; lökosit sayısının

< 500 x10⁹/L olmasının, nötropeni derecesinin derinleşmesinin ve monosit sayısının < 200 x10⁹/L olmasının kötü sonlanımı öngörebileceği görüldü. Günalp ve arkadaşları ise trombosit sayısının 50000/mm³ ten düşük olmasını bağımsız bir kötü sonlanım belirteci olarak bildirmiştir (1). Uys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da risk grupları arasında lökosit, nötrofil ve monosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmuştur (48). Lynn ve arkadaşlarının çalışmasında ise hemoglobin düzeyi, derin ya da mutlak nötropeni derecesi ve 50000/mm³ trombosit düzeyinin kötü sonlanımla anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (50). Ancak Moon ve arkadaşları trombosit sayısının 50000/mm³ olmasını kötü sonlanımının bağımsız belirteci olduğunu söylemiştir (52). Ahn ve arkadaşları kötü sonlanımı olan hastalarda ortalama; daha düşük hemoglobin, daha düşük trombosit sayısı bulmasına rağmen; mutlak nötrofil sayısında gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlardır (51). Carmona-Bayonas ve arkadaşları monosit sayısının 200 x10⁹/L nin altında olmasını kötü sonlanım ile ilişkilendirmiştir (4). Görüldüğü üzere tam kan sayımı parametreleri ile kötü sonlanım arasındaki ilişkide çelişkiler bulunmaktadır. Ancak çoğu literatürde çalışmamızla doğru orantılı olarak nötrofil, beyaz kan sayımı ve monosit kötü sonlanımla ilişkilidir.

Kan gazı parametrelerine göre; yeni gelişimli oksijen ihtiyacı olması, düşük HCO₃ düzeyi ve baz açığının ≤3 mmol/L olması kötü sonlanımla ilişkili bulundu. Ancak; pH ve laktat değeri kötü sonlanımla istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı. Ahn ve arkadaşları da hipoksinin kötü sonlanım ile ilişkili olduğunu belirtmiştir(51). Park ve arkadaşları da düşük HCO₃ seviyesinin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmiştir(55). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da laktat ve pH değerleri ve kötü sonlanım arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır (57). Çalışmamızdan elde edilen veriler ile literatür bilgileri aynı yöndedir.

Çalışmamızda, çekilen PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon saptanan hastalarda daha çok kötü sonlanım olduğu bulundu. Tam idrar tetkikinde enfeksiyon bulgusu olan hastalar ve olmayan hastalar arasında kötü sonlanım açısından anlamlı fark bulunmadı. Lynn ve arkadaşlarının çalışmasında da enfeksiyon odağı olarak pnömoni varlığı kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur (50). Moon ve arkadaşları da PAAG de infiltrasyon olmasını kötü sonlanımının bağımsız belirteci olarak bulmuştur;

ancak tam idrar tetkikinde enfeksiyon bulgusunun kötü sonlanım ile ilişkili olmadığını söylemiştir (52). Çalışmamızın verileri literatür ile örtüşmektedir.

Risk skorlamaları gruplarına bakıldığında; hem MASCC hem CISNE hem de ShinAhn ve arkadaşlarının önerdiği skorlamalarda yüksek risk olarak tanımlanan hastalarda daha çok kötü sonlanım olduğu görüldü. Günalp ve arkadaşları da MASCC skorunun 21 den düşük olmasını kötü sonlanımın bağımsız bir değişkeni olduğunu bulmuştur (1). Uys ve arkadaşlarının 80 febril nötropeni atağı üzerinde yaptığı çalışmada MASCC skorunun kötü sonlanımı öngörebileceği görüldü (49). Ahn ve arkadaşları da MASCC ve kötü sonlanımın ilişkili olduğunu söylemiştir (51). Ahn ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında ise kötü sonlanım olan ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde MASCC ve CISNE skorlarında fark bulunmuştur (58). Çalışmamızdan elde edilen veriler literatürle aynı yönde olup, risk skorları ve kötü sonlanım arasında ilişki bulunmaktadır.

77 hastanın tek febril nötropeni atağı üzerinde yapılan çalışmamızda; MASCC skorunun duyarlılığı %64, özgüllüğü %92 ve doğruluk oranı %83 olarak bulundu. CISNE skorunun duyarlılığı %96, özgüllüğü %79 ve doğruluk oranı %84 bulundu. Viana ve arkadaşlarının 53 febril nötropeni atağı üzerinde yaptıkları çalışmada ise MASCC skorunun duyarlılığı %87,9, özgüllüğü %85 ve doğruluk oranı %86,8 bulunmuştur (59). Sonuçlar bizim hasta grubumuzla benzer özellikler taşımaktadır. Ancak Uys ve arkadaşlarının 80 febril nötropeni atağı üzerinde yaptığı çalışmada MASCC skorunun düşük riski belirlemedeki duyarlılığı ve özgüllüğü %95 bulunmuştur (49). FINITE çalışmasında Carmona-Bayonas ve arkadaşları CISNE skorunu oluşturmuş ve kötü sonlanımı öngörmeye bu skorlama sisteminin duyarlılığını %77,7, özgüllüğünü %78,4 bulmuştur. Bu çalışmada MASCC skorunun kötü sonlanımı belirlemede duyarlılığı %34,8 ve özgüllüğü %86,9 olarak bulunmuştur (4). Paesmans'ın 756 hasta üzerindeki çalışmasında MASCC skorunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırayla %80 ve %71 olarak bulunmuştur (60). Moon ve arkadaşlarının CISNE validasyonu için yaptığı çalışmada CISNE skorunun duyarlılığı %22 ve özgüllüğü %91 bulunmuştur (61). Kern'in yaptığı çalışmada da MASCC skorunun duyarlılığı %71 ve özgüllüğü %68 olarak bulunmuştur (29). Innes

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MASCC skorunun duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %40 olarak bulunmuştur (62). Coyne ve arkadaşlarının 230 febril nötropeni hastası üzerinde yaptığı çalışmada yüksek riski belirleme açısından CISNE skorunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98,3 ve %30,4, MASCC skorunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %54,2 ve %83 olarak bulunmuştur (2). Zheng ve arkadaşlarının 26 çalışma üzerinde yaptıkları meta analiz raporunda ise ciddi komplikasyonlar için MASCC skorunun duyarlılığı % 32,9 ve özgüllüğü %89,5 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada CISNE skorunun duyarlılığı %78,9 ve özgüllüğü %64,9 olarak bulunmuştur (63). Görüldüğü üzere meta analizler veya hasta sayısı çok olan çalışmalardan anlaşılacağı gibi MASCC skoru düşük riskli hastaları belirlemede, CISNE skoru ise kötü sonlanımı öngörmeye daha iyi bir performansa sahiptir. Buna rağmen doğruluk oranları çok yüksek değildir. Çalışmamızda da MASCC skorunun düşük riskli hastaları daha iyi belirlediği ancak CISNE skorunun kötü sonlanımı daha iyi öngörebileceği bulunmuştur.

Çalışmamızda; MCISNE-C modelinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %94 ve doğruluk oranı %94 bulundu. Viana ve arkadaşlarının önerdiği “kompleks enfeksiyonla düzenlenmiş MASCC” modelinin düşük risk hastaları saptamada duyarlılığı %100, özgüllüğü %75 ve doğruluk oranı %90 bulunmuştur (59). Ahn ve arkadaşları çalışmalarında önerdikleri modelin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %78,5 ve %75 olarak bulmuştur (31). Oluşturduğumuz risk skoru modelinin tanı ve ekartasyon performansı literatürdeki diğer skorlama sistemlerinden daha iyi görünmektedir. Ancak çok merkezli ve daha çok hasta sayısına ulaşılan bir validasyona ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta yaşının 60 ve üzerinde olması ile bakteriyemi arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kadın ya da erkek cinsiyet arasında bakteriyemi açısından anlamlı fark saptanmadı. Kim ve arkadaşlarının 286 febril nötropeni atağı üzerinde yapmış olduğu çalışmada bakteriyemi ve cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmazken(p=0,07), bakteriyemik olan hastalarda ortalama yaş daha yüksek saptanmıştı (64). Ahn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bakteriyemik hastaların ortalama yaşını daha yüksek bulmuşken, cinsiyetler arasında anlamlı bir fark

bulmamışlardır (65). Jin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da yaş ya da cinsiyet grupları arasında bakteriyemi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (66). Horasan ve arkadaşları yaş veya cinsiyet farkının bakteriyemi için risk faktörü olmadığını söylemiştir (67). Ha ve arkadaşlarının 993 febril nütropeni atağı üzerinde yaptıkları çalışmada da bakteriyemik olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet farkı olmadığı söylenmiştir (68). Çalışmamızdan elde edilen veriler literatürle uyumlu bulunmuştur. Yaş faktörünü bakteriyemi ile ilgili bulunan çalışmalarda yaş grupları ayrılmamış, ortalama yaş hesaplanmıştır.

Başvuru şikayetlerine ve yapılan fizik muayeneye bakıldığında; boğaz ağrısı, öksürük/balgam, karın ağrısı, ishal ve dizüri şikayetlerinin olup olmamasının bakteriyemi ile ilişkili olmadığı görüldü. Fizik muayene bulgularından herhangi biri ile bakteriyemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürde bu değişkenlerle ilgili veri bulunamamıştır.

Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki vital bulgularında; hipotansiyon varlığının ve kapiller geri dolum zamanının ≥ 3 sn olmasının bakteriyemiye öngörebileceği görüldü. Ancak, solunum sayısının ≥ 24 /dk olmasının ve nabzın ≥ 100 /dk olmasının bakteriyemi ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı görüldü. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise bakteriyemik hastalarda solunum hızları ve nabızları daha yüksek bulunmuş ve bakteriyemik hastalarda daha sık olarak hipotansiyon görülmüştür (64). Ahn ve arkadaşları bakteriyemik hastalarda olmayanlara göre; daha sık olarak, dakikada 24 ve üzeri solunum bulmuşken, bakteriyemik hastalarda nabız ve hipotansiyon için anlamlı fark bulmamışlardır (65). Ha ve arkadaşlarının 993 febril nütropeni atağı üzerinde yaptıkları çalışmada da bakteriyemik olan ve olmayan hastalar arasında başvuruda hipotansiyon varlığı arasında anlamlı fark bulunmuştur (68). Hipotansiyon için çalışmamız literatür ile aynı yönde veriler elde etmiştir. Ancak literatürde bakteriyemik hastalarda nabzın daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ise nabız sayısal veri olarak değil kategorik veri olarak alınmıştır. Literatürle aradaki çelişki bundan kaynaklanmış olabilir.

Hastanın hastane öncesi bilgilerine bakıldığında; son bir ay içinde hastanede yatış olmasının, rutin olarak steroid kullanımının, santral venöz kateter varlığının, aktif G-CSF kullanımının, solid ya da hematolojik malignitenin, uzak metastaz varlığının, ek komorbiditelerin, rutin antikoagülan kullanımının ve aktif KOAH varlığının bakteriyemiye öngörme ile istatistiksel olarak ilişkisi olmadığı görüldü. Ancak kemoterapi sonrası profilaktik antibiyoterapi kullanımının bakteriyemiye öngörmede kullanılabileceği görüldü. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da, bizim çalışmamızdaki gibi, malignite kökenleri ve bakteriyemi arasında bir fark bulunmadı (64). Ahn ve arkadaşları kemoterapi sonrası oral antibiyoterapi kullanan hastalarda daha sık bakteriyemi saptamamışlardır (65). Ha ve arkadaşlarının 993 febril nötropeni atağı üzerinde yaptıkları çalışmada ise bakteriyemik olan ve olmayan hastalar arasında santral venöz kateter varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur (68).

Başvuru anında hastanın; semptomlarının orta ya da ciddi oluşunun, dehidratasyon varlığının, ECOG skorunun 2 ve üzerinde oluşunun bakteriyemi ile ilişkili olduğu görüldü. Mukozit ya da oral alımın bozulması ile bakteriyemi arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmadı. Ahn ve arkadaşları bakteriyemik olan hastalarda ECOG skorunun daha sıklıkla 2 ve üzerinde olduğunu bulmuşlardır (65). ECOG skorunda elde ettiğimiz veriler literatür ile örtüşmektedir. Ancak diğer veriler ile ilgili literatür verisine ulaşamadık.

Hastaların biyokimya parametrelerinden; kreatinin yüksekliğinin, sodyum-potasyum-klor-fosfor değerlerinin, düşük albümin değerinin, yüksek bilirubin değerinin, AST-GGT-ALP ve ALT yüksekliğinin ve hs Troponin yüksekliğinin bakteriyemi ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı görüldü. Ahn ve arkadaşları ise bakteriyemik olan ve olmayan hastalar arasında AST değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğunu söylerken, kreatinin ve ALT değerlerinin anlamlı olarak farklı olmadığını söylemiştir (65). Biyokimyasal parametreler ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda; CRP düzeyinin ≥ 145 mg/L olmasının ve prokalsitonin düzeyinin $\geq 0,5$ ng/ml olmasının bakteriyemi ile ilişkili olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Von Lilienfeld ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bakteriyemi olan ya da nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalar arasındaki CRP düzeylerinde istatistiksel olarak ($p=0,06$) anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak klinik olarak CRP ortalama değerlerinde bir fark görülmüştür. Aynı çalışmada, bakteriyemi olan febril nötropeni hastalarında prokalsitonin düzeyi daha yüksek bulunmuştur($p=0,003$). Bu çalışmada bakteriyemi için prokalsitonin düzeyi 0,62 ng/ml olarak bulunmuştur (11). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da prokalsitonin değerinin 0,5 ng/ml nin üzerinde olmasının bakteriyemi öngörebileceği bulunmuştur. Ancak, CRP düzeyi için cut-off değeri 100 mg/L alındığında, her ne kadar bakteriyemik olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunsada çoklu değişken analizinde anlamlı bir fark görülmemiştir (64). Diğer bir çalışmada Ahn ve arkadaşları; prokalsitonin değerinin $\geq 0,5$ ng/ml veya CRP değerinin ≥ 100 mg/L saptanan hastalarda daha sıklıkla bakteriyemi saptandığını belirtmiştir (65). Guadiana-Romualdo ve arkadaşlarının çalışmasında da bakteriyemi olan grup ile olmayan grubun prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (56). Çalışmamızdan elde edilen veriler ile literatürdeki veriler aynı doğrultudadır. Genel olarak prokalsitonin düzeyinin 0,5 ng/ml den yüksek oluşu bakteriyemi ile ilişkilidir. Ancak çalışmalarda CRP düzeyleri ile ilgili farklılıklar mevcuttur.

Çalışmamızda bakılan tam kan parametrelerinden; anemi, lenfopeninin ve monosit sayısının $< 200 \times 10^9/L$ olmasının bakteriyemi ile ilişkisi saptanmadı. Ancak; lökosit sayısının $< 500 \times 10^9/L$ olmasının, trombositopeninin ve nötropeni derecesinin derinleşmesinin bakteriyemi öngörebileceği görüldü. Ancak Ahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bakteriyemik olan ve olmayan hastalar arasında; MNS anlamlı olarak farklı değilken, trombosit anlamlı olarak farklı bulunmuştur (65). Trombositopeni literatürde de olduğu gibi bakteriyemi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak MNS ile ilgili verilerde; çalışmamızda nötropeni derecesine bakılmıştır. Bu nedenle kesin olarak literatürle karşılaştırılamamıştır.

Kan gazı parametrelerine göre; pH, yeni gelişimli oksijen ihtiyacı olması, laktat düzeyi, düşük HCO₃ düzeyi ve baz açığının ≤3 mmol/L olması bakteriyemi ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı. Ahn ve arkadaşları da bakteriyemik olan ve olmayan hastalarda oksijen satürasyonu farkı bulmamıştır (65). Çalışmamızdaki veriler literatürdeki veriler ile uyumludur.

Çalışmamızda; çekilen PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon saptanan hastalarda veya tam idrar tetkikinde enfeksiyon bulgusu olan hastalarda bakteriyemi için anlamlı fark bulunmadı. Literatürde bu değişkenler ile ilgili veriye ulaşamadık.

Risk skorlamaları gruplarına bakıldığında; hem MASCC hem CISNE hem de ShinAhn ve arkadaşlarının önerdiği skorlamalarda yüksek risk olarak tanımlanan hastalarda daha çok bakteriyemi olduğu görüldü. Horasan ve arkadaşları da çalışmalarında MASCC skorunun bakteriyemi için bağımsız bir değişken olduğunu söylemiştir (67). Literatürdeki veriler ile çalışmamızdaki veriler örtüşmektedir.

77 hastanın tek febril nötropeni atağı üzerinde yapılan çalışmamızda; bakteriyemi için oluşturduğumuz MCISNE-B modelinin duyarlılığı %50, özgüllüğü %97 ve doğruluk oranı %90 bulundu. MCISNE-B modeli için AUC ise 0,735 bulundu. Ha ve arkadaşlarının bakteriyemi için yaptığı çalışmadaki modelin ise AUC 0,785 olarak bulunmuştur (68). Modelimizin uygulanabilirliği ve değişken sayısının az olması bir avantaj olarak görünmektedir. Ahn ve arkadaşlarının çalışmasında ise MASCC skoruna prokalsitonin (eşik değer olarak 0,5 ng/ml) eklenmesinin bakteriyemi öngörüsünü artıracak savunulmuş ve MASCC skorunda düşük risk olarak gruplandırılan ancak bakteriyemik olan 19 hastanın 12(%63) sini doğrulukla bakteriyemik olarak tanımlamışlardır (69).

6. SONUÇLAR

Öksürük ve/veya balgam şikayeti, solunum sayısının 24/dk nın üzerinde oluşu, nabzın 100/dk nın üzerinde oluşu, hipotansiyon varlığı ve kapiller geri dolumda uzama kötü sonlanımla ilişkilidir.

Son bir ay içinde hospitalizasyon, rutin steroid kullanımı, ciddi semptom varlığı, dehidratasyon, mukozit, oral alım bozukluğu ve ECOG skorunun ≥ 2 olması kötü sonlanımla ilişkilidir.

Hiponatremi, hipoalbuminemi, hipoproteinemi, hiperbilirubinemi, AST veya GGT yüksekliği, INR veya troponin I yüksekliği, beyaz kan hücrelerinin $500/\text{mm}^3$ ten düşük oluşu, nötropheninin derinleşmesi, monosit sayısının $200/\text{mm}^3$ ten düşük oluşu kötü sonlanım ile ilişkilidir.

CRP düzeyinin 145 mg/L nin üzerinde olması veya prokalsitonin düzeyinin 0,5 ng/ml nin üzerinde oluşu, yeni gelişimli oksijen ihtiyacı, baz açığının -3 mmol/L den düşük olması, düşük bikarbonat düzeyi ve PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon varlığı kötü sonlanımla ilişkilidir.

Baz açığı, PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon varlığı ve CISNE skoru kötü sonlanımı öngörmede bağımsız değişkenlerdir.

MASCC, CISNE ve ShinAhn skorları kötü sonlanımı olan hastaları belirleyebilir. Ancak önerdiğimiz MCISNE-C modeli daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranına sahiptir. Bu nedenle, yeni modelin uygulanması önerilir. Kolay ve hızlı uygulanabilir.

Hipotansiyon, kapiller geri dolumda uzama, KT sonrası antibiyotik kullanımı, semptom ciddiyeti, dehidratasyon ve ECOG skorunun 2 ve üzerinde oluşu bakteriyemi ile ilişkilidir.

Hiperglisemi, hipermagnazemi, hipoproteinemi, yüksek INR değeri, CRP değerinin 145 mg/L nin üzerinde oluğu, prokalsitonin değerinin 0,5 ng/ml nin üzerinde oluğu, beyaz kan sayımının 500/mm³ ten az oluğu, trombositopeni, ntropeni derinliği ve MASCC, CISNE, ShinAhn skorları bakteriyemi ile ilişkilidir.

Ancak kemoterapi sonrası anbiyoterapi kullanımı, prokalsitonin yüksekliği ve CISNE skorunun 3 ve üzerinde oluğu; bakteriyemi için bağımsız değişkenlerdir.

MCISNE-B modeli bakteriyemiye öngörmede kullanılabilir. Uygulaması kolay ve hızlıdır. Kan kültürü sonucundan çok önce bakteriyemi olup olmayacağını ngrebilir. Ancak çok merkezli çalışmalarla valide edilmelidir.

7. ÖZET

Kemoterapi İlişkili Febril Nötropeni Hastalarında Kötü Sonlanımı Öngörebilecek Faktörlerin Araştırılması

Amaç: Febril nötropeni, doğru tanı konulup yönetilmediği takdirde ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir. Nötropenik hastalar, hastane kaynaklı enfeksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlara daha yatkındır. Mevcut risk skorlamalarının risk gruplarını belirlemedeki doğruluğu %90 ı geçmemektedir. Bu nedenle, acil servislerde tanı konulan febril nötropeni hastaları için güvenli ve yüksek performanslı bir risk skorlamasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızın amacı; kötü sonlanımı ve bakteriyemiye öngörebilecek faktörleri araştırmak, risk gruplarını daha iyi belirleyebilecek ve bakteriyemiye öngörebilecek bir risk skorlaması oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif kohort çalışması 25 Mart 2019 – 15 Nisan 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Acil Servisi'nde yapıldı. Acil servise başvuran ve febril nötropeni tanısı konulan, dahil etme kriterlerine uyan hastaların; demografik ve hastane öncesi verileri, vital bulguları, laboratuvar sonuçları ve mevcut risk skorlamaları çalışmayı yürüten hekim tarafından incelendi. Göğüs radyografileri acil uzmanı hekim tarafından değerlendirildi. Kötü sonlanım ve bakteriyemi olup olmaması tespit edilerek verilerle analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon yapılarak kötü sonlanımı ve bakteriyemiye öngörmek için yeni risk skorlamaları oluşturuldu.

Bulgular: Toplam 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 25 (%32,5) inde kötü sonlanım, 12 (%15,6) sinde bakteriyemi gözlemlendi. Baz açığının ≤ -3 mmol/L olması, PAAG de yeni gelişimli infiltrasyon ve CISNE skorunun ≥ 3 olması kötü sonlanımın bağımsız değişkenleri olarak bulundu. MCISNE-C modeline göre kötü sonlanım olmayacağı öngörülen 51 (%66,2) hastanın 2 (%3,9) sinde kötü sonlanım oldu. Kötü sonlanacağı öngörülen 26 (%33,8) hastanın 3 (%11,5) ünde kötü sonlanım olmadı. Çalışmamızda; kemoterapi sonrası oral antibiyotik kullanımı, prokalsitoninin $\geq 0,5$ ng/ml oluşu ve CISNE skorunun ≥ 3 olması bakteriyemi için bağımsız değişkenler olarak bulundu. MCISNE-B modeline göre bakteriyemi olmayacağı öngörülen 69 (%89,6) hastanın 6 (%8,7) sinda bakteriyemi gözlemlendi. Bakteriyemi olacağı öngörülen 8 (%10,4) hastanın 2 (%25) sinde bakteriyemi gözlenmedi. Çalışmamızda MCISNE-C modelinin kötü sonlanımı öngörmeye duyarlılığı %92, özgüllüğü %94, doğruluk oranı %94 ve negatif öngörü oranı %96 olarak bulundu. MCISNE-B modelinin bakteriyemiye öngörmeye duyarlılığı %50, özgüllüğü %97, doğruluk oranı %90 ve negatif öngörü oranı %91 olarak bulundu.

Sonuç: Febril nötropeni ile acil servise başvuran hastalarda; kötü sonlanımı öngörmeye MCISNE-C modeli ve bakteriyemiye öngörmeye MCISNE-B modeli tanısal gücü yüksek modellerdir.

Anahtar Sözcükler: febril nötropeni, acil servis, risk skorları, kötü sonlanım, bakteriyemi

8. SUMMARY

Investigation of Predictive Factors for Poor Outcome in Chemotherapy Related Febrile Neutropenia

Objective: Febrile neutropenia is a serious cause of morbidity and mortality if not correctly diagnosed and managed. Neutropenic patients are more prone to serious complications such as hospital-acquired infections. The accuracy of current risk scores in determining risk groups does not exceed 90% accuracy. Therefore, safe and high-performance risk scoring systems are needed for patients with febrile neutropenia in emergency services. The purposes of our study are to research factors that may predict poor outcomes or bacteremia and to create risk scoring systems that can better identify risk groups or predict bacteremia.

Materials and Methods: This prospective cohort study was conducted in Ankara University Faculty of Medicine, İbn-i Sina Hospital Emergency Service between March 25, 2019 – April 15, 2020. Demographic and pre-hospital data, vital signs, laboratory results and current risk scores of patients who admitted to the emergency department, were diagnosed with febrile neutropenia and met the inclusion criteria were reviewed by the physician conducting the study. Chest radiographs were evaluated by an emergency specialist. The presence of poor outcomes and bacteremia was determined and analyzed with acquired data. New risk scores were created to predict poor outcomes and bacteremia using multiple logistic regression.

Results: A total of 77 patients were included in this study. Poor outcomes were observed in 25 (32,5%) patients and bacteremia was observed in 12 (15,6%) patients. Base deficit ≤ -3 mmol/L, newly developed infiltration in PA-CXR and CISNE score ≥ 3 were found to be independent variables to predict poor outcomes. According to MCISNE-C model, 2 (3,9%) of 51 (66,2%) patients who were predicted to have poor outcomes had poor outcomes. Of the 26 (33,8%) patients who were predicted to have a bad outcome, 3 (11,5%) did not have a poor outcome. In our study, usage of oral antibiotics after chemotherapy, procalsitonin value $\geq 0,5$ ng/ml and CISNE score ≥ 3 were found as independent variables for bacteremia. Bacteremia was observed in 6 (8,7%) of 69 (89,6%) of patients who were predicted to have no bacteremia according to MCISNE-B model. Bacteremia was not observed in 2 (25%) of 8 (10,4%) patients who were predicted to have bacteremia. In our study; sensitivity, specificity, accuracy rate and negative predictive value of MCISNE-C model was 92%, 94%, 94% and 96% respectively. Sensitivity, specificity, accuracy rate and negative predictive value of MCISNE-B model was 50%, 97%, 90% and 91% respectively.

Conclusion: In patients admitted to the emergency room with febrile neutropenia, MCISNE-C model in predicting poor outcomes and MCISNE-B model in predicting bacteremia are models with high diagnostic power.

Keywords: febrile neutropenia, emergency department, risk scores, poor outcome, bacteremia

9. KAYNAKLAR

1. Gunalp M, Koyunoglu M, Gurler S, Koca A, Yesilkaya I, Oner E, et al. Independent factors for prediction of poor outcomes in patients with febrile neutropenia. *Med Sci Monit.* 2014;20:1826-32.
2. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, et al. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2017;69(6):755-64.
3. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1487-95.
4. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):465-71.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases.* 2011;52(4):e56-e93.
6. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology.* 2016;27(suppl_5):v111-v8.
7. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(14):1443-53.
8. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):981-93.

9. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, Pauw Bd, Feld R, Glauser M, et al. From the Immunocompromised Host Society: the design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient: report of a consensus panel. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;161(3):397-401.
10. Grubu FNÇ. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*. 2004;9(1):5-28.
11. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich M, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;23(7):539-44.
12. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stüber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Supportive care in cancer*. 2006;14(12):1241-5.
13. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *European journal of haematology*. 2005;74(4):297-303.
14. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
15. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical immunology*. 2005;117(2):104-11.
16. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(3):285.
17. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1670-7.
18. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1637-42.

19. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(5):445-9.
20. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(Supplement_4):S240-S5.
21. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical infectious diseases*. 1999;29(3):490-4.
22. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(9):1103-10.
23. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(Supplement_1):S25-S31.
24. Johnson MP, Ramphal R. β -lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;162(4):981-3.
25. Morris PG, Hassan T, McNamara M, Hassan A, Wiig R, Grogan L, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern. *Supportive care in cancer*. 2008;16(9):1085-8.
26. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(5):615-21.
27. Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A, Jisr T, Abdallah DI, Ziade F, et al. Third generation cephalosporin resistant *Enterobacteriaceae* and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia

- adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2015;5:11.
28. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038-51.
 29. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clinical infectious diseases*. 2006;42(4):533-40.
 30. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González M, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *British journal of cancer*. 2011;105(5):612.
 31. Ahn S, Lee YS, Lee JL, Lim KS, Yoon SC. A new prognostic model for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(1):46-52.
 32. Control CfD, Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2000;49(RR-10):1.
 33. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30:51-9.
 34. Schimpff S. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *The American journal of medicine*. 1986;80(5C):13-20.
 35. Pizzo PA, Robichaud K, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *The American journal of medicine*. 1982;72(1):101-11.
 36. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):1055-90.

37. Spanik S, Krupova I, Trupl J, Kunová A, Novotny J, Mateicka F, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 1999;5(3):180-4.
38. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(6):2206-12.
39. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(12):4574-81.
40. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum β -lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001-2002). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2003;47(2):435-40.
41. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004;12(9):657-62.
42. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M, Stefanik D, Wisplinghoff H, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(1):118-23.
43. Raad I, Kassir R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-

- negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? *Clinical infectious diseases*. 2009;49(8):1187-94.
44. Society AT, America IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388.
 45. Marra CA, Frighetto L, Quايا CB, de Lemos ML, Warkentin D, I, Marra F, et al. A New Ciprofloxacin Stepdown Program in the Treatment of High- Risk Febrile Neutropenia: A Clinical and Economic Analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2000;20(8):931-40.
 46. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU admission, discharge, and triage guidelines: a framework to enhance clinical operations, development of institutional policies, and further research. *Critical care medicine*. 2016;44(8):1553-602.
 47. Kim J. Comparison of Two Tests in Sensitivity, Specificity. 2017 [Available from: <http://statistics4everyone.blogspot.com/2017/04/comparison-of-two-tests-in-sensitivity.html>].
 48. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PWA, 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 beta, -6, -8 and -10. *European Journal of Cancer Care*. 2007;16(6):475-83.
 49. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Supportive Care in Cancer*. 2004;12(8):555-60.
 50. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol*. 2013;31(4):189-96.
 51. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, Kim W, Lim KS, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1151-8.

52. Moon JM, Chun BJ. Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. *Emerg Med J*. 2009;26(11):802-6.
53. Ponte AG, Jacomo RH. Capillary refill time in febrile neutropenia. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016;62(4):320-3.
54. Sutcuoglu O, Akdogan O, Inci BK, Gurler F, Ozdemir N, Yazici O. Effect of serum uric acid level and Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk score on febrile neutropenia mortality. *Supportive Care in Cancer*.
55. Park Y, Kim DS, Park SJ, Seo HY, Lee SR, Sung HJ, et al. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leukemia Research*. 2010;34(3):294-300.
56. de Guadiana-Romualdo LG, Cerezuela-Fuentes P, Espanol-Morales I, Esteban-Torrella P, Jimenez-Santos E, Hernando-Holgado A, et al. Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department. *Biochemia Medica*. 2019;29(1).
57. Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. *Journal of Oncology*. 2018;2018.
58. Ahn S, Rice TW, Yeung SJ, Cooksley T. Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents. *Support Care Cancer*. 2018;26(5):1465-70.
59. Viana LD, Serufo JC, Rocha MOD, Costa RN, Duarte RC. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2008;16(7):841-6.
60. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000;16(2):107-11.
61. Moon H, Choi YJ, Sim SH. Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) model in febrile neutropenia patients visiting the

- emergency department. Can it guide emergency physicians to a reasonable decision on outpatient vs. inpatient treatment? *Plos One*. 2018;13(12).
62. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Supportive Care in Cancer*. 2008;16(5):485-91.
 63. Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2020;149.
 64. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011;43(3):176-80.
 65. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Lim KS, Kim W, Lee JL. Predictive factors of bacteraemia in low-risk patients with febrile neutropenia. *Emerg Med J*. 2012;29(9):715-9.
 66. Jin J, Lee YM, Ding Y, Koh LP, Lim SE, Lim R, et al. Prospective Audit of Febrile Neutropenia Management at a Tertiary University Hospital in Singapore. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 2010;39(6):453-9.
 67. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Medical Science Monitor*. 2011;17(5):CR304-CR9.
 68. Ha YE, Song JH, Kang WK, Peck KR, Chung DR, Kang CI, et al. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anti-cancer chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19(11):1761-7.
 69. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2303-8.