

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİSİ OLAN
HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
MORTALİTE ORANLARI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

DR. SİMGE SARI

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ - 2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİSİ OLAN
HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
MORTALİTE ORANLARI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Simge SARI

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Birsen MUTLU

ANABİLİM DALI BAŞKANI:

Prof. Dr. Birsen MUTLU

Etik Kurul Onay Tarihi: 12.12.2018 Proje No: 2018/348

KOCAELİ - 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	IV
KISALTMALAR DİZELGESİ	V
TABLolar	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Nötropeni, Ateş, Febril Nötropeni Tanımları	3
2.1.1 Ateş	3
2.1.2 Nötropeni	4
2.1.3 Febril Nötropeni	4
2.1.3.1 Febril Nötropenide Alt Tipler	4
2.2 Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme	4
2.3 Febril Nötropenik Hastada Laboratuvar Yaklaşımı	6
2.3.1 Biyokimyasal laboratuvar testleri	6
2.3.2 Klinik mikrobiyolojik incelemeler	7
2.3.2.1 Kan Kültürü	8
2.3.2.2 Katater Kültürü	8
2.3.2.3 Alt Solunum Yolu Örnekleri	8
2.3.2.4 Diğer Örnekler	9
2.3.2.5 İmmünolojik Metodlar	10
2.3.2.6 Sürveyans Kültürlerinin Yeri	11
2.4 İnfeksiyona Yatkınlığı Artıran Faktörler ve Risk Durumunun Saptanması	14
2.5 Etkenler	20
2.6 Tedavi	21
2.6.1 Profilaktik Tedavi	21

2.6.2 Empirik Tedavi	24
2.6.3 Rejimlerin karşılaştırılması	27
2.6.4 Rejimde modifikasyonlar	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri	30
3.2 Çalışmadan Çıkarma Kriterleri	30
3.3 Mikrobiyolojik Çalışmalar	30
3.4 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
6.1 Sonuçlar	69
6.2 Öneriler	70
7. ÖZET	72
8.ABSTRACT	73
9. KAYNAKLAR	74

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve bilgilerini esirgemeyen başta tez danışman hocam Prof. Dr. Birsen MUTLU olmak üzere, Prof. Dr. Ayşe WİLLKE, Prof. Dr. Sıla AKHAN, Dr. Öğretim üyesi Emel AZAK ve Dr. Öğretim üyesi Özlem GÜLER'e;

Tez sürecimde tezimin istatistiğinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Canan BAYDEMİR ve sabırla birçok kez istatistiğimi yapsa bile yüzü düşmeyen Arş. Gör. Dr. Sibel BALCI'ya;

Zorlu eğitim sürecinde düşe kalka birlikte yürüdüğüm asistan, laboratuvar teknisyeni, servis ve enfeksiyon kontrol komitesi hemşireleri ve personel arkadaşlarıma;

Emeğini, desteğini ve sevgisini esirgemeyen; umutla ilerlemem için sürekli teşvikte bulunan sevgili annem, babam ve ablama;

Zorlu uzmanlık eğitimim boyunca sevgi ve özveriyle beni destekleyen eşime en içten şükranlarımı sunarım.

KISALTMALAR DİZELGESİ

AAB	:	Açık akciğer biyopsisi
AA	:	Aplastik anemi
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AİDS	:	Edinsel immün yetmezlik
ALT	:	Alanin aminotransferaz
ALP	:	Alkalin fosfotaz
ALL	:	Akut lenfositler lösemi
AML	:	Akut myelositer lösemi
APACHE	:	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
ARB	:	Aside dirençli boyama
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BAL	:	Bronkoalveolar lavaj
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
BUN	:	Kan üre nitrojeni
CCI	:	<i>Charlson Comorbidity İndeksi</i>
CRP	:	C-reaktif protein
CVC	:	Santral venöz katater
CVP	:	Santral venöz basınç
DFA	:	Direkt flouresan antikor
DM	:	Diyabetes mellitus
DNA	:	Deoksiribo nükleik asit

EIA	:	Enzyme immunoassay
EORTC	:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESBL	:	<i>Extended-spectrum B-lactamase</i>
EUCAST	:	Avrupa Antimikrobiyal Duyalılık Testleri Komitesi
FDA	:	Food and Drug Administration
GCSF	:	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GIS	:	Gastrointestinal sistem
GSBL	:	Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
GVHD	:	<i>Graft versus host disease</i>
HSCT	:	Kök hücre nakli (<i>Hemopoietic stem cell transplantation</i>)
HSV	:	Herpes simpleks virüs
HT	:	Hipertansiyon
IDSA	:	Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IFA	:	<i>Immunofluorescent antibody</i>
IL	:	İnterlökin
INR	:	<i>International normalized ratio</i>
İV	:	İntravenöz
İYE	:	İdrar yolu enfeksiyonu
KBH	:	Kronik böbrek hastalığı
KLL	:	Kronik lenfosit lösemi
KML	:	Kronik myelositer lösemi
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	:	Kemoterapi
LDH	:	Laktat dehidrogenaz
MDS	:	Myelodisplastik sendrom
MM	:	Multiple myelom

MRSA	:	<i>Metisilin rezistant Staphylococcus aureus</i>
NHL	:	Non hodgkin lenfoma
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PEG	:	Perkütan endoskopik gastrotomi
PNL	:	Polimorfonükleer lökosit
SD	:	Standart sapma
spp	:	<i>Subspecies</i>
SSS	:	Santral sinir sistemi
SVO	:	Serebrovasküler olay
TBB	:	Transbronşiyal biyopsi
TBC	:	Tüberküloz
TMP-SMZ	:	Trimetoprim sülfametoksazol
TPN	:	Total parenteral nutrisyon
VATS	:	Video yardımcı torakoskopik cerrahi
WBC	:	Lökosit
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi
YDE	:	Yumuşak doku enfeksiyonu

TABLolar

Tablo2.1	:	Nötropenik ateş gelişen hastaların başlangıç değerlendirmesinde yapılması önerilen tetkikler
Tablo2.2	:	Febril nötropenik hastada laboratuvar tanısı
Tablo2.3	:	Risk durumunun belirlenmesinde Talcott sınıflaması
Tablo2.4	:	Hastanın düşük risk grubunda olmasını sağlayan etkenler
Tablo2.5	:	MASCC değerlendirme sistemi
Tablo2.6	:	Yüksek riskler
Tablo2.7	:	Charlson komorbidite indeks (CCI) skorlaması
Tablo2.8	:	Febril nötropenide izole edilen patojenler
Tablo4.1	:	Cinsiyet ve ölüm oranları
Tablo4.2	:	Primer Hematolojik Tanılar
Tablo4.3	:	Altta Yatan Komorbidite Verileri
Tablo4.4	:	Kemoterapi Fazı
Tablo4.5	:	Enfeksiyon Odakları
Tablo4.6	:	İnvaziv girişimler/medikal tedaviler
Tablo4.7	:	Başlanan profilaktik tedaviler
Tablo4.8	:	Ampirik Başlanan Tedaviler
Tablo4.9	:	Etkene Yönelik Tedavi Dağılımı
Tablo4.10	:	İzole edilen gram negatif mikroorganizmalar
Tablo4.11	:	Gram negatif üreme üzerine etkisi olabilecek olası risk faktörleri
Tablo4.12	:	Laboratuvar parametreleri
Tablo4.13	:	İkinci ve yedinci gün mortalite
Tablo4.14	:	İkinci gün lojistik regresyon analizi
Tablo4.15	:	Yedinci gün lojistik regresyon analizi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bakteriyemi kemoterapi alan hastalarda yaşamı tehdit edici komplikasyonların ana nedenlerinden biridir.^{1,2} Kemoterapötiklerin gecikmelerine ve azalan dozlarına neden olarak daha uzun hastaneye yatışlara yol açarak, kanser hastalarında suboptimal tedaviye, yüksek mortalite oranına ve artan sağlık bakım maliyetlerine neden olmaktadır.^{3,4}

Hematolojik maligniteli hastalarda; savunma sistemi elemanlarının normal özellikte ve miktarda üretilmemesi nedeniyle konak savunması zayıflamaktadır. Hematolojik malignitelerin sağaltımında kullanılan kemoterapotikler, kemik iliği depresyonuna sebep olarak, hücrel ve humoral immünite yanıtında yetersizliğe sebep olmaktadır.⁵ Geçen on yıllara kıyasla, nötropenik kanser hastalarının yönetimi, günümüzde özellikle yoğun kemoterapi protokollerinin benimsenmesi, monoklonal antikörlerin veya diğer biyolojik ajanların yaygın olarak kullanılması, kanser hastalarının yaşının artması ve çoklu komorbidite sıklığının varlığı nedeniyle zorludur. Böylece, malignitesi olan popülasyondaki genel sağkalım iyileşmiş olsa bile, klinisyenler sıklıkla enfeksiyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Düşük granülosit sayısı, mukozal hasar ve santral venöz kateterlerin (CVC) varlığı, hastaları özellikle kemoterapiden kısa bir süre sonra bakteriyel enfeksiyon riskine maruz bırakırken, uzun süreli nötropeni, fırsatçı enfeksiyonlar için klasik bir risk faktörüdür.⁵⁻⁷ Bu sebeple risk faktörlerinin saptanması, enfeksiyon odağının hızla tespit edilerek etkin antibiyoterapinin başlanması, sepsis nedeniyle mortalitenin engellenmesi enfeksiyon hastalıkları açısından önem arz eden bir konu olmaktadır.⁸

Son 40 yılda, ateşli nötropenik hastalardan izole edilen patojenlerin epidemiyolojik spektrumunda önemli bir dalgalanma olmuştur. Seksenlerin ortasına kadar, gram-negatif basil (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) en sık izole edilen organizmalardı. O zamandan beri gram-pozitif bakteriler (koagülaz-negatif stafilokoklar [CONS], viridans streptokoklar) febril nötropenide enfeksiyonların önde gelen nedeni olarak üstünlük kazanmıştır.⁹ Ancak son yıllarda, dolaşım sistemi enfeksiyonları etiolojisinde gram-pozitiften gram-negatif organizmalara bir geçiş belgelenmiştir; ancak, bu veriler coğrafi bölgeye bağlı olarak değiştiği görülmüştür. Gram negatif bakteriler ABD ve Latin Amerika'da en sık görülürken, gram pozitif bakterilerin Avrupa'da yaygın olarak izole edildiği bildirilmiştir.¹⁰

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji servisinde Eylül 2015 - Kasım 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli hastalarda gelişen febril nütropenik atakları hedef alan çalışmamızda amaç; gram negatif bakteriyemiye neden olabilecek risk faktörleri, enfeksiyon odakları ve gram negatif etkenleri, ampirik başlanan antibakteriyel tedaviler, ampirik başlanan tedavilerin etkeni kapsayıp kapsamadığı, etken saptandığında etkene yönelik verilen tedaviler ve sonrasında kültürlerde üreme olup olmadığı, gram negatif bakteriyeminin mortalite üzerindeki etkisi tespit edilerek uygun tedavi yollarını gözden geçirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Hematolojik malignitelerin patogenezi ve verilen kemoterapötikler sebebiyle hedef doğrudan kemik iliği olduğundan kemik iliği depresyonu diğer malignitelere göre daha fazla olmaktadır. Son yıllarda hem primer hastalığa hem de destek tedavilerine yönelik oluşan gelişmeler, bu hastaların yaşam sürelerinde olumlu değişiklikler sağlamıştır ancak geniş antibiyoterapi uygulaması ve kemik iliği depresyonu nedeniyle dirençli ve fırsatçı enfeksiyonlar ile karşı karşıya kalınmıştır.^{2,11,12}

2.1 Nötropeni, Ateş, Febril Nötropeni Tanımları

2.1.1 Ateş

Oral veya aksiller tek sefer 38,3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38,0–38,2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmaktadır.

Maligniteli nötropenik hastalarda ateş nedenleri aşağıda belirtilmiştir.¹³

1. Enfeksiyon
 - a. Bakteriyel enfeksiyon
 - i. Bakteriyemi
 - ii. Bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan
 - iii. Klinik dökümantasyon yapılan
 - b. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlar
 - i. Fungal
 - ii. Viral
2. Enfeksiyon dışı nedenler
 - a. Tümöre ikincil nedenler
 - b. Kemoterapi yan etkisi
 - c. Kan ürünleri transfüzyonu
 - d. İlaç reaksiyonu
 - e. Merkezi sinir sistemi metastazı
 - f. Radyoterapi yan etkileri

2.1.2 Nötropeni

Ekim 2018 IDSA rehberinin güncel nötropeni tanımında nötropeni mutlak nötrofil sayısının 1000 hücre/mm³'ün altında olması; ciddi nötropeni mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mm³'ün altında olması; derin nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/mm³'ün altında olması durumudur.²

2.1.3 Febril Nötropeni

Nötropenik hastalarda oral ateş ölçümünün bir kez 38,3°C (101°F) ve üstünde ölçülmesi ya da bir saat boyunca 38,0°C (104°F) ve üstünde ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır.¹⁴

2.1.3.1 Febril Nötropenide Alt Tipler

Nötropenik hastalardaki enfeksiyonlar; Uluslararası Bağışıklık Cemiyeti (International Immunocompromised Host Society) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infection Diseases Society of America) tarafından önerilen tanımlar doğrultusunda aşağıdaki gibi tiplendirilmiştir.

1. Nedeni Bilinmeyen Ateş: Belirgin klinik ve mikrobiyolojik bulgu olmaksızın yeni başlayan ateşin varlığı.

2. Klinik Enfeksiyon: Ateşin olup; mikrobiyolojik tanı olmaksızın enfeksiyona ait kliniğin olması (pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu, perianal enfeksiyon gibi)

3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar: Kültürlerde patojenin saptandığı ancak klinik odak tanımlanmayan veya kültürlerde üreme pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği durum

a) Kan dolaşımı enfeksiyonları

b) Kan dışındaki kültürlerden ispatlanmış enfeksiyonlar

2.2 Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme

Nötropenik hastalarda iltihabi yanıt azaldığı için, ateş enfeksiyonun tek belirteci olabilmektedir. Bu sebeple hastalarda enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı ateş ayrımını doğru bir şekilde yapmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Yaklaşık olarak %60 febril nötropenik atakta, ateş haricinde hiçbir semptom veya bulgu saptanamaz ve nedeni bilinmeyen ateş olarak kabul edilir. Patojen ajan saptanmasa dahi antibiyotik tedavisinden %70 civarında yanıt alınır.¹⁵ Nötropenik hastalarda radyolojik olarak infiltrasyon görülmesiz gelişen akciğer enfeksiyonu, beyin omurilik sıvısında pleositoz olmadan

menenjit ve piyüri olmadan gelişen üriner sistem enfeksiyonu görülebilir.¹⁶ Ateşi olan nütropenik hastaların büyük kısmında, en az %60 olmak üzere daha sonra klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilen enfeksiyonlar saptanmaktadır.¹⁷ 1978 yılında yapılan ilk EORTC çalışmasında gram negatif bakteriyemilerde mortalite %20, gram pozitiflerde ise %15 oranında saptanmıştır.¹ Bu nedenlerden dolayı nütropenik ateş saptanan olgularda enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.¹⁷

Genel olarak ateşli nütropenik hastaların %30'unda enfeksiyon klinik olarak saptanırken, %10-20'sinde etken kan kültürlerinde, %20'sinde ise etken kan kültürü hariç diğer odaklardan alınan örneklerde saptanmaktadır.¹⁷ Febril nütropenik hastalarda EORTC tarafından organize edilen çalışmalarda enfeksiyon odağı olarak %25 oranında orofarenks, %25 oranında solunum sistemi, %10 oranında perianal bölge, %5'er oranda üriner sistem, burun, sinüsler ve gastrointestinal sistem saptanmıştır.¹⁷

Febril nütropenik hastaların ilk değerlendirmesi sırasında anamnez ve fizik muayene, tam ve süratli bir şekilde yapılmalıdır.^{17,19} Anamnezde ateş dışında da başka yakınması olup olmadığı (disfaji, perineal ağrı, lokalize ağrı, deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, dizüri, ilaç allerjisi gibi) öğrenilmeye çalışılmalıdır. Özellikle; sıklıkla enfeksiyon kaynağı olan orofarenks, rektum, özefagus, barsaklar, perivajinal ve kasık bölgesi, vasküler katater yerleri, cilt, tırnaklar, kemik iliği aspirasyonu- biyopsi yapılan yerler ve solunum sistemi (akciğer ve sinüs), göz, kulak dikkatle incelenmelidir. Ayrıca adrenal kortikosteroid alan hastalarda ateş baskılanacağı için ilerlemiş bir enfeksiyon rahatlıkla atlanabilir.¹⁹ Bu tür hastalarda görülen semptom ve bulgular silik olabileceğinden en ufak şikayet dikkatle değerlendirilmeli ve o bölgenin ayrıntılı incelemesi yapılmalıdır.¹⁷ Retrosternal veya epigastrik bölgede lokalize olan yanma tarzında ağrı olduğunda, kandidaya bağlı bir özefajit yönünden şüphelenilmelidir. Ağrı yutma ile artabilir veya bazen de asemptomatik olabilir. Yüksek riskli hastalar, özellikle de granülositopenik ateşli hastalarda, klinik olarak gizli gastrointestinal sistem enfeksiyonu veya yaygın kandidiyazis olabileceği akılda bulundurulmalıdır.²⁰ Kültür için örnekler vakit kaybetmeden alınmalıdır. Santral katater varlığında her bir katater lümeninden ve periferden örnek alınmalıdır. Hastanın anamnez ve fizik muayenesinde dikkati çeken bölgelerden kültür ve yayma değerlendirmesi (dışkı, idrar, katater yerinde pü gibi) vakit geçirmeden yapılmalıdır. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, serum transaminaz değerleri ve elektrolit seviyeleri ilaç dozlarının

ayarlanmasında ve gelişebilecek ilaç toksisitesinin değerlendirilmesi açısından başlangıçta istenmelidir.¹⁷

Nötropenik Hastaların İnfeksiyon Açısından İlk Değerlendirmesinde

Dikkat Edilecek Konular:²¹

- Altta yatan hastalık
- Altta yatan hastalığın durumu
- Uygulanan tedavi protokolü
- Önceki infeksiyon hikayesi
- Nötrofil sayısı
- Beklenen nötropeni süresi
- Klinik prezentasyon
- Ateş harici diğer bulgular
- Kullanılan profilaksi

2.3 Febril Nötropenik Hastada Laboratuvar Yaklaşımı

Febril nötropeni tıbbın acilidir. Febril nötropenide mikrobiyolojik olarak dokümente edilen infeksiyon oranları %24-40 civarındadır.²² Antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortalitede belirgin artışa neden olmaktadır. Bu nedenle hastaların hızlıca anamnezleri alınarak fizik muayenesinin yapılması ve acilen kan, idrar kültürlerinin alınarak varsa enfeksiyon odağından mikrobiyolojik olarak incelemek üzere örneklerinin alınması gerekmektedir. Yüksek riskli ve septik hastalara mikrobiyolojik ve diğer laboratuvar sonuçlarını beklemeden acil ampirik geniş spektrumlu antibiyoterapilerin başlanması gerekmektedir.²³

2.3.1 Biyokimyasal laboratuvar testleri

Kan kültürleri alınırken; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi infeksiyon göstergesi olan biyokimyasal testler için de kan alınmalıdır. Bu parametrelerin bazal değerleri antibiyotik seçimine ve doz ayarlamasına yardımcı olurken, hasta takibinde tedaviye yanıtı, ilaç toksisitesini ve ilaç etkileşimlerini izlemede önemlidir.²³ Bu testler antibiyoterapi süresince

üç günde bir tekrarlanması gerekmektedir. Amfoterisin B gibi nefrotoksik ilaçların kullanımında ise kreatinin ve elektrolitler (potasyum, magnezyum vb.) daha sık izlenir.¹⁹

Transaminazlar, bilirubinler ve amilaz değerleri ilk değerlendirmede belirlenmeli özellikle komplike veya hepatoselüler hasarın eşlik ettiği olgularda transaminaz değerleri izlenmelidir.¹⁹

Sepsis seyri sırasında karaciğer tutulumuna bağlı olarak; bilirubinler, transaminazlar ve alkalen fosfataz (ALP) ya da renal disfonksiyon nedeniyle; üre, kreatinin değerleri yükseldiğinden, sepsisli febril nötropenik hasta grubunda bu parametreler yakından izlenmelidir. Sepsisli hastalarda insülin direncine bağlı olarak yükselen kan glukozu, aynı zamanda prognozu da etkilediğinden yakından takip edilmelidir.²⁴ Sepsisteki hastada laktat dehidrogenaz (LDH) erken dönemdeki respiratuvar alkalozu, sonrasında gelişecek metabolik alkalozu, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisini (hastaların yaklaşık %90'ında duyarlı ancak özgül olmayan şekilde LDH yüksekliği gözlenir) gösterdiği ve prognostik önemi olduğundan, şüpheli olgularda LDH değerleri belirlenir.²³ Hepatosplenik kandidiyazisli hastalarda ALP düzeyi ön planda olmak üzere transaminazlarda da ılımlı düzeyde yükselme beklendiğinden, hepatosplenik kandidiyazis ön tanılı bir hastada karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.²⁵ Yapılan çalışmalarda bakteriyemisi olan febril nötropenik hasta grubunda CRP, interlökin (IL)-6, IL-8, prokalsitonin, mannoz bağlayıcı lektin düzeylerinin etkilendiği gözlemlenmiş ancak klinik kullanımdaki yerlerini kesin olarak belirleyecek yeterli ilişki gösterilememiştir.^{19,26}

2.3.2 Klinik mikrobiyolojik incelemeler

Febril nötropeni hastalarında örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir. Örneğin; hastaların trombositopenik olması girişimsel tanı yaklaşımlarını zorlaştırabilir. Ayrıca laboratuvar, nötropenik olması beklenen hasta materyallerine farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşmalı; balgam gibi klinik örneklerde polimorfonükleer lökosit (PNL) görülmemesi materyalin kalitesiz olduğunu düşündürmemelidir.^{27,28}

Hastalarda önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler iki alt grupta incelenebilir:

1. Hastanın özelliklerine bakılmaksızın:
 - a. Kan kültürü (varsa eş zamanlı katater kültürü)
 - b. İdrar kültürü

2. Hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri [balgam, katater giriş yeri, apse, deri biyopsisi, dışkı, beyin omurilik sıvısı (BOS) vb.].^{28,29}

2.3.2.1 Kan Kültürü

Febril nötropeni atağındaki hastanın; antibiyoterapi başlamadan kan kültürleri alınmalıdır. Atak başına en az iki set kan kültürü alınmalıdır.^{28,30,31} Bazı merkezler hastada ateş stabil devam ediyorsa her gün kan kültürünün alınmasını önerirken, bazı merkezler ise atak başında 2-3 set kan kültürü alınması sonrasında ateş devam ediyor ve hasta hemodinamik olarak stabil ise 48-72 saat sonra kan kültürü tekrarını önermektedir.²⁷ Deri antisepsisi bu hasta grubunda önemlidir çünkü cilt flora bakterisi kabul edilen koagülaz-negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar da enfeksiyon etkeni olabilmektedir. Hastalarda bir defada iki ayrı damardan ya da 15-30 dakika arayla aynı damardan kan kültürü alınmalıdır.²⁹ Kalıcı veya santral katateri olan hastalarda eş zamanlı olarak periferik venden ve mutlaka katater lümeninden kan kültürü alınmalıdır.^{19,30,31}

2.3.2.2 Katater Kültürü

Standart katater kültür yöntemi, katater ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Katater lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması, katatere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur.^{28,30-32} Santral venöz kataterden alınan kan kültürü ile eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültüründe olan üremenin arasının iki saatten daha uzun olması, kataterle ilişkili bakteriyemi tanı kriterlerindedir.^{28,30,31} Semikantitatif yöntemle karşılaştırıldığında, bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{30,31} Hızlı tanıda kataterden alınan az miktardaki kan kültürünün gram ve oranj boyamaları ile incelenmesi de kullanılabilir. Katater giriş yerinden akıntı mevcutsa gram boyama ve kültürü de katater giriş yeri enfeksiyonu olan olgularda etkeni saptamada yol göstericidir.³²

2.3.2.3 Alt Solunum Yolu Örnekleri

Alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan hastalarda alınan örnekler düşünülen ön tanılar doğrultusunda (bakteriler; solunum yolu enfeksiyonlarının mutlak etkenleri,

Mycobacterium tuberculosis, atipik micobacteriler, *Nocardia* spp., *Aspergillus* spp.) çalışılmalıdır. Balgam örneği alınırken ağız florasındaki mikroorganizmalarla bulaş, etkeni belirlemede güçlük yaratabilir. Kaliteli balgam örneği x100 büyütme ile incelenen alanlarda >25 lökosit ve <10 yassı epitel hücresi saptanan balgam olarak tanımlanabilir. Nötropenik hastalarda pnömoni varlığında dahi lökosit sayısının bu kadar olamayabileceği hatırlanmalı, <10 yassı epitel olan mukoid/pürülan görünümlü örnekler ileri incelemeye alınmalıdır. Balgam örneği alındıktan sonra hızla laboratuvara ulaştırılmalı (en geç iki saat içinde), laboratuvar hasta konusunda ve istenen incelemeler konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir.^{28,33,34}

Balgam çıkaramayan ve özellikle yaygın akciğer lezyonları olan *P. jirovecii* pnömonisi düşünülen olgularda %3 NaCl ile indüklenmiş balgam örnekleri kullanılabilir. *P. jirovecii* pnömonisi tanısında klasik boyama yöntemlerine (metenamin gümüş, toluidin mavisi, Giemsa) ek olarak immünfloresan incelemelerin (DFA) tanısal değeri yüksektir.²⁸

Bu hasta grubunda, balgam örneklerinde *Candida* spp. üreyen olgularda kolonizasyonun yanı sıra invaziv kandidiyaz açısından dikkatli olunmalıdır. *Aspergillus* başta olmak üzere küf mantarlarının balgamdan izole edilmesi halinde, bu bulgunun infeksiyon lehine değerlendirilebilmesi için en az iki ya da üç kez aynı etkenin izole edilmesi gerekmektedir.³⁵

Eğer olanak var ise invaziv işlemler ile elde edilen bronkoalveolar lavaj (BAL), bronşiyal sekresyonlar, transbronşiyal biyopsi (TBB) örnekleri tanıda daha değerlidir. BAL trombosit sayısı >20.000mm³, TBB ise trombosit sayısı >50.00mm³ olan hastalarda yapılabilir.³⁶ Çoğu patojenler kantitatif (enterobakterler, fermentatif olmayan gram negatif bakteriler, stafılakoklar) ve kalitatif (*P. jirovecii*, *Legionella pneumophila* ve *M. tuberculosis*) olarak değerlendirilmelidir.³⁷ BAL örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve antijen tayini gibi yeni teknikler tanıda giderek daha önemli hale gelmektedir.³⁸

Tedaviye yanıtız olgularda açık akciğer biyopsisi (AAB)/video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) denenmelidir. Viral etkenler yönünde incelemeler (sitomegalovirüs, respiratuvar sinsityal virüs, influenza) de akılda tutulmalıdır.³⁹

2.3.2.4 Diğer Örnekler

Febril nötropenik olan hastalarda şikayeti olsun olmasın idrar kültürü ve tam idrar incelemesi yapılmalıdır. Ancak bu hastalarda piyürinin olmayacağı akılda tutulmalıdır.

Santral sinir sistemi tutulumu düşünölen hastalarda BOS'un biyokimyasal incelemesi, költürü sitopatolojik incelemesi yapılmalıdır. Rutin költür için alınacak BOS miktarı en az 2 ml olmalıdır. İnfeksiyondan sorumlu olabilecek etkenlerden bazıları menenjit etkeni bakteriler olan Herpes simpleks virüs (HSV), *Cryptococcus neoformans*, *M. tuberculosis* ve *Listeria monocytogenes* 'tir. BOS'ta antijen (kriptokok, pnömokok, *H.influenzae*, meningokok antijeni) taranabilir veya moleküler tanı yöntemleri (HSV DNA, tüberküloz PCR) kullanılabilir.^{28,29} Çini mürekkebi preparatı kısa sürede kriptokok menenjiti tanısı koydurabilir. BOS ve serumda *C.neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayininin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olup, hem tanı hem de tedaviye yanıtın izlenmesi için başarıyla kullanılmaktadır⁴⁰. Düşünölen etiyoolojiye bağılı olarak istenebilecek tetkikler genişletilebilir.

Karın ağrısı ve ishali olan bir hastada dışkının direkt mikroskobik incelemesi daha çok protozoa açısından önemlidir. *Clostrides difficile* toksini araştırılması ve bakteriler için (*Salmonella* spp., *Shigella* spp. vb.) költür yapılması, bunlar için sonuç negatif ise virüsler (rotavirüs, sitomegalovirüs) veya protozoa (*Cryptosporidium* spp.) açısından mikrobiyolojik incelemeleri yapılması önemlidir. Dışkıda lökosit görölmeyeceğı unutulmamalıdır. Öze fajit düşündüren semptomlar varlığında mümkünse özefagoskopi ile alınacak doku ve sürüntü örneklerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemesi yapılır.^{28,29}

Hastadaki klinik bulgular doğrultusunda gerekirse yara yerinden akıntı, apse, biyopsi költürü, plevra, eklem sıvısı ya da parasentez mayinin biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemeleri yapılır. Düşünölen ön tanılar doğrultusunda istenecek tetkikler belirlenir. Örneğın; invaziv kandidiyaz düşünölen hastanın deri döküntülerinden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi yanında mantar költürü yapılır ya da antibiyoterapiye rağmen ateşi devam eden plörezili hastada plevral sıvının biyokimyasal ve aerop mikrobiyolojik incelemeleri yanında tüberküloz yönünden tetkikleri de planlanır.²⁷

2.3.2.5 İmmünolojik Metodlar

Serumda aspergillus galaktomannan antijeninin saptanması, son yıllarda invaziv aspergillozun erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Bu testin duyarlılığı %85-90, özgüllüğü %80-98 dolayındadır.^{28,29,41} Ardışık alınan iki serum örneğinin pozitif sonuç vermesi ölçüt olarak alındığında, testin özgüllük oranı yükselmektedir. Tanıda titre

artışının saptanması yol göstericidir.^{28,29} Ancak galaktomannanın kana karışması nedeniyle yanlış pozitiflik karşılaşılabilecek sorunlardır.^{29,42} Galaktomannan antijen testi ile ilgili diğer önemli sorun, testte kullanılacak olan sınır değerinin henüz kesinlik kazanmamış olmasıdır. Sonuç olarak bu test invaziv aspergilloz tanısında yardımcı bir testtir; ancak sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir.²⁹ Son zamanlarda kanda PCR ile aspergillus tayininin her ne kadar etkili olduğu belirtilse de; bu hasta grubunda galaktomannan ve PCR testlerinin ardışık ölçümlerinin prognoza etkisinin gösterilebilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.⁴¹ Son yıllarda, serum ya da plazmada (1,3)-beta-D glukon düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar infeksiyonlarının immünolojik tanısındaki yeri araştırılmakta olup, sonuçlar ümit vermektedir.^{29,43}

Genel hatlarıyla antikora dayalı serolojik metodlar, febril nötropenik hastaların antikor yanıtı geliştirmede sorunları olduğundan çok az öneme sahiptir.⁴⁴

Antijen tayini ise bazı etkenler açısından son derece faydalıdır. İdrarda *L. pneumophila* serogrup 1 antijen tayini çok duyarlı ve özgül bir test olarak hızlı tanıda önerilmektedir.^{28,34,45} Son yıllarda idrarda pnömokok antijen tayini de hızlı test olarak önerilmektedir.³⁴

2.3.2.6 Sürveyans Kültürlerinin Yeri

İnfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasındaki kolonizasyondan köken alır; bununla beraber rutin sürveyans kültürleri çok yararlı bulunmamıştır.²⁹ Eğer infeksiyon bulguları mevcut değil ise burun, orofarenks, idrar ve rektum örneklerinin kültürleri önerilmemektedir. Ancak infeksiyon kontrol önlemlerinin alınabilmesi amaçlı burun sürüntü (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, penisiline dirençli pnömokoklar, *Aspergillus* spp. kolonizasyonu) ve rektal sürüntü örnekleri (*P. aeruginosa*, vankomisine dirençli enterokok) alınabilir.¹⁹

Tablo2.1.Nötropenik ateş gelişen hastaların başlangıç değerlendirmesinde yapılması önerilen tetkikler:⁴⁶

➤ **Önerilen laboratuvar incelemeleri**

- Tam kan sayımı ve lökosit formülü
- Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin
- Sodyum, potasyum, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, laktat
- İki set (aerop ve anaerop) kan kültürü
 - Kan kültürünün duyarlılığını artırmak için santral katateri olan hastalardan hem kataterden hem perifer venden kan alınmalıdır. Çok lümenli kataterlerin tüm lümenlerinden kan alınması gerekmektedir.

➤ **Endikasyon varlığında önerilen incelemeler**

- Üriner sistem enfeksiyonu şüphesinde idrar mikroskopisi ve kültürü
 - İshal varlığında; dışkı mikroskopisi ve *Clostroides difficile* antijeni
 - Pnömoni şüphesinde; balgam mikroskopisi ve kültürü
 - Akciğer grafisi, akciğer bilgisayarlı tomografi
 - 1.Pnömoni şüphesi
 - 2.72-96 saat içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş
 - 3.Antibiyotik tedavisi altında ateşi düşüp 48 saat sonra yeniden ateşi çıkan nötropenik hasta
 - Yaygın kandidiyaz (hepatosplenik kandidiyazis); USG ve BT’de lezyon saptanamaz ise manyetik rezonans (MR) incelemesi
 - Sinüzit şüphesi, paranazal BT
- Sebebi açıklanamayan baş ağrısı veya bilinç değişiklikleri (apse veya kranial lezyon şüphesi), kranial MR

Tablo2.2. Febril nütropenik hastada laboratuvar tanısı²³

	Klasik metod	Modern metod
Bakteriyemi	-Kan kültürü	-Bakteri PCR
Katater ilişkili bakteriyemi	-Katater uç kültürü -Kantitatif kan kültürü	-Periferik ve kan kültürlerinin farklı zamanda pozitifliği -Katater içindeki kanın akridin oranj ile direkt incelenmesi
Akciğer infeksiyonları Balgam Bronş lavajı BAL Korumalı fırça Transbronşiyal biyopsi	-Direkt inceleme -Semikantitatif bakteri kültürü -ARB ve TBC kültürü -Mantar kültürü -Sitolojik inceleme -Histopatolojik inceleme	-Bakteri ve fungal PCR - <i>Pneumocystis jirovecii</i> ve Legionella ag -Direkt floresan antikor (DFA) -Pneumocystis PCR -İdrarda Legionella ve pnömokok antijen arama -Galaktomannan testi -Viral inceleme (herpes grubu, influenza A, B vb, Tzanck prep., antijenemi, viral kültür, DFA, PCR)
SSS infeksiyonları	-BOS direkt incelemesi, bakteri kültürü -ARB ve TBC kültürü -Beyin biyopsisinde bakteri, fungal, virüs inceleme	-HSV, CMV, EBV, enterovirüs PCR, TBC PCR -Fungal PCR -Galaktomannan testi -Toxoplasma gondii aranması
İnvaziv fungal infeksiyonlar	-Örneklerin direkt incelemesi ve mantar kültürü - <i>Cryptococcus neoformans</i> antijen aranması	-Fungal PCR (kan, serum, BAL, biyopside) -Serum, BAL ve diğer steril vücut sıvılarında fungal antijen aranması

2.4. İnfeksiyona Yatkınlığı Artıran Faktörler ve Risk Durumunun Saptanması

Hematolojik kanserli hastalar immun sistemi baskılanmış hastalar olarak ele alınırlar ve gerek hastalıklarının özellikleri gerekse tedavileri ile ilişkili birçok nedene bağlı olarak infeksiyonlara yatkınlık oluştururlar. Altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen nötropeni ve hastalığın biyolojisi gereği hücrel ve humoral bağışıklıkta yetersizlik, hematolojik kanserli hastalarda infeksiyona duyarlılığı oluşturan ana etkenler olarak gösterilebilir. Cilt ve barsağın anatomik bütünlüğünün bozulması, doğal floranın yeterince dekontamine edilememesi, IV yolların kullanılması, vasküler kateter varlığı, çeşitli nedenlere bağlı hastanede yatış sürelerinin uzaması ve graft versus host hastalığı bu hastalarda ek risk faktörlerini oluşturur. Lenfoproliferatif hastalığın doğasında immun yetmezlik bulunmakla birlikte, bu grup hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da immün yetmezlik yapabilmektedir. Keza kök hücre naklini takiben uygulanan immunsuprese ilaçların da katkısıyla hücrel immun yetmezlik ortaya çıkmaktadır. Multiple myelomada mevcut humoral ve hücrel yetmezlik infeksiyona yatkınlığın oluşmasına zemin hazırladığı gibi tedavilere veya hastalığa bağlı gelişen nötropeni ve organ komplikasyonları da (örn.renal yetmezlik) infeksiyonlara yatkınlık oluşturur.⁵ Hematolojik kanserli hastalığın ve konağın özellikleri, nötropeni süresi ve derinliği, uygulanacak ilaçların özellikleri infeksiyon gelişme riski açısından en önemli faktörlerdir.²¹

Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı $500/\text{mm}^3$ olan ve ateş gelişen hastalarda %60'ın üstünde (%50-80) artarken; PNL sayısı $<100/\text{mm}^3$ olduğunda, ciddi infeksiyon ve bakteriyemi görülme sıklığı yükselmektedir. PNL sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan hastaların ise %17'sinde infeksiyon görüldüğü tespit edilmiştir.^{8,47,48} On günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir.⁴⁹ Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda dokümente edilmiş bir bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşmaktadır.^{8,47,48} İnfeksiyon riski sadece nötropeni derinliği ve süresine değil diğer faktörlere de bağlıdır. Birçok antineoplastik ajan fagositik fonksiyonları ve direkt

sitotoksik etki ile hücrel ve humoral immüneyi baskılar, fiziksel savunma bariyerlerini bozmaktadır. Kemoterapilerin dışında hastalara uygulanan IV kateterler, üreteral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı savunma mekanizmalarını zayıflatarak infeksiyonlara eğilim oluşturmaktadır.⁵⁰ Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların kendi endojen floralarıdır. Hastaneye yatan hastaların önemli bir kısmı, yatışı takiben ilk bir hafta içerisinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalarla kolonize olmaktadır. Bu kolonizasyon altta yatan hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı olarak artar.²⁰ Uzun süreli kateterler, antimikrobiyal tedavilere bağlı hastanın endojen mikroflorasındaki kolonizasyon paternlerinin değişmesi, önceki tedaviler, altta yatan hastalık, transplantasyonun tipi de infeksiyon riskini belirleyen diğer faktörlerdendir. Hastanede yatış süresini ve antibiyotik kullanımını azaltabilmek ve infeksiyonla ilgili risk profilini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Talcott ve arkadaşları febril nötropenili hastaları 4 gruba ayırmış olup ilk 2 grup düşük risk, 3. ve 4. grubu yüksek risk olarak değerlendirmişlerdir (tablo2.3)^{51,5}.

Tablo2.3.Risk durumunun belirlenmesinde Talcott sınıflaması

Grup 1	Kanser tedavisi için hastaneye yeni yatmış olmak
Grup 2	Kanserin remisyonda olup komorbidite varlığı
Grup3	Hastalığın kontrol altında olması
Grup 4	Komplikasyonsuz febril nötropenik olması ve düşük oranda komplikasyonun gelişebileceğinin beklenmesi

Castogna ve arkadaşlarının düşük riskli hasta grubunu belirlemek için oluşturdukları sınıflama daha uygulanabilir görülmektedir (tablo2.4)⁵.

Tablo2.4. Hastanın düşük risk grubunda olmasını sağlayan etkenler

<u>Etken</u>
Yaş>1 ve <65 olması
Genel klinik özellikler
<ul style="list-style-type: none">• Majör tıbbi komplikasyon olmaması• Ateşin başlamasından önce en az 48 saat süre ile hastanede yatmıyor olması• Fonksiyonel santral venöz katater olmaması• Ciddi ağrı veya mukozitin olmaması• Hastalığın bilinmesi ve kontrol altında olması
İnfeksiyon ile ilişkili komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Pnömoni, sepsis veya santral sinir sistemi enfeksiyonu bulgularının olmaması• Santral venöz katateri ile ilişkili enfeksiyonu olmaması• C-reaktif protein düzeyinin yüksek değerde olmaması
Kemik iliği işlevi
<ul style="list-style-type: none">• Kısa süreli nötropeni beklenmesi (lökosit sayısı>100/mm³)• Hafif düzeyde anemi• Yükselme eğiliminde olan 75000/mm³'ün üzerinde trombosit sayısı
Sosyal konum
<ul style="list-style-type: none">• Daha önce ayaktan takip ve tedavi edilmiş olması• Hastanın yalnız yaşamaması ve yakınında sürekli refakatçisinin olması• Hastanın telefonunun olması• Hastanın hastaneye bir saatlik mesafede yaşıyor olması

Multinational Association for Supportive Care in Cancer-MASCC

Uluslararası Kanser Destek Tedavileri Derneğinin (Multinational Association for Supportive Care in Cancer-MASCC) malignansili ve febril nötropenik hastalarda düşük risk profilini belirleyebilmek için puanlama sistemine dayanan bir sınıflama mevcuttur. MASCC puanlamasına göre 21 puanın altında değerlendirilen olgu düşük risk profiline dahil edilmektedir (tablo2.5)²¹.

Tablo2.5. MASCC değerlendirme sistemi

Özellikler	Puan
Hastalığa ait semptom yok veya hafif bulgular mevcut	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı <90 mmHg)	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
Solid tümör veya önceden fungal infeksiyon ile komplike olmaması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyonun olmaması	3
Ayaktan tedavi ediliyor olması (ateş başlangıcında yatmıyor olmak)	3
60 yaşın altında olması	2

Pulmoner infiltrat gelişen hematolojik maligniteli hastalarda da risk saptama metodları mevcuttur.⁵² Ancak hematolojik maligniteli hastalarda esas olan unsur nötrofil düzeyi yüksekliği veya kemik iliğinin remisyonda olmasıdır. Bu hastalar aldıkları kemoterapi, hastalığın seyri ve febril nötropeniye girme yönünden iki gruba ayrılabilir. Bunlar;

- 1) Yüksek nötropeni riskli hematolojik kanserler (Akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS), kök hücre nakli yapılanlar),
- 2) Düşük nötropeni riskli hematolojik kanserler (Kronik lenfositik lösemi (KLL), kronik myeloid lösemi (KML), multipl myeloma (MM), aplastik anemi (AA), lenfomalar) olarak gruplandırılabilirler.

Tablo 2.6.Yüksek riskler^{53,54}

1. Beklenen nötropeni süresinin 10 gün veya daha uzun ve bu dönemin büyük kısmında PNL sayısının <math><100/mm^3</math> olması
2. Altta yatan hematolojik malignite (akut lösemi, lenfoma gibi) varlığı
3. Yoğun kemoterapi almış veya alması planlanmış olması
4. Önceden hastaneye yatma öyküsü olması
5. Kontolsüz kanser
6. İlave olumsuz faktörlerin varlığı
7. Hipotansiyon ve/veya bilinç bulanıklığı
8. Solunum yetmezliği
9. Dehidratasyon, diyare
10. Yetersiz oral alım
11. Belirgin kanama

Charlson komorbidite indeks (CCI) skorlaması (Murray, 2006)

1987 yılında Charlson ve ark. tarafından ilk defa yayınlanan ve en son 2008 yılında revize edilen Charlson Comorbidity İndex'i (CCI), hastaların eşlik eden komorbiditelerinin mortaliteye etkisini değerlendirmek için geliştirilmiş bir skorlama sistemi olup hastaların yaşı ve eşlik eden komorbid hastalıkları ve bunların şiddeti ayrıntılı olarak değerlendirilir. Hastalar bu sistemde en fazla 37 puan alabilmektedir. Puanlama sonucunda hastanın mortalite riski tahmin edilmesine dayanan bu sistem günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır.⁵⁵

Tablo2.7.Charlson komorbidite indeks (CCI) skorlaması (Murray, 2006)

Puan	Durum
1	<p>Koroner arter hastalığı</p> <p>Konjestif kalp yetmezliği</p> <p>Kronik pulmoner hastalık</p> <p>Peptik ülser hastalığı</p> <p>Periferik damar hastalığı</p> <p>Serebrovasküler hastalık</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Karaciğer hastalığı (hafif derecede)</p> <p>Konnektif doku hastalığı</p> <p>Demans</p>
2	<p>Diabetes mellitus (uç organ hasarı mevcut)</p> <p>Renal hastalık (orta veya ağır derecede)</p> <p>Hemipleji</p> <p>Nonmetastaik solid tümör</p> <p>Lösemi</p> <p>Lenfoma</p> <p>Multipl myeloma</p>
3	<p>Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)</p>
6	<p>Metastatik solid tümör</p> <p>AIDS</p>

2.5. Etkenler

1980'lere kadar başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere gram negatif basiller febril nötropenili hastalarda identifiye edilmekteydi.⁵⁶ Sonraki yıllarda gram pozitif mikroorganizmalara daha sık rastlanmaya başlandı.⁵⁷ Buna; kalıcı santral kataterlerin sık kullanılması, yeni kemoterapi rejimleri ve psödomonasi kapsayan gram negatif etkinlikteki profilaktik tedavi rejimlerin neden olduğu düşünülmektedir.⁵⁸ Son dönemde tekrar gram negatif bakteriyemiler görülmeye başlandı. Bunun sebebi de yine gram negatif basillerin antibiyotiklere direnç kazanmasına bağlanmaktadır ancak buna rağmen gram pozitif bakteriyemilerin gram negatif bakteriyemilere oranı 3/2 olarak saptanmaktadır. Gram negatif bakteriyemiler ciddi bir sağlık sorunudur. Çünkü mortalitesi gram pozitif bakteriyemilere göre daha yüksek olup ciddi infeksiyonlar ile ilişkilidir.⁵⁸⁻⁶¹

Tablo2.8. Febril nötropenide izole edilen patojenler

SIK İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR	DAHA AZ SIKLIKLA İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR	NADİR İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR
Gram negatif bakteriler	Gram negatif bakteriler	Mantarlar
<i>E. coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Cryptococcus spp</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Haemophilus spp.</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>	<i>Coccidioides spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucorales
<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (eskiden <i>P. carinii</i>)
<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Legionella spp</i>	Virüsler
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella spp</i>	Herpes simplex virus 1,2
Gram pozitif bakteriler	Gram pozitif bakteriler	Varicella zoster virus
Koagülaz negatif	<i>Bacillus spp</i>	Ebstein- Barr virüs

stafilokoklar		
<i>S. aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Human herpesvirüs 6
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Stomatococcus spp.</i>	Enterovirüsler
Viridans grubu streptokoklar	<i>Corynebacterium jeikeum</i>	Respiratory syncytial virus
<i>S. pneumoniae</i>		İnfluenza virus
<i>S. pyogenes</i>		Parainfluenza virus
Diğer bakteriler		Diğerleri
<i>Clostridiodes</i> (eskiden clostridium) <i>difficile</i>		<i>Babesia spp.</i>
Mantarlar		<i>Plasmodium spp.</i>
<i>Aspergillus spp.</i>		<i>Toxoplasma spp.</i>
<i>Candida spp.</i>		<i>Strongyloides stercoralis</i>
		<i>Nocardia spp.</i>

2.6.Tedavi

2.6.1.Profilaktik Tedavi

a. Antibiyotik profilaksisi:

Koruyucu önlemlerin kullanılmasından önce nötropenik hastaların %48-60'ında infeksiyon gelişmekteydi. Bu infeksiyonların büyük çoğunluğu gram-negatif bakterilerle oluştuğu için trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMZ) ve kinolonlar bunların önlenmesinde en çok kullanılan antibiyotiklerdi. Genel olarak antibiyotik profilaksisi ölüm riskini anlamlı derecede azaltmıştır.⁶² Meta-regresyon analizinde rölatif mortalite riski, randamizasyon sonrası dışlama yüzdesi, kemik iliği nakli olan hematolojik kanserli hastaların yüzdesi, profilaksinin başlama zamanı, çalışma büyüklüğü veya çalışmanın başladığı yıl açısından çalışmalar arasında bir ilişki görülmemiştir. Veriler; nötropeninin derecesi, büyüme faktörlerinin kullanımı ve rölatif mortalite riski ile hasta günü oranı arasındaki bir ilişkiyi analiz edebilmek için yetersiz olarak değerlendirilmiştir.⁶² Genel

olarak çift-kör çalışmalardan elde edilen sonuçları metodu yetersiz olan veya açık olmayan çalışmalara göre mortalite üzerine daha az etki gösterir. Antibiyotik profilaksisi, infeksiyon ilişkili ölüm riskinde, ateşte, klinik olarak dokümente edilmiş infeksiyonlarda, gram negatif infeksiyonlarda, mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş infeksiyonlarda, gram negatif ve pozitif infeksiyonlarda, bakteremide anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Profilaktik antibiyotikler plaseboya göre daha çok yan etkilere neden olmuştur. Fungal infeksiyon ataklarının sayısı plaseboyla veya uygulama yapılmayan durumlarla karşılaştırıldığında farklılık göstermemiştir.⁶² Oral antibiyotik verilenlerde gram pozitif bakteremi hariç benzer bulgular elde edilmiştir.⁶³

Florokinolon profilaksisi plaseboyla veya uygulama yapılmayan durumlarla karşılaştırıldığında mortalite riskini azaltmıştır. Florokinolon profilaksisi uygulaması plaseboyla veya uygulama yapılmayan durumlarla karşılaştırıldığında infeksiyon ilişkili ölüm riskinde, ateşte, klinik olarak dokümente edilmiş infeksiyonlarda, gram negatif, gram pozitif infeksiyonlarda ve bakteremilerde anlamlı azalmaya neden olmuştur.⁶² Florokinolon profilaksisi tedavi sonrasında dirençli basil gelişme riskini artırmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁶⁴ Fungal infeksiyonların dahil edildiği iki ayrı meta-analizde febril ataklar, infeksiyon ilişkili mortalite ve yan etkiler açısından benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmalarda mortalite üzerine etkileri değerlendirilmemiştir.^{65,66}

Florokinolon profilaksisi TMP-SMZ ile karşılaştırıldığında, toplam mortalite, infeksiyon ilişkili mortalitede ve toplam febril ataklarda bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte florokinolon profilaksisi daha fazla klinik olarak dokümente edilmiş infeksiyonlarla ve daha az yan etki ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda florokinolon grubunda direnç, TMP-SMZ grubuna göre daha az gelişmiştir. Florokinolonlar absorbe edilmeyen antibiyotiklerle karşılaştırıldığında toplamda ve infeksiyon ilişkili mortalitede bir fark saptanmamıştır; ancak florokinolonlarla daha az febril atak, klinik olarak dokümente edilmiş infeksiyon ve yan etki gözlenmiştir.^{62,64}

Nötropenik hastalarda florokinolon profilaksisi uygulaması gram pozitif infeksiyonlarda artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle birkaç çalışmada profilaksiye florokinolonlardan daha etkili antibiyotiklerin eklenmesi ihtiyacı değerlendirilmiştir. Penisilinler, rifampin, vankomisin ve roksitromisin eklenen antibiyotiklerdir. Florokinolonlara gram pozitif profilaksinin eklenmesi bakteremi ataklarını, stafilakokal, streptokokal infeksiyonları ve

febril morbiditeyi anlamlı derecede azaltmıştır. Klinik olarak dokümente edilmiş infeksiyonların ortaya çıkışı, gram negatif infeksiyonlar, açıklanamayan ateş atakları, infeksiyon ilişkili mortalite ve toplam mortalite her iki grupta benzerdi. Ancak, gram pozitif profilaksinin eklenmesi yan etkilerin ortaya çıkışını anlamlı derecede artırmıştır.^{64,67,68}

IDSA 2018 güncellemesinde AML ve MDS gibi yüksek riskli hematolojik malignitesi ve kök hücre nakilli (HSCT) olan, derin ve uzun nötropeni beklentisi olan hastalara florokinolon ile nötropeni boyunca profilaksi önerilmektedir.² Ancak solid organ tümörü olan hastalarda rutin önerilmediği belirtildi. Kinolon intoleransı ve alerjisi olanlara sefpodoksim önerilmektedir.⁶⁹

TMP-SMX profilaksisi *Pneumocystis jirovecii* pnömoni riskini %3,5 artıran kemoterapi rejimi alacak olan hastalarda (bir ay boyunca 20mg prednison gibi) önerilmektedir. Dapson, aerosol haline getirilmiş pentamidin veya atovaquone gibi alternatifler, sülfonamidlere aşırı duyarlı veya başka nedenlerle TMP-SMX'i tolere edemeyen bireyler için alternatif seçeneklerdir.²

b. Antifungal profilaksi:

Fungal infeksiyonlar nötropenik hastalardaki infeksiyonların önemli bir nedenidir ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bütün antifungal ajanların çalışıldığı kapsamlı bir meta-analizde profilaksi alan hastalarda IV antifungal kullanma gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir. Profilaksinin başarısı bütün analizlerde gözlenmiştir. Hastaların çoğunluğunu kök hücre nakli alıcılarının oluşturduğu çalışmalarda ve düşük doz amfoterisin B kullanılan çalışmalarda yüzeysel fungal infeksiyonlarda azalma görülmemiştir. Bütün analizlerde mikonazol çalışmaları hariç kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyonlarda bir azalma gözlenmiştir. Aspergilloz insidansında bir değişiklik saptanmamıştır. Azollerin ve polyenlerin karşılaştırması göstermiştir ki, profilaksi başarısı hem yüzeysel hem invaziv infeksiyonlar açısından azolle tedavi edilen hastalar arasında daha yüksekti. Meta-regresyon analizinde profilaksi başarısının büyük olasılıkla uzamış nötropeni ile ilişkili çalışmalarda gözlendiği gösterilmiştir. 200 mg'ın üzerindeki günlük azol dozları daha yüksek tedavi başarısı ile daha az invaziv fungal infeksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Antifungal ajanların profilaktik verilmesi fungal infeksiyon ilişkili mortaliteyi azaltmada plasebodan daha etkili bulunmuştur

AML / MDS veya HSCT hastalarının çoğu gibi derin, uzun süreli nötropeni riski taşıyan hastalar için oral triazol veya parenteral ekinokandin içeren antifungal profilaksi önerilmektedir. Antifungal profilaksi, invaziv kandidiyazis riskinin yüksek olduğu, derin, uzun süreli nötropeni ve grade III veya IV mukoziti olan hastalarda beklenen nötropeni döneminde önerilmektedir. Klinisyenlerin küf veya maya riskinin hangi hastalarda yüksek olduğunu ayırt edebilmesi gerekmektedir. Flukonazol maya aktif olmadığından küf infeksiyonu riski yüksek olan hastalarda küf aktif antifungallerin (ekinokandinler, posakonazol, vorikonazol veya izavukonazol gibi diğer azoller) profilakside tercih edilmesi gerekmektedir. AML/MDS gibi aspergilloz infeksiyon riskinin %6'dan yüksek olduğu kemoterapi ile ilişkili nötropeni dönemi boyunca küf etkinliği olan azollerin kullanılması gerekmektedir. Aynı zamanda GVHD (graft versus host disease) ve postallojenik kök hücre nakli sonrasındaki geç evrede de yine küf etkinliği olan azollerin (posakonazol gibi) tercih edilmesi gerekmektedir.^{68,70-73} Düşük riskli olan ve granülosit stimüle edici faktör (GCSF) kullanılan durumlarda profilaksi önerilmemektedir.⁷⁴

c.Antiviral profilaksi:

Allojenik kök hücre nakilli olan ve indüksiyon kemoterapisi alacak olan lösemi hastalarında herpes simplex virüs seropozitifliği bulunan hastalarda nükleozid analogu (asiklovir gibi) verilmesi önerilmektedir.²

Hepatit B virüsünün yeniden aktive olma riski yüksek olan hastalar için bir nükleosid reverstranskripsiyon inhibitörü (örneğin, entecavir veya tenofovir) ile tedavi önerilmektedir.^{75,76}

2.6.2.Empirik Tedavi

Bir nötropenik hastada ateş, acil bir tıbbi durum olarak düşünülmelidir. Geniş spektrumlu antibakteriyeller mümkün olan en kısa sürede (60 dakikalık triyaj içinde) ve böbrek ve/veya hepatik fonksiyon için ayarlanan tam dozlarda verilmelidir. Ampirik tedavinin amacı, nötropenik hastalarda hızla ciddi veya hayati tehlike yaratan enfeksiyona neden olabilecek en muhtemel ve en virülan patojenleri kapsamalıdır.¹⁴ Aşağıdaki genel ilkeler geçerlidir:

Patojen bilindiğinde bile, antibiyotik rejimi, birçok immüno-komplike konakta benimsenen tedavi stratejisinin aksine, diğer patojenlerin olasılığı için geniş spektrumlu olmalıdır. Yüksek riskli hastalarda, antibiyotikler genellikle hastane ortamında intravenöz (IV) uygulanmalıdır.

Antibiyotik tedavisi düzenlenirken hastanın öyküsü, semptomları, belirtileri, son antibiyotik kullanımı ve alerji öyküsü, kültür verileri, bulunduğu nozokomiyal patojenlerin duyarlılık paternleri göz önünde bulundurulmalıdır.⁷⁷

Başlanan tedavi ideal olarak, bakterisit olmalıdır. Gram pozitif bakteriler nötropenik ateş ataklarında en sık rastlanan patojenler olsa da, virülansları ve sepsise neden olmaları nedeniyle gram negatif patojenlerin kapsanması önemlidir.^{78,79} Ayrıca, gram negatif mikroorganizmalar, kan dolaşımının dışındaki bölgelerde gelişen örneğin, solunum yolu, safra yolu, gastrointestinal sistem, idrar yolu ve cilt enfeksiyonlarının⁸⁰ çoğuna neden olmaya devam etmektedir ve polimikrobiyaldir.^{78,79} Klinisyenler, kendi kurumlarındaki mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profilinin zaman içindeki değişimini de bilmeli ve göz önünde bulundurmalıdır.^{77,78} Her ne kadar anaerobik bakteriler gastrointestinal kanalda bol miktarda mevcut olsa da, ilk ampirik rejime spesifik anaerobik etkinlikte antibiyotik eklemek gerekli değildir. Anaerobik bakteremi, Fransa'dan büyük bir dizi kanser hastasında atakların yalnızca %3,4'ünde meydana gelmiştir⁸¹ ve anaerobik bakteriler genellikle polimikrobiyal enfeksiyonların bir parçasıdır.⁸² Anaerobik etkinlikteki antibiyotikleri, anaerobların neden olduğu bilinen veya beklenen hastaların rejimlerine dahil etmek gerekir.

Antibiyotik seçimi, immüsupresyonun derecesi, önceki antibiyotik ve enfeksiyon öyküsü, lokal antibiyotik direnç paternleri ve kullanılan ajanın bakterisit olup olmadığına göre yapılmalıdır.^{77,78} Beta-laktamlar gibi bazı ilaçlar zamana bağlı etki göstermektedir. Beta-laktamları kullanırken, ilaç konsantrasyonlarının patojen için minimum inhibitör konsantrasyondan daha büyük olmasını sağlamak için doğru dozaj aralıkları kullanılmalıdır. Farmakodinamiği optimize etmek için 30 dakikadan fazla klasik dozajlama yerine uzamış infüzyon şeklinde (üç veya dört saatte uzatılmış infüzyon veya sürekli infüzyon) vermeye ilgi artmaktadır. Beta-laktamlarla uzun süreli infüzyon stratejilerinin kullanımı için endikasyonlar belirlenmemiştir, ancak ciddi hastalığa sahip olan ve / veya ilaca dirençli gram negatif basil ile enfekte olma riski yüksek olan nötropenik ateşli hastalarda uzun süreli infüzyon verilmesi makuldür. Aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi diğer antibiyotikler konsantrasyona bağlı öldürme sergilerler ve gram negatif sepsis tedavisinde önemlidir.^{67,78}

Sefepim, meropenem, imipenem-silastatin veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal etkinliği olan beta-laktam ajanı ile monoterapinin başlatılması

önerilmektedir. Seftazidim; monoterapinin de etkili olduğu ve direnç oranlarının düşük olduğu bazı kanser merkezlerinde kullanılabilir. Bununla birlikte, gram negatif bakteriler arasında artan direnç oranları ve gram pozitif bakterilere (streptokok gibi) karşı sınırlı aktivitesi nedeniyle seftazidim monoterapisi önerilmemektedir. Bu ajanların normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar için klasik (yani 30 dakikadan fazla) dozları şunlardır;

Sefepim - sekiz saatte bir 2 g IV

Meropenem - sekiz saatte bir 1 g IV

Imipenem-silastatin - altı saatte bir 500 mg IV

Seftazidim - sekiz saatte bir 2 g IV

Piperasilin-tazobaktam - her altı ile sekiz saatte bir 4.5 g IV; Pseudomonas olduğuna dair ciddi şüphe varlığında (özellikle ağır hasta olan veya hastalığın başlangıcında florokinolon profilaksisi almayanlarda) altı saatte bir 4.5 g IV verilmelidir.

Klasik dozların dışında beta laktamların uzamış infüzyonda verilmesi son dönemde daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Başlangıç rejimine; genel durum bozukluğu, hipotansiyon gibi klinik durumun kötüleşmesi, enfeksiyon odağının varlığı (pnömoni, selülit vb.) ya da antibiyotik direncinin olduğu durumlarda diğer antibiyotikler (aminoglikozitler, florokinolonlar ve / veya vankomisin) eklenebilir.

Başlangıç rejimlerinde rutin olarak gram pozitif etkinliği olan rejimlerin başlanmasının klinik fayda sağlamadığı tespit edilmiştir.⁸³⁻⁸⁶ Yapılan 14 randomize çalışmayı kapsayan meta-analizde, standart ampirik tedaviye gram pozitif etkinliği olan antibiyoterapinin eklenmesi kanserli ve nötropenik ateşli hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmadığı saptanmıştır.⁸⁶ Vankomisin ve gram pozitif kokları hedefleyen ajanlar başlangıç tedavisi için rutin önerilen rejim olmamakla birlikte hemodinaminin bozuk olduğu durumlar, pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve katatere bağlı enfeksiyonların (kateter giriş bölgesinde selülit veya infüzyon sırasında titreme) olması durumunda tedaviye eklenmelidir. Enterokok ve *Staphylococcus aureus*'un direnç riskini artırabildiği için, vankomisinin ampirik olarak verilmesinden kaçınılması gerekmektedir.¹⁴ Mukoziti olan, florokinolon profilaksisi alan hastalarda ampirik olarak seftazidim tedavisine geçilmesi durumunda gram pozitif etkinliği olan bir ajanı tedavi rejimine eklemek gerekmektedir. Çünkü viridans grubu streptokokların neden olduğu sepsis ve akut solunum sıkıntısı sendromu riski, bu ajanların etkinliği sınırlı olduğu için artmaktadır.^{14,87-90}

Ampirik gram-pozitif etkinliği olan ajanın başlanması, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE) ile kolonize olan hastaların hemodinamisi bozulduğunda veya gram pozitif bakteremi olması durumunda eklenmesi önemlidir.

Vankomisin ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonu akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Vankomisin ve antipsödomonal beta-laktam kombinasyonu verilmesi gereken hastalarda, piperasilin-tazobaktam dışında bir beta-laktam kullanılabilir (örn. sefepim).

Ek olarak; nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, karın içi enfeksiyon (nötropenik enterokolit dahil [typhlitis] dahil), pelvik enfeksiyon veya anaerobik bakteremi kanıtı varlığında anaerobik etkinliği olan bir ajan eklenmelidir.

2.6.3.Rejimlerin karşılaştırılması

a.Monoterapi: *Pseudomonas aeruginosa*'yı kapsayan beta-laktam ajan (örneğin sefepim, meropenem, imipenem-silastatin, piperasilin-tazobaktam veya seftazidim) ile monoterapi sıklıkla kullanılır; yapılan klinik çalışmalar, kombine tedavi rejimine kıyasla eşdeğer sonuçlar vermiştir.^{91,92} Ek olarak, genellikle kombinasyon rejimlerine kıyasla monoterapi rejimlerinde daha az yan etki görülmüştür.⁹³ Çok merkezli randomize bir çalışmada, 411 hastada meropenem ile seftazidim karşılaştırılmış ve sonuçlar klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon için benzer olarak saptanmış.⁹⁴ Çok merkezli açık etiketli randomize bir çalışmada, 528 hastada piperasilin-tazobaktam ile sefepimin etkinlik ve güvenliği karşılaştırılmış olup çok değişkenli analizde, piperasilin-tazobaktamın tedavi başarısı daha fazla bulunmuştur.⁹⁵

Bir meta-analizde nötropenik ateşi olan sefepim alan hastalarda diğer beta-laktam antibiyotiklere kıyasla mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Her iki grupta bir beta-laktamın yanı sıra beta-laktam olmayan bir antibiyotiğin kombinasyonunu veya monoterapi alan hastaları içermekteydi.⁹⁶ Bununla birlikte, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından yapılan bir meta-analizde sefepim alan hastalar ile diğer antibiyotik rejimini alan hastalar arasında mortalite açısından bir fark olmadığı saptandı.^{97,98} IDSA yönergelerine göre uygun bir seçenek olarak sefepim önerilmeye devam etmektedir.¹⁴

Monoterapi ile ilgili bir endişe, antibiyotik direnç oranlarının artması halinde tedavi rejiminin etkinliğinin azalma ihtimalidir. Tek ajanlı rejimler, özellikle seftazidim, sıklıkla antibiyotik uygulaması gerektiren bu hasta grubunda dirençli organizmaların oluşmasına

neden olabilmektedir. Bu nedenle, antibiyotik direncinin yakından takip edilmesi gerekmektedir.

b.Kombinasyon tedavisi: Çok sayıda kombinasyon antibiyotik rejimi, nötropenik ateşte ilk ampirik tedavi olarak incelenmiştir, ancak birbirlerine veya monoterapiye üstünlüğü olduğu kanısına varılmamıştır.^{99,100} Bir yaklaşım, bir aminoglikozid ile kombinasyon halinde genişletilmiş spektrumlu bir beta-laktamın (örneğin; piperasilin, seftazidim) kullanılmasıdır. Diğer kombinasyon rejimleri ise çift beta-laktamlar veya bir beta-laktam ve bir florokinolon bulunur. Nötropenik ateşin ampirik tedavisi için siprofloksasin+beta-laktam kombinasyonlarını, aminoglikozid+beta-laktam rejimleriyle karşılaştıran sekiz randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi klinik yanıt ve tüm nedenlere bağlı ölüm için her iki grup için benzer etkinlik göstermiştir.⁹⁹ Artan toksisite nedeniyle ikili beta-laktamlı rejimlerden genellikle kaçınılması önerilmektedir. Çoklu ilaca direnç gösteren gram negatif basil prevalansının yüksek olduğu kurumlarda; başlangıç rejimi olarak piperasilin-tazobaktam+tigesiklin kombinasyonunun monoterapiye göre avantajları olabileceği bildirilmektedir.¹⁰¹

Penisiline alerjisi olan özellikle ani tip aşırı duyarlılığı olan (ürtiker veya bronkospazm) hastalarda başlangıç tedavi rejiminde beta laktamların kullanılmaması gerekmektedir. Bu tür hastalarda aztreonam + vankomisin veya siprofloksasin + klindamisin tedavilerinin başlanması önerilmektedir.¹⁴ Bu rejimlerden ise uzun süre klindamisinin verilmesi gereken durumlarda *Clostroides difficile* riskini artırmayan aztreonam + vankomisin rejiminin verilmesi önerilmektedir. Genel olarak hasta öncesinde florokinolon almış ise tekrar verilmesi önerilmemektedir. Penisilin alerjisi bulunan hastaya alternatif rejime karar verilirken lokal antibiyotik direnç profili ve hastanın önceki kültür üremeleri göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁴

2.6.4.Rejimde modifikasyonlar

Febril nötropenik hastaların takibi sırasında verilen tedavinin modifikasyonu aşağıdaki prensiplere göre yapılması önerilmektedir¹⁴;

a. Genel durumu stabil hastanın beklenmeyen ateşinin olması durumunda başlangıç rejiminin ampirik olarak düzenlenmesi gerekebilmektedir. Bunun yanı sıra, enfeksiyon tespit edilmesi durumunda rejim enfeksiyona göre ayarlanmalıdır.

b. Mikrobiyolojik ve/veya klinik bulgulara dayanılarak enfeksiyonun tespit edilmesi durumunda; bölgeye uygun antibiyotiklerle ve izole edilen mikroorganizmaların duyarlılık spektrumuna göre antibiyoterapisinin düzenlenmesi önerilmektedir.

c. Vankomisin gibi gram pozitif etkinlikte olan tedavilerin başlanması durumunda gram pozitif etken izole edilmediyse iki üç gün sonra bu tedavi kesilebilir. Vankomisinin sık kullanımı direnç gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (örneğin vankomisine dirençli *Enterococcus* spp).

d. Nötropenik ateş nedeniyle başlanan standart bir antimikrobiyal rejimin ilk dozlarından sonra hemodinamik olarak instabil hale gelen hastalara mantarların yanı sıra dirençli gram pozitif, dirençli gram negatif ve anaerob mikroorganizmaların kapsanması için tedavinin genişletilmesi gerekmektedir.

e. Yüksek riskli, enfeksiyon odağı olmayan hastalarda geniş spektrumlu antibiyoterapinin dört ile yedinci gününde ateş hala devam ediyorsa tedaviye antifungal eklenmesi önerilmektedir.

f. Oral ülseri *Candida* spp. veya Herpes Simplex Virüs sebebiyle olabileceğinden tedaviye asiklovir ya da flukonazol eklenmesi gerekebilir.

g. İshalli hastalarda, abdominal bulgu varsa, testler sonuçlanana kadar *C. difficile* 'e yönelik ampirik tedavi başlanması önerilmektedir.

Kalıcı ateş; HSCT alıcıları dahil olmak üzere hematolojik maligniteli hastalarda ampirik tedavi sonrası beklenen ateş yanıtı beş gün olup, solid organ tümörü olan hastalarda iki gündür. Ortaya çıkan ortanca süre, katı tümörlü hastalar için sadece iki gün aksine, beş gündür¹⁴. Başlangıç antibiyoterapi rejiminin modifikasyonu, tek başına kalıcı ateş için gerekli değildir. Bununla birlikte, ampirik antibiyotiklerin başlatılmasından sonra ateşi devam eden hastalarda; olası enfeksiyon odağı tekrar araştırılmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji servisinde Eylül 2015 ve Kasım 2018 tarihleri arasında yatan hastaların dosyaları incelendi. Kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olan hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve bazı karakteristik özellikleri (altta yatan kanser tipi, yeni tanı, relaps veya remisyon aşamaları, eşlik eden diğer hastalıklar, sistemik kortikosteroid, santral kateter/infeksiyon varlığı, total parenteral beslenme, idrar sondası varlığı, nazogastrik sonda varlığı, enfeksiyon odakları, enfeksiyon sebebiyle opere olması gerekti mi, son altı ay içinde yoğun bakım ya da başka serviste yatış öyküsü, profilaktik tedavi uygulanıp uygulanmadığı, ampirik başlanan antibiyoterapinin üreyen mikroorganizmayı kapsayıcılığı, nötropeni süreleri, mortalite olup olmadığı, olduysa kaçınıcı günde olduğu gibi parametreler değerlendirildi.

3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hematolojik bir malignite sebebiyle hematoloji servisinde yatıyor olup, gram negatif bakteriyemi mevcut olması çalışmaya dahil etme kriteri olarak kabul edildi.

3.2 Çalışmadan Çıkarma Kriterleri

Hematolojik malignite dışında başka bir tanı ile yatıyor olmak ve gram negatif bakteriyeminin olmaması dışlama kriteri olarak kabul edildi.

3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

Ateşi olan hastaların alınan kan kültürleri Bactec™ 9120 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) ve 06/2017 tarihinden itibaren VersaTREK® (TREK Diagnostic Systems, Cleveland, Ohio, USA) otomatize sistemlerle yapıldı. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların tiplerindirilmesi ve antimikrobiyal duyarlılıkları için konvansiyonel yöntemlerinden yararlanıldı gerektiğinde VİTEK® 2 Compact (bioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyalılık Testleri Komitesi (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler ise medyan (25. persantil- 75. persantil) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenler için T-testi ile, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesinde Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak önemlilik için $p < 0,05$ yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışma süresince Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji servisi'nde hematolojik malignite sebebiyle yatan, takibinde kan kültüründe gram negatif üremesi olan 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Belirlenen süre içinde 95 hastanın 164 gram negatif bakteriyemi atağı incelendi. 164 gram negatif üremenin olduğu andaki risk faktörleri incelenerek, mortalite üzerindeki etkisi incelendi.

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; çalışmaya alınan toplam 95 hastanın 59 (%62)'u erkek, 36 (%38)'sı kadın; yaş ortalaması 52,92±13,83 yıl (yaş aralığı 21-78 yıl) idi. 95 hastanın 44 (%46)'ünün öldüğü tespit edildi. Ölen 44 hastanın 14 (%31,8)'ünün kadın 30 (%68,2)'unun erkek olduğu saptandı. Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyet ve ölüm oranları

Parametre	Yaşayan (n=51)	Ölen (n=44)
Yaş ortalaması ±SD	51,41±14,75	54,68±12,62
Cinsiyet		
Erkek	29(30,53)	30(31,58)
Kadın	22(23,16)	14(14,74)
AKİT	2(2,10)	1(1,05)
OKİT	2(2,10)	4(4,20)

95 hastanın primer hematolojik tanısı incelendiğinde 48 (%50)'i AML, 21 (%22)'i lenfoma, 13 (%13)'ü ALL, 7 (%7)'si multiple myelom, üçü (%3) MDS, üçü (%3) aplastik anemi, tanısı mevcut idi. Üç hastada MDS' den AML'ye transformasyon olduğu saptandı. Tablo 4.2'de primer hematolojik malignite tanı dağılımları özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Primer Hematolojik Tanılar

	Sayı (n=95)	%
AML	48	50
Lenfoma	21	22
ALL	13	13
Multiple Myelom	7	7
MDS (Miyelodisplastik sendrom)	3	3
Aplastik anemi	3	3

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde 28 (%29) hastada hipertansiyon, 21 (%22) hastada kardiyak hastalık, 17 (%17) hastada diyabetes mellitus, 12 (%12) hastada intrakranial patoloji, 10 (%10) hastada KOAH, 10 (%10) hastanın kronik böbrek hastalığı, sekiz (%8) hastada kronik karaciğer hastalığı, dört (%4) hastada tiroid hastalığı, üç (%3) hastada malignite, bir (%1) hastada demans, mevcut idi. Tablo 4.3'te altta yatan komorbidite verileri özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Altta Yatan Komorbidite Verileri

	Sayı (n=95)	%
Hipertansiyon (HT)	28	29
Kardiyak hast.	21	22
Diyabetes mellitus (DM)	17	17
İntrakranial patoloji(kitle/SVO)	12	12
Kronik obstrüktif akciğer hast. (KOAH)	10	10
Kronik böbrek hast. (KBH)	10	10
Kronik karaciğer hast.	8	8
Tiroid hastalığı	4	4
Malignite	3	3
Demans/Alzheimer	1	1

164 bakteriyemi atağında hastaların kemoterapi fazları incelendiğinde 66 (%40)'sı relaps döneminde olduğu, 55 (%33)'i indüksiyon kemoterapisi, 42 (%25)'sinin remisyonunda olup konsolidasyon kemoterapisi almakta olduğu tespit edildi. Tablo 4.4'te kemoterapi fazları özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Kemoterapi Fazı

	Sayı (n=164)	%
Relaps/refrakter	66	40,24
İndüksiyon	55	33,53
Konsolidasyon	42	25,60

164 gram negatif üreme atağı olduğu andaki enfeksiyon odakları irdelendiğinde 110 (%67)'unda gastrointestinal sistemde enfeksiyon, 84 (%51)'ünde pnömoni, 79 (%42)'unda mukozit, 61 (%37)'inde yumuşak doku enfeksiyonu, 39 (%23)'unda katater enfeksiyonu, 26 (%15)'sında üst solunum yolu enfeksiyonu, 17 (%10)'sinde idrar yolu enfeksiyonu mevcut idi. Tablo 4.5'te enfeksiyon odakları özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Enfeksiyon Odakları

	Sayı (n=164)	%
Pnömoni	84	51,21
Mukozit	79	42,07
Yumuşak doku enfeksiyonu	61	37,19
Katater enfeksiyonu	39	23,78
Üst solunum yolu enfeksiyonu	26	15,85
İdrar yolu enfeksiyonu	17	10,36

Yine 164 gram negatif bakteriyemi atağının 148 (%90)'inde steroid kullanımı, 51 (%31)'inde santral venöz katater, 27 (%16)'sinde üriner katater, 24 (%14)'ünde glutamin kullanımı, 19 (%11)'unda TPN, ikisinde (%1) PEG mevcuttu. Tablo 4.6'da invaziv girişimler ve medikal tedavi dağılımları özetlenmiştir.

Tablo 4.6. İnvaziv girişimler/medikal tedaviler

	Sayı(n=164)	%
Steroid tedavisi	148	90,24
Santral venöz katater	51	31,09
Üriner katater	27	16,46
Glutamin kullanımı	24	14,63
TPN	19	11,58
PEG	2	1,21

Gram negatif bakteriyemi ataklarının 129 (%78)'unda trimetoprim-sulfametaksazol, 56 (%34)'sında flukonazol, 31 (%18)'inde posakonazol, 12 (%7)'sinde florokinolon kullanımı mevcut idi. Tablo 4.7'de başlanan profilaktik tedaviler özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Başlanan profilaktik tedaviler

	Sayı (n=164)	%
Antibiyotik Tedavisi		
Trimetoprim-Sulfametaksazol	129	78,65
Florokinolon	12	7,3
Antifungal Tedavi		
Flukonazol	56	34,14
Posakonazol	31	18,90

164 atağın 161'ine ampirik antibiyoterapi başlandığı saptandı. Bunların 31 (%19)'ine trimetoprim-sulfametaksazol, bir hastaya sefalosporin grubu bir antibiyotik, 13 (%8) atakta klaritromisin, 36 (%22) atakta metronidazol, 84 (%51) atakta piperasilin tazobaktam, 77 (%47) atakta karbapenem grubu bir antibiyotik, 44 (%27)'ünde aminoglikozid grubu bir antibiyotik, iki (%1) atakta tigesiklin, 104 (%63) atakta glikopeptid grubu bir antibiyotik, 22 (%13)'sinde daptomisin, 145 (%88) atakta antifungal başlandı. Antifungallerin

dağılımına bakıldığında ise 31 (%19)'i liposomal amfoterisin B, 40 (%24)'ü vorikonazol, 3 (%2)'ü mikafungin, 6 (%3)'sü kaspofungin olarak saptandı. 53(%32) atakta antiviral, iki (%1) atakta ise antitüberküloz tedavi verildiği tespit edildi. Tablo 4.8'de ampirik başlanan tedaviler özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Ampirik Başlanan Tedaviler

	Sayı (n=164)	%
Antibiyotik Tedavisi		
Glikopeptid	104	63,41
Piperasilin-tazobaktam	84	51,21
Karbapenem	77	46,95
Aminoglikozid	44	26,82
Metronidazol	36	21,95
Trimetoprim-Sulfametaksazol	31	18,90
Lipopeptid	22	13,41
Klaritromisin	13	7,92
Tigesiklin	2	1,21
Antitüberküloz tedavisi	2	1,21
Antifungal Tedavisi		
Vorikonazol	40	24,39
Lipozomal amfoterisin B	31	18,90
Kaspofungin	6	3,65
Mikafungin	3	1,82
Antiviral tedavi	53	32,31

Etken saptandıktan sonra tedavi modifikasyonu yapılarak başlanan tedaviler incelendiğinde atakların 75 (%45)'ine karbapenem, 26 (%15)'sına aminoglikozit, dokuzunda (%5) kolistin, altısında (%3) tigesiklin, üçüne (%2) sefepim, birine (%0,60) trimetoprim-sulfametaksazol mevcut idi. Tablo 4.9'da etkene yönelik tedavi dağılımları özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Etkene Yönelik Tedavi Dağılımı

	Sayı (n=164)	%
Karbapenem	75	45,73
Aminoglikozid	26	15,85
Kolistin	9	5,48
Tigesiklin	6	3,65
Sefepim	3	1,82
Trimetoprim-Sulfametaksazol	1	0,60

İzole edilen mikroorganizma dağılımına bakıldığında 65 (%39,63) kültürde *Escherichia coli*, 37 (%22,56) kültürde *Klebsiella* spp., 26 (%15,85)'sında *Pseudomonas* spp., 24 (%14,63) kültürde *Acinetobacter* spp., dördünde (%2,4) *Enterobacter* spp., üçünde (%1,8) *Salmonella* spp, üçünde (%1,8) *Stenotrophomonas maltophilia*, ikisinde (%1,2) *Proteus mirabilis*, birinde (%0,6) *Serratia marcescens* tespit edildi. Tablo 4.10'da izole edilen gram negatif mikroorganizma dağılımı özetlenmiştir.

Tablo 4.10. İzole edilen gram negatif mikroorganizmalar

	Sayı(n=164)	%
<i>Escherichia coli</i>	65	39,63
<i>Klebsiella spp</i>	37	22,56
<i>Pseudomonas spp.</i>	26	15,85
<i>Acinetobacter spp.</i>	24	14,63
<i>Enterobacter spp.</i>	4	2,43
<i>Salmonella spp.</i>	3	1,82
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	1,82
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,20
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,60

Ampirik başlanan tedavilerin 95 (%57,9)'inin uygun olmadığı, etkenin ampirik tedaviye duyarlı olmadığı (dirençli, orta duyarlı) tespit edildi; 47 (%28,7)'sinin ise etkeni kapsadığı tespit edildi.

Etken üredikten ortalama $2\pm 1,69$ gün sonra etkene yönelik tedavi modifikasyonunun yapıldığı tespit edildi [median değer=2 (1,00-3,00)].

Etkene yönelik tedaviden sonra alınan kontrol kan kültürlerinde tedavi öncesi üreyen mikroorganizmanın 31 (%19) atakta üremeye devam ettiği gözlemlendi.

Hastaların gram negatif üremesi olduktan iki gün sonrasında 20 hastanın öldüğü saptanırken, yedinci gün ölen hasta sayısı 32, 14. günde ölen hasta sayısının 35 olduğu saptandı.

Hastaların gram negatif üremesi olduğundaki ortalama yatış süresi $43\pm 44,6$ olarak saptandı [median değer=25(17-57,75)].

164 atağın dokuzunda (%5,48) yoğun bakım yatış öyküsü tespit edildi. Altı ay içinde yatış öyküsü olan 85 (%52) atak, servisler arası transfer öyküsü olan 35 (%21) atak tespit edildi.

164 gram negatif bakteriyemi atağının 145'inde nütropeni atağı tespit edildi. Üreme olduğundaki ortalama nütropeni süresi ise 10,94±13,40 [median değer=8 (4-12)]. Gram negatif üremenin olduğu ataklar değerlendirildiğinde; son altı aydaki hastane yatış sayısı irdelendiğinde 85'inde hastane yatış öyküsü mevcuttu.

Servise ilk yatışında nütropenisi olan 47 (%29) atak tespit edilirken 16 (%10)'sının nötrofil sayısı 100'ün altında olduğu tespit edildi. Tablo 4.11'de gram negatif üreme üzerine etkisi olabilecek olası risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Gram negatif üreme üzerine etkisi olabilecek olası risk faktörleri

	SAYI (N=164)	YÜZDE (%)
Üreme olduğunda nütropeni varlığı	145	88,4
Uygun olmayan ampirik antibiyoterapi	95	57,9
Altı ay içinde yatış öyküsü	85	51,8
İlk yatışta febril nütropeni varlığı	47	28,64
Uygun ampirik antibiyoterapi	47	28,7
Servisler arası transfer öyküsü	35	21,34
Etkene yönelik tedaviden sonra üremenin devam ettiği atak	31	19
İlk yatışta nötrofil sayısı<100	16	9,75
Yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü	9	5,48
	ORTALAMA DEĞER	MEDİAN DEĞER
Etken üredikten sonra etkene yönelik tedavi başlama süresi	2±1,69 gün	2 (1,00-3,00)
Üreme esnasında ortalama yatış günü	43±44,6 gün	25 (17-57,75)
Üreme esnasında nütropeni günü	10,94±13,40 gün	8 (4-12)

Hastaların üreme olduğundaki lökosit sayısının ortanca değeri 201/mm³ (79-744) olup nötrofil sayısı 9/ mm³ (2,00-58,00) olarak tespit edilmiştir. Hemoglobün 8,70 g/dL (8,00-9,70),

hemotokrit değeri 25,00 (23,00-28,00), trombosit sayısı 20500,00/ mm³ (13200-34100) olarak tespit edilmiştir. Sedimentasyon hızı 28/h (16,00-40,00), c-reaktif protein 13,00mg/L (4,94-25,00), kreatinin 0,75mg/ dL (0,56-1,00), ALT 32,00 U/L (18-44), AST 20 U/L (14-30), total bilirubin 1,04 mg/dL (0,70-1,60), direkt bilirubin 0,40 mg/dL (0,20-0,80), albümin değeri ortalama 3,15±0,63mg/dL, INR 1,14 (1,00-1,38) olarak tespit edilmiştir. 95 hastanın gram negatif üremesi olduğu andaki laboratuvar sonuçları tablo 4.12’de özetlenmiştir.

Tablo 4.12. Laboratuvar parametreleri (albumin dışında median değerleri verilmiştir)

WBC (lökosit) (/mm ³)	201,00 (79-744)
Nötrofil sayısı(/mm ³)	9,00 (2,00-58,00)
Hemoglobin(g/dL)	8,70 (8,00-9,70)
Hematokrit(%)	25,00 (23,00-28,00)
Trombosit sayısı(/mm ³)	20500,00 (13200-34100)
Sedimentasyon hızı(/h)	28,00 (16,00-40,00)
C-reaktif protein(mg/dL)	13,00 (4,94-25,00)
Kreatinin(mg/dl)	0,75 (0,56-1,00)
ALT(U/L)	32,00 (18-44)
AST(U/L)	20 (14-30)
Total bilirubin(mg/dl)	1,04 (0,70-1,60)
Direkt bilirubin(mg/dl)	0,40 (0,2-0,8)
Albumin(mg/dl)	3,15 ±0,63
INR	1,14 (1-1,38)

Tablo 4.13 İkinci ve yedinci gün mortalite

PARAMETRE		2.GÜN MORTALİTE		7.GÜN MORTALİTE			
		YAŞAYAN N(%)	ÖLEN N(%)	P	YAŞAYAN N(%)	ÖLEN N(%)	P
CİNSİYET	Kadın	29(80,6)	7(19,4)	0,675	24(66,7)	12(33,3)	0,865
	Erkek	44(74,6)	15(25,4)		37(62,7)	22(37,3)	
OKİT		6(100)	0	0,330	6(100)	0	0,085
AKİT		2(100)	0	-	2(100)	0	-
Yoğunbakım ünitesinde yatış öyküsü		5(62,5)	3(37,5)	0,382	3(37,5)	5(62,5)	0,130
Altı ay içinde yatış öyküsü		34(69,4)	15(30,6)	0,125	29(59,2)	20(40,8)	0,400
Servisler arası transfer öyküsü		15(62,5)	9(37,5)	0,100	13(54,2)	11(45,8)	0,347
Üreme olduğunda nötropeni varlığı		65(78,3)	18(21,7)	0,464	53(63,9)	30(36,1)	1,00
İlk yatışta febril nötropeni varlığı		20(69)	9(31)	0,346	15(51,7)	14(48,3)	0,147
İlk yatışta nötrofil sayısı<100		8(66,7)	4(33,3)	0,464	8(66,7)	4(33,3)	1,00
Etkene yönelik tedavi sonrasında aynı etkenin üreme durumu		5(71,4)	2(28,6)	-	5(71,4)	2(28,6)	0,309
AMPİRİK TEDAVİ UYGUNLUĞU	UYGUN	26(83,9)	5(16,1)	0,544	23(74,2)	8(25,8)	0,407
	UYGUN DEĞİL	44(75,9)	14(24,1)		37(63,8)	21(36,2)	
HEMATOLOJİK TANI	AML	37(77,1)	11(22,9)	1,00	31(64,6)	17(35,4)	1,00
	ALL	8(61,5)	5(38,5)	0,171	7(53,8)	6(46,2)	0,598
	Aplastik anemi	2(66,7)	1(33,3)	-	2(66,7)	1(33,3)	1,00
	MDS	3(100)	0(0)	-	1(33,3)	2(66,7)	0,290
	Lenfoma	19(90,5)	2(9,5)	0,142	16(76,2)	5(23,8)	0,298
	MM	4(57,1)	3(42,9)	0,347	4(57,1)	3(42,9)	0,698
KEMOTERAPİ FAZİ	İndüksiyon	24(68,6)	11(31,4)	0,227	17(48,6)	18(51,4)	0,027
	Konsolidasyon	16(88,9)	2(11,1)	0,227	15(83,3)	3(16,7)	0,108
	Refrakter	33(78,6)	9(21,4)	0,912	29(69)	13(31)	0,509
ENFEKSİYON ODAGI	Üst solunum yolu enf.	8(57,1)	6(42,9)	0,084	6(42,9)	8(57,1)	0,128
	Pnömoni	35(68,6)	16(31,4)	0,072	28(54,9)	23(45,1)	0,068
	İdrar yolu enf.	11(91,7)	1(8,3)	0,284	7(58,3)	5(41,7)	0,750

	Yumuşak doku enf.	28(80)	7(20)	0,760	25(71,4)	10(28,5)	0,369
ENFEKSİYON ODAĞI	Mukozit	32(78)	9(22)	1,00	25(61)	16(39)	0,721
	Batın içi enf.	47(79,7)	12(20,3)	0,560	38(64,4)	21(35,6)	1,00
	Katater enf.	16(69,6)	7(30,4)	0,505	11(47,8)	12(52,2)	0,102
KOMORMİD HASTALIKLAR	KOAH	5(50)	5(50)	0,048	4(40)	6(60)	0,160
	KBH	5(50)	5(50)	0,048	5(50)	5(50)	0,487
	Kardiyak hast.	13(61,9)	8(38,1)	0,082	12(57,1)	9(42,9)	0,612
	DM	12(70,6)	5(29,4)	0,532	9(52,9)	8(47,1)	0,429
	Kronik karaciğer hastalığı	5(62,5)	3(37,5)	0,382	4(50)	4(50)	0,451
	Tiroid hast.	3(75)	1(25)	-	2(50)	2(50)	0,616
	HT	18(64,3)	10(35,7)	0,108	16(57,1)	12(42,9)	0,488
	Malignite	3(100)	0	-	3(100)	0	0,550
	Demans/Alzheimer	1(100)	0	-	0	1(100)	-
	İntrakranial patoloji (kitle/SVO)	6(50)	6(50)	0,029	4(33,3)	8(66,7)	0,024
İNVAZİV GİRİŞİMLER/ MEDİKAL TEDAVİLER	Santral venöz katater	22(68,8)	10(31,3)	0,282	17(53,1)	15(46,9)	0,168
	Üriner katater	10(55,6)	8(44,4)	0,028	4(22,2)	14(77,8)	<0,001
	TPN	7(70)	3(30)	0,693	5(50)	5(50)	0,487
	PEG	2(100)	0	-	1(50)	1(50)	-
	Steroid tedavisi	64(78)	18(22)	0,490	53(64,6)	29(35,4)	1,00
	Glutamin kullanımı	8(57,1)	6(42,9)	0,084	6(42,9)	8(57,1)	0,133
PROFİLAKTİK BAŞLANAN TEDAVİLER	Florokinolon	5(83,3)	1(16,7)	1,00	3(50)	3(50)	-
	TMP-SMX	58(77,3)	17(22,7)	0,775	48(64)	27(36)	1,00
	Flukonazol	26(81,3)	6(18,8)	0,639	24(75)	8(25)	0,181
	Posakonazol	16(88,9)	2(11,1)	0,227	13(72,2)	5(27,8)	0,607
AMPİRİK BAŞLANAN TEDAVİLER	TMP-SMX	9(64,3)	5(35,7)	0,302	6(42,9)	8(57,1)	0,133
	Klaritromisin	5(83,3)	1(16,7)	1,00	4(66,7)	2(33,3)	1,00
	Metronidazol	12(70,6)	5(29,4)	0,532	7(41,2)	10(58,8)	0,056
	Piperasilin-tazobaktam	50(92,6)	4(7,4)	<0,001	48(88,9)	6(11,1)	<0,001
	Karbapenem	23(56,1)	18(43,9)	<0,001	13(31,7)	28(68,3)	<0,001
	Aminoglikozid	9(42,9)	12(57,1)	<0,001	6(28,6)	15(71,4)	<0,001
	Tigesiklin	1(100)	0	-	1(100)	0	-
AMPİRİK BAŞLAN	Glikopeptid	47(75,8)	15(24,2)	0,942	39(62,9)	23(37,1)	0,889
	Lipopeptid	6(50)	6(50)	0,029	5(41,7)	7(58,3)	0,109

	Lip.amphoterasin B	14(70)	6(30)	0,551	10(50)	10(50)	0,219
	Vorikonazol	17(73,9)	6(26,1)	0,921	13(56,5)	10(43,5)	0,526
	Kasporfungin	3(75)	1(25)	-	2(50)	2(50)	0,616
	Mikafungin	1(50)	1(50)	-	1(50)	1(50)	-
	Anti-tüberküloz tedavi	1(100)	0	-	0	1(100)	-
	Antiviral tedavi	24(82,8)	5(17,2)	0,521	19(65,5)	10(34,5)	1,00
ETKENE YÖNELİK TEDAVİLER	TMP-SMX	1(100)	0		1(100)	0	-
	Karbapenem	44(95,7)	2(4,3)	0,008	42(91,3)	4(8,7)	0,001
	Aminoglikozid	16(84,2)	3(15,8)	0,667	13(68,4)	6(31,6)	0,165
	Sefepim	1(100)	0	-	1(100)	0	-
	Kolistin	2(50)	2(50)	-	2(50)	2(50)	-
	Tigesiklin	2(66,7)	1(33,3)	-	2(66,7)	1(33,3)	-
ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR	<i>E.coli</i>	41(93,2)	3(6,8)	<0,001	37(84,1)	7(15,9)	<0,001
	<i>Klebsiella spp.</i>	12(66,7)	6(33,3)	0,351	10(55,6)	8(44,4)	0,563
	<i>Acinetobacter spp.</i>	3(25)	9(75)	<0,001	1(8,3)	11(91,7)	<0,001
	<i>Pseudomonas spp.</i>	10(76,9)	3(23,1)	1,00	8(61,5)	5(38,5)	1,00
	<i>Enterobacter spp.</i>	1(100)	0	-	1(100)	0	-
	<i>Salmonella spp.</i>	2(100)	0	-	1(50)	1(50)	-
	<i>S. maltophilia</i>	2(66,7)	1(33,3)	-	1(33,3)	2(66,7)	0,290
	<i>Serratia marcescens</i>	1(100)	0	-	1(100)	0	-
	<i>Proteus mirabilis</i>	1(100)	0	-	1(100)	0	-

PARAMETRE	2.GÜN MORTALİTE			7.GÜN MORTALİTE		
	YAŞAYAN	ÖLEN	P	YAŞAYAN	ÖLEN	P
Üreme olduğunda nötropeni günü	7(4-12)	9,5(1,75-27,75)	0,251	6,00(4-9,5)	8,5(2-20)	0,034
	24(17-56,25)	42,50(16,5-	0,551	24(15-56)	31,5(16,75-	0,762

Üreme olduğunda yatış günü		67,5)			59,75)		
Etkene yönelik tedavi üremeden sonra başlanan süre	2(1-3)	1(1-3)	0,857	2,34(1-3)	2,23(1-3)	0,329	
Ampirik tedavi günü	4(2-10)	4,5(3-10)	0,229	6,4(2-10)	8,75(3-10)	0,177	
Yaş, ortalama ±SD	51,16±14,08	59,55±10,77	0,015	51,86±14,37	54,82±12,75	0,320	
LABORATUVAR BULGULARI	WBC (lökosit) (/mm ³)	243(100-727)	157(39-1402)	0,459	290(100-746)	114(35-824)	0,094
	Nötrofil sayısı(/mm ³)	8(2-55)	13(2-230)	0,431	8(2-55)	13(2-60,50)	0,568
	Hemoglobin(g/dL)	8,55(8-9,3)	8,85(7,91-9,6)	0,958	8,6(8-9,8)	8,6(7,37-9,60)	0,265
	Hemotokrit(%)	24(23-27,50)	25,50(23,92-28)	0,523	25(23-28)	25(21-27,25)	0,419
	Trombosit sayısı(/mm ³)	22000(15050-34550)	15500(7494-31875)	0,100	22100(15300-36350)	18200(8494-31175)	0,073
	Sedimentasyon hızı(/h)	25(15,50-40)	31,50(17,50-56,25)	0,272	25(15-39)	24,50(18-55)	0,187
	C-reaktif protein(mg/dl)	9(3,76-22)	24,50(16,75-31)	<0,001	8(3,76-17)	24,50(11,85-55,50)	<0,001
	Kreatinin(mg/dl)	0,70(0,54-0,90)	0,94(0,63-1,84)	0,017	0,70(0,54-0,89)	0,81(0,59-1,23)	0,104
	ALT(U/L)	38(17,50-46)	23,50(18,75-34,25)	0,100	39(19,50-46)	24(17-42,500)	0,116
	AST(U/L)	19(13-28)	26,50(19,25-43)	0,011	19(13,50-27,50)	23(16-41,25)	0,106
	Total bilirubin(mg/dl)	1(0,66-1,47)	1,24(0,70-3,10)	0,169	0,97(0,60-1,41)	1,30(0,73-2,51)	0,009
	Direkt bilirubin(mg/dl)	0,33(0,20-0,61)	0,73(0,30-2,25)	0,007	0,30(0,18-0,60)	0,63(0,30-1,9)	<0,001
	Albumin ±SD(mg/dl)	3,28±0,60	2,73±0,55	<0,001	3,35 ±0,55	2,79±0,61	<0,001
INR	1,10(1-1,32)	1,34(1,08-1,51)	0,008	1,03(1-1,25)	1,34(1,09-1,55)	<0,001	

Tablo 4.14. İkinci gün lojistik regresyon analizi

	P değeri	OR (%95 GA)
CRP	,018	1,064 (1,011-1,120)

<i>Acinetobacter</i> spp.	,066	4,751 (0,900-25,096)
KOAH	,049	8,175 (1,010-66,163)
Piperasilin-tazobaktam	,009	0,146 (0,035-0,616)

95 hastanın gram negatif üreme olduktan sonraki ikinci ve yedinci gündeki mortalite durumları incelendi. Üreme sonrası ikinci gün mortalite oranına bakıldığında; toplam 36 kadın hastanın yedisinin (%19,4); 59 erkek hastanın 15 (%25,4)'inin öldüğü tespit edildi. İstatistiki olarak cinsiyetin mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (p=0,675). Yedinci gün mortalite oranlarına bakıldığında 12 (%33,3) kadın hastanın öldüğü tespit edilirken; erkek hastaların 22 (%37,3)'sinin öldüğü saptandı. Ancak cinsiyet istatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p=0,865).

Yaş ortalaması ikinci gün yaşayan hastalarda 51,16±14,08, ölen hastalarda 59,55±10,77 olarak tespit edildi. Ölen hastaların ortalama sekiz yaş daha büyük olduğu görüldü. Bu durumun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü (p=0,015). Yedinci gün mortalite üzerine yaş ortalamalarının etkisi incelendiğinde yaşayan hastalarda 51,86±14,37, ölen hastalarda 54,82±12,75 olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,320).

Hastaların primer hematolojik tanuları incelendiğinde AML tanısı olan 44 hastanın 11 (%22,9)'inin ikinci gün öldüğü tespit edilirken; yedinci günde toplam ölen hasta sayısının 17 (%35,4) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=1,00). ALL tanısı olan 13 hasta irdelendiğinde ikinci gün ölen hasta sayısı beş (%38,5) iken; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının altı (%46,2) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak hematolojik malignitenin mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,171; 0,598). Aplastik anemi tanısı olan üç hastadan birinin (%33,3) ikinci günde öldüğü tespit edilirken yedinci günde yine mortalite sayısının değişmediği görüldü. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p=1,00). Miyelodisplastik sendrom tanısı alan 3 hastanın gram negatif üreme olduktan sonraki ikinci günde mortalite gelişmediği görülürken yedinci gün iki (%66,7) hastanın ölmüş olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmadı (p=0,290). Lenfoma tanısı alan toplam 21 hastanın ikinci gün mortalite oranları incelendiğinde iki (%0,142) hastanın ölmüş olduğu görülürken; yedinci gün toplam ölen

hasta sayısının beş (%23,8) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,142; 0,298). Multiple myelom tanısı almış toplam yedi hastanın üçünün (%42,9) öldüğü tespit edilirken; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının değişmediği üç (%42,9) olarak tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,347; 0,698). Hematolojik malignite tanısının mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Kemik iliği transplantasyon öyküsü olan toplam sekiz hastanın ikinci ve yedinci gün mortalite oranı sıfırdı. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,330; 0,085).

Tablo4.15: Yedinci gün lojistik regresyon analizi

	P değeri	OR (%95 GA)
İdrar sonda	,001	28,833(3,733-222,718)
Direkt bilirubin	,028	1,944(1,073-3,522)
Piperasilin-tazobaktam	,000	0,030(0,005-0,180)
<i>Acinetobacter</i> spp.	,037	21,890(1,198-399,878)

Kemoterapi fazları incelendiğinde toplam 35 hastanın indüksiyon fazında olduğu, 11 (%31,4)'inin öldüğü; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının 18 (%51,4)' e yükseldiği görüldü. İkinci gün için p değeri anlamlı saptanmazken, yedinci gün için p değeri 0,027 olarak saptanarak anlamlı bulundu. 18 hastanın konsolidasyon fazında olduğu ikisinin (%11,1) ikinci gün ölmüş olduğu, toplam üç (%16,7) hastanın da yedinci gün ölmüş olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak her iki gün içinde anlamlı olmadığı görüldü. (p değerleri sırasıyla 0,227; 0,108.) 41 hastanın refrakter dönemde olduğu tespit edildi. Dokuzunun (%21,4) ikinci gün ölmüş olduğu tespit edilirken; yedinci gün toplam 13 (%31) hastanın öldüğü görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,912; 0,509).

Enfeksiyon odakları incelendiğinde üst solunum yolu enfesiyonu tanısı almış toplam 14 hastanın altısının (%42,9) ikinci gün ölmüş olduğu tespit edildi. Yedinci gün ölmüş olan toplam sekiz (%57,1) hasta saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri

sırasıyla 0,084; 0,128). Pnömoni tanısı almış toplam 51 hastanın 16 (%31,4)'sının ikinci gün öldüğü tespit edilirken; yedinci gün toplam mortalite sayısı 23 (%45,1) olarak tespit edildi. İstatistiki olarak pnömoninin mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,072; 0,068). İdrar yolu enfeksiyonu tanısı almış toplam 12 hastadan birinin (%8,3) öldüğü görülürken; yedinci gün toplam mortalite sayısı beş (%41,7) olarak tespit edildi. İstatistiki olarak idrar yolu enfeksiyonunun mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0,284; 0,750). Toplam 35 hastanın yumuşak doku enfeksiyonu tanısı alırken yedisinin (%20) ikinci gün öldüğü; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının 10 (%28,5) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak yumuşak doku enfeksiyonunun anlamlı etkisi olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0,760; 0,369). Toplam 41 hastanın mukoziti olduğu tespit edildi. İkinci gün toplam dokuz (%22) hastanın öldüğü tespit edilirken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının 16 (%39) olduğu görüldü. İstatistiki olarak mukozit mortalite için anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 1,00; 0,721). 59 hastanın batın içi enfeksiyon tanısı olduğu görüldü. Bunların 12 (%20,3)'sinin ikinci gün ölmüş olduğu görülürken, yedinci günde toplam ölen hasta sayısının 21 (%35,6) olduğu görüldü. İstatistiki olarak batın içi enfeksiyonunun mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,560; 1,00). 23 hastanın katater enfeksiyonu olduğu saptandı. Bunların yedisinin (%30,4) ikinci gün öldüğü tespit edilirken yedinci gün toplam ölen hasta sayısının 12 (%52,2) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,505; 0,102).

Hastaların altta yatan hastalıkları incelendiğinde toplam 10 hastanın KOAH tanısı olduğu bunların beşinin (%50) ikinci gün öldüğü tespit edilirken; toplam ölen hasta sayısı yedinci gün altı (%60) olarak tespit edildi. İkinci gün için p değeri anlamlı saptanırken (0,048), yedinci gün için istatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p=0,160). Yine kronik böbrek hastalığı tanısı olan 10 hastanın beşinin (%50) ikinci gün ölmüş olduğu tespit edilirken, yedinci gün ölen hasta sayısının artmadığı (toplam ölen kişi sayısı 5 -%50) görüldü. İkinci gün kronik böbrek hastalığı tanısının varlığı mortalite için anlamlı etkisinin olduğu görülürken (p=0,048), yedinci gün için istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,487). 21 hastanın kardiyak hastalığı olduğu bunların sekizinin (%38,1) öldüğü tespit edildi; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının dokuz (%42,9) olduğu görüldü. İstatistiki olarak kardiyak hastalık varlığının anlamlı etkisinin olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0,082; 0,612). Diyabetes mellitus tanısı olan 17 hastanın beşinin (%29,4) ikinci gün ölmüş

olduğu görüldü; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının sekiz (%47,1) olduğu saptandı. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,532; 0,429). Kronik karaciğer hastalığı tanısı olan sekiz hastanın üçünün (%37,5) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının dört (%50) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,382; 0,451). Tiroid hastalığı olan toplam üç hastadan birinin (%25) ikinci gün öldüğü tespit edilirken yedinci gün toplam ölen hasta sayısının iki (%50) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,616). Hipertansiyon tanısı olan 28 hastanın 10 (%35,7)'unun ikinci gün öldüğü; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının 12 (%42,9) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,108; 0,488). Malignite tanısı olan üç hastanın ikinci ve yedinci gün mortalite oranı sıfır olarak tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p=0,550). Demans tanısı olan hasta sayısı bir olarak saptandı. İkinci gün mortalite görülmezken yedinci gün mortalite geliştiği görüldü. İstatistiki olarak p değeri sağlanamadı. İntrakranial patolojisi olan toplam 12 hastanın altısının (%50) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının sekiz (%66,7) olduğu tespit edildi. Her iki gün için de p değeri anlamlı olarak saptandı (p değerleri sırası ile 0,029; 0,024).

Enfeksiyon gelişim riskini artırma ihtimali olan invaziv girişimler ve medikal tedaviler irdelendiğinde 32 hastanın santral venöz kataterinin olduğu 10 (%31,3)'ünün ikinci gün öldüğü, yedinci gün için de toplam ölen hasta sayısının 15 (46,9) olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,282; 0,168). 18 hastanın üriner kataterinin olduğu görüldü. Bunların sekizinin (%44,4) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, 14 (%77,8)'ünün yedinci gün ölmüş olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptandı (p değerleri sırasıyla 0,028; <0,001). Parenteral beslenmesi sağlanan toplam 10 hastanın üçünün (%30) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, beşinin (%50) yedinci gün ölmüş olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,693; 0,487). PEG'i olan toplam hastanın ikinci gün öldüğü görülmezken yedinci gün bir (%50) hastanın öldüğü tespit edildi. Ancak yeterli örneklem olmadığından p değeri sağlanamadı. Steroid tedavisi alan 82 hastanın 18 (%22)'inin ikinci gün öldüğü tespit edilirken, 29 (%35,4)'unun yedinci gün ölmüş olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,490; 1,00). Glutamin kullanımı olan 14 hastanın altısının (%42,9) ikinci gün ölmüş olduğu görülürken, yedinci gün toplam sekiz (%57,1) hastanın öldüğü

saptandı. İstatistiki olarak mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,084; 0,133).

Üremenin olduğu yatışından önceki altı aylık süre içinde yatış öyküsü incelendiğinde 95 hastanın 49'unda bu öykünün mevcut olduğu görüldü. 49 hastanın 15 (%30,6)'inin ikinci gün öldüğü görülürken, yedinci gün ölen toplam hasta sayısının 20 (%40,8) olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı etki saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,125; 0,400). Servisler arası transfer öyküsü irdelendiğinde toplam 24 hastada transfer öyküsü saptandı. Dokuzunun (%37,5) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, 11 (%45,8) hastanın yedinci gün öldüğü görüldü. İstatistiki olarak anlamlı etki bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,100; 0,347). Yoğun bakım yatış öyküsü olan toplam sekiz hastanın üçünde (%37,5) ikinci gün mortalite görülürken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının beş (%62,5) olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,382; 0,130). 29 hastanın ilk yatış gününde nötropenisinin olduğu ve bu hastalarının dokuzunun (%31) üremeden iki gün sonraki mortalite değerlendirmesinde öldüğü tespit edilirken; yedinci gün toplam ölen hasta sayısının 14 (%48,3) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,346; 0,147). İlk yatıştaki nötrofil sayısının 100'ün altında olan toplam 12 hastanın dördünün (%33,3) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının yine dört olduğu tespit edilmiştir. İstatistiki olarak anlamlı etkisi saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,464; 1,00). Toplam 83 hastanın üreme olduğunda nötropenik olduğu bunların 18 (%21,7)'inin ikinci gün öldüğü, 30 (%36,1)'unun yedinci gün öldüğü tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,464; 1,00). Nötropeni günleri incelendiğinde ikinci gün ölen hastaların nötropeni günlerinin ortanca değeri 9,5 (1,75-27,75) iken yaşayan hastaların ise 7 (4-12) olarak saptanmıştır. Yedinci gün ölen hastaların nötropeni günlerinin ortanca değeri 8,5 (2-20) iken yaşayan hastaların 6,00 (4-9,5) olarak saptanmıştır. İkinci gün için istatistiki olarak anlamlı saptanmazken (p=0,251), yedinci gün için anlamlı etkisinin olduğu görülmüştür (p=0,034). Üreme olduğu andaki yatış günü irdelendiğinde ikinci gün ölen hastaların ortanca yatış günü 42,50 (16,5-67,5) iken yaşayan hastaların 24 (17-56,25) olarak saptanmıştır. Yedinci gün ölen hastaların ortanca yatış günü 31,5 (16,75-59,75) iken, yaşayan hastalarda 24 (15-56) olarak saptanmış olup istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,551; 0,762).

Toplam altı hastaya profilaksi amacıyla florokinolon başlandığı bunların birinin (%16,7) ikinci gün öldüğü, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının üçe (%50) yükseldiği ancak istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. 75 hastaya trimetoprim-sulfametaksazol başlandığı, başlanan 17 (%22,7) hastanın ikinci gün öldüğü, yedinci gün ise toplam hasta sayısının 27 (%36) olduğu saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,775;1,00). Toplam 32 hastaya flukonazol profilaksisi başlandığı görüldü. Bunların altısının (%18,8) ikinci gün öldüğü görülürken, sekizinin (%25) yedinci gün öldüğü tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,639; 0,181). Posakonazol profilaksisi başlanan toplam 18 hastanın ikisinin (%11,1) ikinci gün öldüğü görülürken, toplam beş (%27,8) hastanın yedinci gün ölmüş olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,227; 0,607).

Ampirik başlanan tedaviler gözden geçirildiğinde 14 hastaya ampirik olarak trimetoprim-sulfametaksazol başlandığı; bunların beşinin (%35,7) ikinci gün öldüğü görüldü. Yedinci gün toplam ölen hasta sayısının sekiz (%57,1) olduğu istatistiki olarak her iki gün için de anlamlı olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0,302;0,133). Altı hastaya ampirik klaritromisin başlandığı görüldü. Bunların birinin (%16,7) ikinci günde öldüğü görülürken, ikisinin (%33,3) yedinci günde öldüğü saptandı. İstatistiki olarak klaritromisinin mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (p değerleri sırasıyla 1,00; 1,00). Toplam 17 hastaya metronidazol başlandığı görüldü. Metronidazol alan beş (%29,4) hastanın ikinci gün öldüğü saptanırken yedinci gün ölen toplam hasta sayısının ona (%58,8) yükseldiği görüldü. Ancak istatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,532; 0,056). Toplam 54 hastaya piperasilin tazobaktam başlandığı saptandı. Hastaların dördünün (%7,4) ikinci gün öldüğü tespit edildi. Yedinci gün toplam ölmüş olan hasta sayısı altı (%11,1) olarak tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı olduğu görüldü (her iki gün için de p değeri <0,001). Toplam 41 hastaya karbapenem başlandığı görüldü. Bunların 18 (%43,9)'inin ikinci gün öldüğü tespit edildi. Yedinci gün için toplam ölen hasta sayısının 28 (%68,3) olduğu görüldü. Her iki gün için karabepenemin mortalite üzerine etkisi olduğu tespit edildi (p değeri her ikisi için <0,001). 21 hastanın mevcut tedavisine ampirik olarak aminoglikozit eklendiği görüldü. Bunların 12 (%57,1)'sinin ikinci gün öldüğü tespit edilirken; yedinci gün toplam 15 (%71,5) hastanın öldüğü tespit edildi. Her ikisi içinde mortalite üzerine etkisinin istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p değeri her ikisi için <0,001). Bir hastaya tigesiklin başlandığı ve bu hastada ikinci

ve yedinci günde mortalite gelişmediği görüldü. Yeterli örneklem olmadığından p değeri sağlanamadı. Glikopeptid tedavisi toplam 62 hastaya başlandığı görüldü. 15 (%24,2)'inin ikinci gün öldüğü, yedinci gün de toplam ölen hasta sayısının 23 (%37,1)'e yükseldiği tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,942; 0,889). Lipopeptid tedavisinin toplam 12 hastaya başlandığı tespit edildi. Bunların yarısının ikinci gün öldüğü görüldü. Yedinci gün toplam ölen hasta sayısının yedi (%58,3) olduğu tespit edildi. İkinci gün mortalite üzerine lipopeptid tedavisinin istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanırken (p=0,029), yedinci gün için anlamlı olarak bulunmadı (p=0,109). Toplam 20 hastaya liposomal amphoteresin B başlandığı görüldü. Başlanan altı (%30) hastanın ikinci gün öldüğü, yedinci günde 10 (%50) hastanın öldüğü tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,551; 0,219). 23 hastaya ampirik vorikonazol başlandığı görüldü. Vorikonazol başlanan hastaların altısının (%26,1) ikinci gün öldüğü görülürken, 10 (%43,5) hastanın yedinci gün ölmüş olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,921;0526). Kaspofungin başlanan dört hastadan birinin (%25) ikinci gün ölmüş olduğu tespit edilirken, yedinci gün mortalite ile sonuçlanan toplam iki (%50) hasta olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,616). Mikafungin tedavisi başlanan iki hastadan birinin (%50) ikinci gün ölmüş olduğu görülürken, yedinci gün mortalite de yine bir (%50) hastanın öldüğü tespit edildi. Yeterli sayı olmadığından p değeri sağlanamadı. Bir hastaya anti tüberküloz tedavisi başlandığı görüldü. İkinci gün ölmediği gözlenen hastanın yedinci gün öldüğü tespit edildi. Ancak p değeri sağlanamadı. Antiviral tedavi alan 29 kişinin beşinin (%17,2) ikinci gün öldüğü görülürken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının on (%34,5) olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,521; 1,00).

Ampirik başlanan tedavilerin günleri irdelendiğinde ikinci gün ölen hastalarda ortanca değer 4,5 (3-10) iken yaşayan hastalarda 4 (2-10) olarak saptandı. Yedinci gün ölen hastalarda ortanca değer 8,75 (3-10) yaşayan hastalarda 6,4 (2-10) olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,229;0,177).

Ampirik tedavinin uygunluğu değerlendirildiğinde başlanan 89 ampirik tedavinin 31 (%35)'inin etkeni kapsadığı, 58 (%65)'inin etkeni kapsamadığı tespit edildi. uygunsuz antibiyoterapi alanların 26'sının ampirik olarak verilen piperasilin tazobaktama orta duyarlı olduğu görüldü. Uygun tedaviyi alan 31 hastanın beşi (%16,1) ikinci gün ölürken yedinci gün sekiz (%25,8) hastanın öldüğü tespit edildi. Uygun tedaviyi almayan 58

hastanın 14 (%24,1)'ü ikinci gün ölürken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının 21 (%36,2) olduğu görüldü. Ancak istatistiki olarak anlamlı tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla 0,544; 0,407). Ampirik başlanan tedavileri ikinci gün ölen hastaların 4,5 (3-10) gün aldığı görülürken, yaşayan hastalar 4 (2-10) gün aldığı görüldü. Yedinci gün ölen hastaların 8,75 (3-10) gün aldığı görülürken, yaşayan hastaların 6,4 (2-10) gün aldığı görüldü. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,229; 0,177).

Etken tespit edildikten sonra tedavi modifikasyonu ile etkene yönelik tedavi değişimleri incelendiğinde bir hastaya trimetoprim- sulfametaksazol başlandığı başlanan hastada mortalite gelişmediği tespit edildi. Ancak sayı az olduğu için p değeri sağlanamadı. Karbapenem başlanan 46 hastanın ikisinin (%4,3) ikinci gün öldüğü tespit edilirken dördünün (%8,7) yedinci günde ölmüş olduğu görüldü. Karbapenem alan hastaların çoğunluğunun hayatta kaldığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,008; 0,001). Tedaviye aminoglikozit eklenen 19 hastanın üçünün (%15,8) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, yedinci günde ölen toplam hasta sayısının altı (%31,6) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,667; 0,165). Bir hastaya sefepim başlandığı ve bu hastada mortalite görülmediği tespit edildi. Ancak p değeri sayı yetersizliğinden sağlanamadı. Kolistin başlanan dört hastanın ikisinde (%50) ikinci gün mortalite geliştiği tespit edilirken, yedinci günde ölen hasta sayısının artmadığı toplam ölen hasta sayısının iki (%50) olduğu görüldü. Ancak p değeri sağlanamadığından istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Tigesiklin başlanan üç hastadan birinin (%33,3) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, yedinci günde toplam ölen hasta sayısının artmadığı görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Etken izole edildikten sonra etkene yönelik başlanan süre ikinci gün ölen hastalarda 1 (1-3) gün iken yaşayan hastalarda 2 (1-3) olarak saptandı. Yedinci gün ölen hastalarda 2,23 (1-3) gün olarak tespit edildi. Yaşayan hastalarda ise 2,34 (1-3) gün olarak tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,857; 0,329).

Etkene yönelik tedavi verilmesine rağmen alınan kan kültürlerinde aynı etkenin üremeye devam ettiği durum gözden geçirildiğinde üremenin görüldüğü toplam yedi hastanın ikisinin (%28,6) ikinci gün öldüğü tespit edildi. Yedinci gün toplam ölen hasta sayısının artmadığı iki (%28,6) olarak devam ettiği görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (p=0,309).

E. coli üremesi olan 44 hastanın üçünün (%6,8) ikinci günde öldüğü tespit edildi. Yedinci günde toplam ölen hasta sayısının yedi (%15,9) olduğu saptandı. İstatistiki olarak *E. coli* izole edilen hastaların ikinci ve üçüncü günlerde gelişen mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. Her ikisi için de p değeri <0,001 olarak görüldü. *Klebsiella* spp. izole edilen 18 hastanın altısında (%33,3) ikinci gün mortalite gelişirken, yedinci günde toplam ölen hasta sayısının sekiz (%44,4) olduğu görüldü. İstatistiki olarak mortalite üzerine anlamlı etkisi görülmedi. *Acinetobacter* spp. izole edilen olan 12 hastanın dokuzunun (%75) ikinci gün öldüğü, yedinci günde toplam ölen hasta sayısının 11 (%91,7) olduğu saptandı. İstatistiki olarak bakteriyemiye sebep olan mikroorganizmanın *Acinetobacter* spp. olması durumunun mortalite üzerine etkisinin olduğu tespit edildi (p değeri her ikisi için de <0,001). *Pseudomonas* spp. izole edilen 13 hastanın üçünün (%23,1) ikinci gün öldüğü tespit edilirken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının beş (%38,5) olduğu görüldü. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (her ikisi için p=1,00). *Enterobacter* spp. izole edilen bir hastanın ikinci ve yedinci günlerde mortalite gelişmediği görüldü. p değeri sağlanamadı. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Kandan *Salmonella* spp. izole edilen iki hastanın ilk iki gün içinde ölmediği ancak yedinci gün bir (%50) hastanın ölmüş olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı, yeterli hasta sayısı olmadığından p değeri sağlanamadı.

S. maltophilia üremesi olan üç hastadan biri (%33,3) ikinci gün ölürken, yedinci gün toplam ölen hasta sayısının iki (%66,7) olduğu tespit edildi. İstatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,290). *Serratia marcescens* ve *Proteus mirabilis* üremesi olan birer hastada mortalite gelişmediği görülürken istatistiksel olarak anlamlı etki saptanmadı.

İlk iki gün içinde ölen hastaların üreme olduğundaki ortanca lökosit değeri 157 (39-1402) /mm³ iken yaşayan hastaların ortanca değeri 243 (100-727) /mm³ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,459). Yedinci gün için lökosit sayıları değerlendirildiğinde ölen hastalarda 114 (35-824) /mm³ iken yaşayan hastalarda 290 (100-746) /mm³ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,094). Nötrofil sayısı ilk iki günde ölen hastalarda 13 (2-230) /mm³ iken, yaşayanlarda 8 (2-55) /mm³ olarak saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,431). İlk yedi günde ölen hastaların nötrofil sayısı 13 (2-60) /mm³ olarak tespit edilirken, yaşayan hastalarda 8 (2-55) /mm³ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,568). İkinci gün ölmüş olduğu saptanan hastaların gram negatif üremesi olduğu andaki hemogloblin değeri 8,85

(7,91-9,6) g/dl iken yaşıyanlarda 8,55 (8-9,3) g/dl olarak tespit edildi. Hemoglobin arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yedinci gün ölen hastalarda 8,6 (7,37-9,60) g/dl olarak tespit edilirken yaşıyan hastalarda 8,6 (8-9,8) g/dl olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,265). Trombosit sayısı değerlendirildiğinde ikinci gün ölen hastalarda ortanca değer 15500 (7494-31875) /mm³ olarak tespit edilmiş olup yaşıyan hastalarda 22000 (15050-34550) /mm³ olarak saptandı. Yedinci gün ölen hastaların değerleri 18200 (8494-31175) /mm³ iken, yaşıyan hastaların ortanca değeri 22100 (15300-36350) /mm³ olarak saptandı. İki gün için de istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,100; 0,073). Sedimentasyon hızı ikinci gün ölen hastalarda 31,50 (17,50-56,25)/h iken yaşıyanlarda 25 (15,50-40)/h; yedinci gün ölenlerde 24,50 (18-55)/h yaşıyanlarda 25 (15-39) /h olarak tespit edildi. Sedimentasyon hızlarındaki bu farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,272; 0,187). C-reaktif protein ikinci gün ölen hastalarda 24,50 (16,75-31) mg/dl iken yaşıyan hastalarda 9 (3,76-22) mg/dl olarak tespit edildi. Yedinci gün ölen hastaların ortanca değeri 24,50 (11,85-55,50) mg/dl iken yaşıyanlarda 8 (3,76-17) mg/dl olarak tespit edildi. Ölen ve yaşıyanlar arasında yaklaşık üç katlık fark görüldü. Her iki gün içinde CRP yüksekliğinin mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001). Kreatinin değeri ikinci gün için ölenlerde 0,94 (0,63-1,84) mg/dl iken yaşıyanlarda 0,70 (0,54-0,90) mg/dl olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,017). Yedinci gün ölen hastaların kreatinin değeri 0,81 (0,59-1,23) mg/dl iken yaşıyanlarda 0,70 (0,54-0,89) mg/dl olarak görülmüştür. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı (p=0,104). ALT değerleri ikinci yaşıyanlar için 23,50 (18,75-43,25) U/L olarak tespit edildi. Yaşıyan hastalarda ise 38 (17,50-46) U/L olarak tespit edildi. Yedinci gün ölen hastalarda 24 (17-42,50) U/L, yaşıyanlarda ise 39 (19,50-46) U/L olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,100; 0,116). AST değeri ikinci gün ölen hastalarda 26,50 (19,25-43) U/L, yaşıyanlarda 19 (13-28) U/L olarak tespit edildi. Bu fark istatistiki olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,011). Yedinci gün ölenlerde 23 (16-41,25) U/L, yaşıyanlarda 39 (19,50-27,50) U/L olarak tespit edildi. İstatistiki olarak yedinci gün ölen hastalarda AST nin etkisi saptanmadı. Total bilirubin değeri ikinci gün ölen hastalarda 1,24 (0,70-3,10) mg/dl, yaşıyanlarda 1 (0,66-1,47) mg/dl olarak saptandı. İstatistiki olarak anlamlı saptanmadı. Yedinci gün ölen hastalarda 1,30 (0,73-2,51) mg/dl, yaşıyanlarda 0,97 (0,60-1,41) mg/dl olarak görüldü. İstatistiki olarak

anlamli saptandı (p=0,009). Direkt bilirubin değeri ikinci gün ölen hastalarda 0,73 (0,30-2,25) mg/dl, yaşayanlarda 0,33 (0,20-0,61) mg/dl olarak saptandı. Yedinci gün ölen hastalarda 0,63 (0,30-1,9) mg/dl yaşayanlarda 0,30 (0,18-0,60) mg/dl olarak tespit edildi. Her ikisi için de istatistiki olarak anlamli olduğu görüldü (p=0,007; <0,001). Albümin değerleri ikinci gün ölmüş olduğu tespit edilen hastaların ortalama değeri 2,73±0,55 mg/dl, yaşayan hastalarda 3,28±0,60 mg/dl olarak tespit edildi. Yedinci gün ölen hastalarda albümin ortalama değeri 2,79±0,61 mg/dl iken yaşayanlarda 3,35 ±0,55 mg/dl olarak tespit edildi. İstatistiki olarak anlamli olduğu saptandı (p<0,001). INR ortanca değerleri ikinci gün ölen hastalarda 1,34 (1,08-1,51) mg/dl iken yaşayan hastalarda 1,10 (1-1,32) mg/dl olarak tespit edildi. Yedinci gün ölen hastalarda 1,34 (1,09-1,55) mg/dl iken yaşayan hastalarda 1,03 (1-1,25) mg/dl olarak tespit edildi. İki gün için de anlamli olduğu tespit edildi (p=0,008; <0,001).

İkinci gün için anlamli çıkan parametrelerin Lojistik regresyon analizi yapıldı. CRP istatistiksel olarak anlamli olduğu görüldü (p değeri =0,018). Mortalite riskini 1,064 kat arttırdığı görüldü. Asinetobakter üremesinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı görüldü (p=0,066). Hastaların altta KOAH'ının olması istatistiksel olarak mortalite üzerine etkisinin olduğu saptandı (p=0,049). Mortalite riskini sekiz kat arttırdığı görüldü. Piperasilin tazobaktam kullanımı olan hastanın mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamli etkisinin olduğu saptandı (p=0,009). Ancak mortalite riskini arttırdığı yönde değil piperasilin tazobaktam alan hastalarda mortalitenin daha az grldğu saptandı.

Yedinci gün için anlamli olarak bulunan parametrelerin Lojistik regresyon analizi yapıldığında hastaların idrar sondasının olması mortalite üzerine etkisinin olduğu saptandı. Üriner katater varlığının mortalite riskini yaklaşık 29 kat arttırdığı tespit edildi (p=0,001). Direkt bilirubin ykseklığinin mortalite riskini yaklaşık iki kat arttırdığı tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamli olduğu görüldü (p=0,028). Kan kültüründe üreyen mikroorganizmanın *Acinetobacter* spp. olmasının da mortalite üzerine istatistiki olarak anlamli olduğu saptanmış olup; mortalite riskini yaklaşık 22 kat arttırdığı görüldü (p=0,037). Yine piperasilin tazobaktamın mortaliteyi azalttığı, istatistiki olarak anlamli etkisi olduğu görüldü (p<0,001).

5.TARTIŞMA

Burutaran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁰² yüksek riskli hematolojik malignitesi olan hastaların sonuçları incelenmiş ortanca yaşı 48, ateşli olan hastaların ortanca yaşı ise 43 olarak saptanmıştır (18-78). Tawfiq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰³ yaş ile mortalite arasında ilişki bulunmamışken, Noronha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁰⁴

yaş ile febril nötropeni komplikasyonları arasında ilişki bulunmuştur. Cordonnier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁰⁵ 513 febril nötropenik hasta taranmış, gram negatif bakteriyemi sayısının 55 olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde yaşın 45'in üzerinde olmasının (p=0.009) gram negatif bakteriyemi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Osmani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁰⁶ febril nötropenik solid organ tümörü ve hematolojik malignitesi olan 156 hasta incelenmiş. Ortalama yaşı 47 ±16 olarak hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 52.92±13,83 yıl (yaş aralığı 21-78 yıl) olarak saptandı. Bakteriyemi olduktan sonraki iki gün içerisindeki mortalite üzerine etki incelendiğinde yaşayan hastalarda 51,16±14,08, ölen hastalarda ise 59,55±10,77 olarak tespit edildi. Ölen hastaların yaşının ikinci gün mortalite üzerine etkisi olduğu saptanmış olup ölen hastaların ortalama sekiz yaş daha büyük olduğu görülmüştür (p=0,015).

Burutaran ve arkadaşları yüksek riskli hematolojik malignitesi olan hastaların çoğunluğunun 1,1/1 ile kadın olduğunu ancak ateşli olanların eşit olduğunu saptamıştır¹⁰². Moghnieh ve arkadaşları ise¹⁰⁷ bakteriyemisi olan hastaların çoğunluğunun %52 ile kadın olduğunu saptamıştır. Osmani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ¹⁰⁶ bakteriyemisi olanların çoğunun %54 ile erkek olduğu görülmüştür. Ancak mortalite oranı en yüksek olan hematolojik malignitesi olan kadınların olduğu görülmüştür (%32). Bizim çalışmamızda ise gram negatif üremesi olan hastaların çoğunluğunu %62 ile erkekler oluşturmakta olup ölen hastaların %68'sini yine erkekler oluşturmaktaydı. İstatistiki olarak anlamlı bulunmama ile beraber bu bulgular erkeklerde gram negatif bakteriyemi ve mortalitenin daha fazla görüldüğü ile ilgili fikir vermektedir.

Yapılan beş yıllık bir çalışmada hematolojik malignitesi olan 2098 hastanın 3703 nötropenik atağı incelenmiş olup, 474 bakteriyemi saptanmıştır. Bu 474 bakteriyeminin 282 (%59)'sini gram negatif bakteriyemi atağı oluşturmakta olduğu görülmüştür. Gram negatif bakteri dağılımı irdelendiğinde, 93 (%33)'ünde *E. coli*'nin ürediği görülmüştür. *Klebsiella pneumoniae* 59 (%21)'unda üreyerek ikinci sırayı almıştır. Daha az sıklıkla *P. aeruginosa* 36 (12)'sında ve *Acinetobacter* spp. 38 (%13)'inde üremiştir.¹⁰⁸ Başka bir çalışmada 44 gram negatif bakteriyemi atağının 29 (%66)'unda *E. coli* üremesi olmuş, tüm bakteriyemi atakları da dahil olmak üzere en sık etken olarak tespit edildiği görülmüştür. Yedi (%16) bakteriyemi atağında *Klebsiella pneumoniae* izole ederek ikinci sırada yer almıştır. *P. aeruginosa* üç (%7) bakteriyemi atağında üreyerek üçüncü sırada tespit edilmiştir.¹⁰⁹ Burutaran ve arkadaşları yüksek riskli hematolojik malignitesi olan hastalarda

en sık gram negatif bakteriyemi (%75) tespit etmiş olup en sık %37,5 ile *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* izole etmişlerdir.¹⁰² Karim ve arkadaşlarının çalışmasında ise¹¹⁰ febril nötropenisi olan hastalarda en sık *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir. Hamidi ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada hematolojik malignitesi olan 228 hastanın kan kültürleri incelenmiş 37 hastanın 45 bakteriyemi atağı irdelenmiş ve izole edilen bakterilerin büyük çoğunluğunu %33 ile *E. coli*'nin oluşturduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta *Klebsiella* (%31), üçüncü sıklıkta koagülaz negatif stafilokoklar (%16), dördüncü sıklıkta %11 ile *S. aureus*, beşinci sıklıkta %4 ile *Enterobacter* spp., %2 ile *Serratia marcescens* tespit edilmiştir.¹¹¹ Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹¹² HSCT yapılan hastalarda en sık gram negatif bakteriyemi saptanmış içlerinden de en sık *E. coli* izole edilmiştir. Karbapenemaz üretenlerin de mortaliteyi dört kat artırdığı görülmüştür. Çalık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada febril nötropenik olup hematolojik malignitesi olan hastalarda gram negatif bakteriyeminin mortalite üzerine etkisi olduğu tespit edilmiş olup bakteri türünün mortalite üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur.¹¹³ Çelebi ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada febril nötropenide en sık izole edilen etken *E. coli* olduğu belirtilmiştir.¹¹⁴ Aust ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹¹⁵ febril nötropenisi olan hastanın %58'inde gram pozitif patojenler bulunmuş olup İsveç dışındaki Avrupa ülkelerine göre daha az direnç görülmüştür. Non hodgkin lenfoma tanısı olanlarda da daha az bakteriyemi görüldüğü belirtilmiştir. Roongpoovapatr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise¹¹⁶ en sık etken olarak gram negatifler bulunmuş olup *E. coli*'nin içlerinde birinci sırada yer aldığı belirtilmiştir. Jacob ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹¹⁷ febril nötropeni atağı olan 55 hastanın 75 atağında izole edilen mikroorganizmaların çoğunlukla (%56) gram negatif olduğu saptanmıştır. *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. ve *E. coli* eşit dağılıma sahip olup en sık üç mikroorganizma olduğu görülmüştür. Moghnieh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰⁷ %57 ile en sık gram negatif mikroorganizmalar saptanmış olup en sık %33 ile *E. coli* izole edilmiştir. Noronha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰⁴ febril nötropenili hastalarda en sık kan kültüründe gram negatif mikroorganizmalar izole edilmiştir. Ortega ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹¹⁸ nötropenik hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak polimikrobiyal bakteriyemi saptanmıştır. Koagülaz negatif stafilokok üremesinin olduğu hastalarda mortalitenin daha az olduğu görülmüştür. Osmani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise¹⁰⁶ bakteriyemilerin büyük çoğunluğunun %57 ile gram negatif olduğu görülmüş olup tüm kan kültürlerinin %43'ünün *E. coli* olduğu görülmüştür.

Gram negatif etken üreyenlerin %28'inin öldüğü görülürken; gram pozitif üreyenlerde mortalite oranının %23, her ikisinin ürettiği görülen hastaların %29'unun öldüğü görülmüştür. Hastaların ortalama hastanede kalım süresi ise 11 ±11 gün olarak tespit edilmiştir. Cordonnier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁰⁵ yakın zamanda beta laktam antibiyotik kullanımı öyküsünün varlığı (p=0.04), idrar semptomlarının (p=0.01), titremenin varlığı (p=0.0001) ve kolimisin veya aminoglikozit ile bağırsak dekontaminasyonunun yapılmamış olmasının (p = 0.001) gram negatif bakteriyemi ile ilişkili bulunmuştur. Hastanemizde yapılan başka bir çalışmada Deniz Yayla ve arkadaşları¹¹⁹ hematolojik maligniteli hastaların tüm kültürlerinde izole edilen mikroorganizma dağılımını irdelenmiş %40 ile en sık kan kültürlerinde etken izole edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların sıklıkla %60 ile gram negatif olduğu görülmüş olup sıklık sırasına göre *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık etken olarak *E. coli* izole edilmiş olup 164 bakteriyemi atağının 65 (39,63)'ini oluşturduğu görülmüştür. İkinci sırada 37 (%22,56) izolatta tespit edilerek *Klebsiella* spp. yer almıştır. Üçüncü sırada *Pseudomonas aeruginosa* [26 (%15,85)], dördüncü sırada ise *Acinetobacter* spp. [24(%14,63)]'nin olduğu görülmüştür. Mortalite ile ilişkisi incelendiğinde ikinci ve yedinci gün mortalite ile ilişkili bulunan *Acinetobacter* spp. ve negatif ilişkide olan *E. coli* olduğu görüldü. *Acinetobacter* spp. izole edilen toplam 12 hastanın %75'inin ikinci gün, 11'inin (%91) ise yedinci gün öldüğü tespit edildi. Mortalite ile yakından ilişkisi olduğu (p=<0,001), lojistik regresyon analizinde de anlamlı bulunarak yedinci gün mortalite riskini yaklaşık 22 kat arttırdığı tespit edildi. *E. coli* üremesi olan toplam 44 hastanın ikinci gün üçünün (%6,8), yedinci gün yedisinin (%16) öldüğü tespit edildi. *E. coli* üremesi olan hastalarda mortalitenin daha az görüldüğü saptandı. Ancak *E. coli* üreyenlerde mortalite neden daha az görüldüğüyle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Primer hematolojik malignite tanıları incelendiğinde; akut lösemili hastalarda kantitatif ve fonksiyonel olarak gelişen nötropeni sonucunda gram negatif bakteriyemi riski artar. Kronik lenfositik lösemi ve multiple myelom vakalarında stafılakok, streptokok gibi mikroorganizmalara duyarlılık artar. Ancak lenfoma gibi hücrel immünite fonksiyon bozukluğunun ön planda olduğu malignitelerde hücre içi patojenlerin (virüs, mantar vb.) enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıktığı bilinmektedir.¹²⁰ Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada febril nötropenisi olan bakteriyemi atağındaki hastaların tanı

dağılımlarında en sık %32 oranında AML; %27 ile multiple myelom ikinci sırayı alırken, %24 oranı ile akut lenfoblastik lösemi takip etmiştir.¹¹¹ Çelebi ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada febril nötropeni olan tüm hasta grubunun %54'ünde bakteriyemi olduğu ve çoğunluğunda etkenin gram negatif bakterilerin (%56) oluşturduğu belirtilmiştir. Hastaların büyük bir çoğunluğunun AML tanısının (%88) olduğu tespit edilmiştir.¹¹⁴ Roongpoovapatr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹¹⁶ febril nötropeni ile başvuran hastaların en sık hematolojik malignite tanısının sırasıyla AML, NHL, ALL olarak saptanmış. Moghnieh ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁰⁷ ise en sık %74 ile lösemi, %20 ile lenfoma tespit edilmiştir. Noronha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁰⁴ febril nötropenili hastalarda malignite tipi ile komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Tawfiq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰³ mortalite ile malignite tipinin arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise gram negatif bakteriyemi atağının en sık görüldüğü hematolojik tanı %50 ile AML idi. İkinci sıklıkta lenfoma (%22), üçüncü sıklıkta ALL (%13), dördüncü sıklıkta multiple myelom (%7), aplastik anemi ve myelodisplastik sendrom ise %3 ile beşinci sırada yer aldığı görüldü. Ölen hastalar arasında en sık AML tanısı mevcut idi ancak mortalite oranı açısından MDS tanısı olanların daha yüksek oranla (%66) öldüğü görüldü. Bununla beraber hematolojik malignite tanılarının mortalite üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi bulunmadı.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda¹¹² HSCT tiplerine göre mortalite oranlarına bakılmış, allojenik nakillilerde mortalite oranlarının fazla olduğu görülmesine karşın çoklu regresyon analizlerinde anlamlı bulunmamıştır.

Kemoterapi fazlarının bakteriyemi riski üzerine etkisi bilinmektedir. Çalık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada febril nötropenik olup bakteriyemisi olan hastaların %41'inin yeni tanı, %43,9'unun remisyon/konsolidasyon döneminde, %14,6'sının refrakter/relaps döneminde olduğu tespit edilmiştir.¹¹³ Çelebi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada febril nötropeni gelişen hastaların %58'inin indüksiyon kemoterapisi aldığı saptanmıştır.¹¹⁴ Bizim çalışmamızda ise %33'ünün indüksiyon kemoterapisi, %40'ının relaps/refrakter dönemde olduğu, %25'inin konsolidasyon kemoterapisi aldığı tespit edilmiştir. Mortalite ile ilişkisine bakıldığında indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda ölüm oranlarının yedinci gün mortalitede %51 ile istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,027).

Enfeksiyon odaklarının dağılımı incelendiğinde Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık %23 ile üriner sistem enfeksiyonu, %17 ile nozokomiyal pnömoni, %13 ile katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, %4 ile yumuşak doku enfeksiyonu tespit edilmiştir. %42'sinde odak tespit edilemediğinden primer kan dolaşımı olarak kabul edildiği görülmüştür.¹¹¹ Burutaran ve arkadaşları en sık enfeksiyon odağının akciğer olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰² Çalık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pnömoni ve gastrointestinal orjinli enfeksiyonların mortalite ile ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir aynı zamanda septik şok ve gram negatif bakteriyemi varlığı ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur.¹¹³ Çağlıyan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AML tanılı febril nötropenik hastalarda en sık enfeksiyon odağın alt solunum yollarının olduğu; hastaların %41'inde pnömoni tanısı olduğu saptanmıştır.¹²¹ Çelebi ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise ¹¹⁴ en sık pnömoni; Kanafani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ¹²² en sık enfeksiyon odağının gastrointestinal sistem olduğu belirtilmiştir. Moghnieh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰⁷ %40 oranında santral katater ile ilişkili enfeksiyon saptanmış, ikinci sırayı %17 ile gastroenteritler almıştır bunu %9 ile üriner sistem enfeksiyonu, %3 ile pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonu izlemiştir. Gaytan-Martinez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹²³ en sık enfeksiyon odağının intravasküler cihazlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Jagarlamudi ve arkadaşları¹²⁴, Taşova ve arkadaşları ¹²⁵en sık enfeksiyon odağının alt solunum yolu olduğunu saptarken sıklık sırasına göre orofarenks, GİS, yumuşak doku ve kateter enfeksiyonları ile perianal bölge, idrar yolları, burun ve paranazal sinüsleri saptamıştır. Karahocagil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sıklık sırasına göre alt solunum yolları enfeksiyonları, orofaringeal enfeksiyonlar, sinüzit, yumuşak doku enfeksiyonları, diş apsesi ve kulak iltihabı saptanmıştır.¹²⁶ Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) öncesinde uygulanan miyeloablative yüksek doz tedavisi sonucu gelişen mukozit, bakteremi riski ile ilişkilidir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹¹² santral venöz katater enfeksiyonları (p=0,024) ve gastroenterit (diyare ve kusma) (p=0,20) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise 164 bakteriyemi atağında en sık enfeksiyon odağı %51 ile alt solunum yolları olduğu görülmüştür. Ancak mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. İkinci sıklıkta %42 ile mukozit, üçüncü sıklıkta yumuşak doku enfeksiyonu tespit edilmiştir. Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın¹¹¹ tersine en az sıklıkla üriner sistem enfeksiyonu saptanmıştır.

Altta yatan hastalıklar hastaların gram negatif üreme riskini ve buna bağlı mortaliteyi etkilediği çalışmalarla desteklenmiştir. Rodríguez-Baño ve arkadaşlarının çalışmasında¹²⁷ ESBL pozitif *E.coli* bakteriyemisi üzerinde diabetes mellitus bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Balcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹²⁸ kronik böbrek yetmezliğini ve solid organ transplantasyon öyküsünün varlığını risk faktörü olarak bulmuşlardır. Quirante ve arkadaşları GSBL üreten *E. coli* ve *K.pneumoniae* ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarında hematolojik maligniteyi anlamlı risk faktörü olarak bulmuşlardır¹²⁹. Çalık Başaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁰ komorbid kronik hastalıkların enfeksiyon veya mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların altta yatan hastalıkları irdelendiğinde; KOAH, kronik böbrek hastalığı ve intrakranial patoloji varlığının mortalite ile ilişkisi istatistiki olarak anlamlı bulundu. Lojistik regresyon analizinde KOAH varlığının ikinci gün mortalite üzerine etkisi bulunmuş olup mortalite riskini yaklaşık sekiz kat artırdığı bulunmuştur. KOAH tanılı hastalarda gram negatif etkenlerle pnömoni gelişme riski artmaktadır. Aynı zamanda genel durum bozukluğu ve mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle entübasyon ihtiyacı diğer hasta gruplarına göre siktir. Bu da gram negatif bakteriyemi ve mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğunu çalışmamızda da göstermiş olmaktadır.

Gram negatif üreme üzerinde invaziv girişimlerin etkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır. Balcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile oluşan bakteriyemi risk faktörleri ve mortalite incelenmiş olup; son iki haftada cerrahi uygulama, son üç ayda ürolojik girişim, kan kültürü dışındaki başka örneklerde GSBL pozitif mikroorganizma varlığı, son üç ayda antibiyotik kullanımı ve sefalosporin kullanım öyküsünün olması, bası yarası, hemodiyaliz, nötropenik olma, steroid kullanımını risk faktörü olarak bulunmuştur.¹²⁸

Ganti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹³¹ nüks/refrakter AML tanılı hastalarda levofloksasin ile yapılmış profilaksi ile kontrol grubu arasında nötropenik ateş insidansı, multidrug rezistans insidansı, hastanede kalış süresi veya YBÜ kalış süresi veya mortalite açısından fark bulunmamış olup; profilaksi almayan hastalarda bakteriyemi hızı %53 iken profilaksi alanlarda %37 olarak saptanmıştır. Ugarte-Torres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³² florokinolon direnci yüksek olan bir hastanede, akut lösemili ve ağır nötropenili hastalarda kinolon profilaksisinin febril epizotları önlemediği ve mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı, bununla birlikte dirençli bakterilerin neden olduğu

enfeksiyonlarda bir artış olmadığı saptanmıştır. Çalık Başaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁰ profilaktik antifungal tedavi kullanımı mortaliteyi 3,3 kat azalttığı, ancak p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p = 0.055). Bizim çalışmamızda ise profilaktik verilen tedavilerin mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda malignitenin kendi patofizyolojisi ve uygulanan kemoterapi nedeniyle enfeksiyona yatkınlık oluşturması aynı zamanda dirençli mikroorganizmaların etken olduğu bakteriyemilerde ampirik tedavilerin kapsayıcılığı önemli bir konudur. Ram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹³³ ilk hastaneye başvuran hastalarda febril nütropeni geliştiğinde başlanan piperasilin tazobaktam tedavisinin önemli ölçüde üreyen mikroorganizmaya etkin olduğu tespit edilmiştir. Ancak ilerleyen dönemde yatarken kandan izole edilen mikroorganizmanın piperasilin tazobaktama olan duyarlılığının %22'lere düştüğü görülmüştür. Burutaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰² ampirik olarak başlanan piperasilin tazobaktamın 14 (%63) epizotta meropeneme genişletilmesi gerektiği gözlemlenmiştir. Bunların mortalite oranı %28 olarak saptanmış olup, %47'si ESBL pozitif, %35'inin kültürde üreme olmadığı görülmüştür. Ben-Chetrit ve arkadaşlarının yaptığı 80 hastayı içeren çalışmada¹³⁴ ESBL pozitif ve ESBL negatif *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi olanlarda ESBL pozitif bakteriyemisi olanlarda çok değişkenli analizde uzun süreli CVP varlığı (p=0.01), yatıştan 48 saat sonra alınan kan kültürü (p=0.04) ve antibiyoterapi öyküsünün varlığı (p<0,01) anlamlı çıkmıştır. Gruplar arasında kalış süresi, YBÜ kabulü veya mortalite oranları açısından anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Mortalite, yüksek Pitt bakteremi skoruyla ilişkili olup, ancak uygun olmayan ampirik tedavi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Leng Khoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁵ karbapenem tedavisinin ampirik olarak verilmesi incelenmiş; ESBL negatiflerde ampirik olarak karbapenem verilmesinin piperasilin tazobaktama göre üstünlüğü bulunmamıştır. Ancak ESBL pozitif olanlarda piperasilin tazobaktam verilenlerde mortalite dört kat daha fazla bulunmuştur. Ortega ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁰⁴ nütropenik hastalarda ampirik olarak amikasin tedavisinin başlanması mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Conn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹³⁶ yüksek riskli hematolojik malignitesi olup ateşi yükselen hastaların nütropenik olanlarında daha fazla kan kültüründe üreme saptanmıştır (nütropenik olanlarda %22, non-nütropeniklerde %14). Nütropenik olup olmamalarına bakmayıp ampirik olarak piperasilin tazobaktam ve gentamisin kombinasyonu verilen hastaların üreyen mikroorganizmaların

duyarlılık paternlerinde istatistiki olarak fark bulunmamıştır. İndüksiyon kemoterapisi için yatan hastaların kanlarından izole edilen patojenlerin %63'ü gram negatif mikroorganizma olarak tespit edilmiştir. Acil servise ateş şikayeti ile başvuran düşük riskli hematolojik maligniteli hastaların %82'sinde gram negatif organizma izole edilmiştir. Ampirik başlanan antibiyoterapiler yatan hastalarda %82 oranında kapsayıcı iken, ayaktan gelen hastaların %92'sini kapsamaktaydı. Ancak istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştı. Hastanemizde yapılan başka bir çalışmada¹¹⁹ üreyen gram negatif mikroorganizmaların yıllar içinde karbapenem direncinin arttığı ampirik olarak sıklıkla tercih ettiğimiz piperasilin tazobaktam duyarlılığının yıllar içerisinde azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ampirik antipsödomonal tedavi olarak en sık piperasilin tazobaktam; gram pozitif odağı olan veya hemodinamik instabilitesi olan hastaların tedavisine en sık teikoplanin eklendiği görüldü. Ampirik tedavilerin ortanca verilme günü dört olarak saptanmıştır (2-10). Mortalite üzerine etkisi saptanmadı. Ampirik tedavinin uygunluğu değerlendirildiğinde uygun tedavi alan 31 hastanın %16'sının ikinci gün öldüğü görülürken, yedinci gün %25'inin öldüğü görüldü. Bunun yanı sıra uygun tedavi almayan 58 hastanın %24'ünün ikinci gün öldüğü görülürken, %36'sının yedinci gün öldüğü görülmüştür. Uygun tedavi almayanlarda ölüm oranının daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır. Bununla beraber çalışmamızda piperasilin tazobaktamın ampirik olarak başlanmasının mortalite üzerinde istatistiki açıdan anlamlı etkisi olduğu ve mortaliteyi azalttığı görüldü. 95 uygunsuz ampirik tedavi alanların %62'si piperasilin tedavisi almakta idi ve bunların 26'sının (%44) piperasilin tazobaktama orta duyarlı olduğu görüldü. Hastanemizde yapılan diğer çalışmada¹¹⁹ piperasilin tazobaktama direncin arttığı görülmüş olup karbapenem veya sefalosporin grubundan piperasilin tazobaktama göre daha duyarlı olduğu bulunan diğer antibiyotik grupları ile ampirik tedavinin düzenlenmesi mortalite oranını daha da azaltabilir. Piperasilin tazobaktam tedavisi alan 54 hastanın %7'sinin ikinci gün, %11'inin yedinci gün öldüğü görülmüştür. Aminoglikozit ile kombine tedavi verilen hastaların %57'sinin ikinci gün, %71'inin ise yedinci gün öldüğü görülmüştür. İstatistiki açıdan anlamlı şekilde kombinasyon tedavisi olarak aminoglikozid kullanımının mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Karbapenem tedavisi alan 41 hastanın %68'inin yedinci gün öldüğü ve karbapenem tedavisi almanın istatistiki açıdan anlamlı şekilde mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur. Hemodinamik instabilitesi olan veya daha önceden dirençli üremesi olduğu

bilinen, halihazırda mortalite açısından riskli hastaların tedavisine yüksek oranda aminoglikozit veya karbapenem grubu antibiyotik eklenmektedir. Bahsedilen riskli klinik durumlar nedeniyle aminoglikozid ve karbapenem tedavisi ile mortalite arasında ilişki saptanmış olabilir.

Tawfiq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰³ febril nötropenik olan hastalarda santral katateri varlığının mortalite üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Santral venöz katater varlığı gram pozitif bakteriyemi ve fungemi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda gram negatif üremesi ve CVP katateri olan 32 hastanın %10'unun ikinci gün, %46'sının ise yedinci gün öldüğü görülmüştür. Otter ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada febril nötropenisi olan kan kültüründe *E. coli* üremesi olan 250 hastanın %36'sında idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiş. Bunların %34'ünde idrar sondası tespit edilmişti. Tüm hastaların %18'inde febril nötropeni kliniği, %15'inde ise gastrointestinal enfeksiyonu mevcut idi. Daha az sıklıkla %11 ile cerrahi girişim, %3'ünde CVP katateri mevcut idi. Kadın cinsiyet olmanın ve ileri yaşın idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹³⁷

Noronha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada febril nötropenili hastalarda MASCC skoru, profilaktik büyüme faktörü, hemoglobin ve trombosit sayısının düşüklüğü febril nötropeni komplikasyonları ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur.¹⁰⁴

Ortega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹¹⁸ nötropenik hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak şok, altta yatan hastalığın hızlı prognozu, kortikosteroid kullanımı. Moghnieh ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁰⁷ santral katater varlığının bakteriyemisi olan %69 hastada mevcut olduğunu, bunların ise %45'inin 10 günden uzun mevcut olduğu tespit edilmiştir. Hastanede yatış günleri değerlendirilmiş çoğunluğunun %68 ile yedi günden uzun yatışının olduğu görülmüştür. Tekrarlayan yatışı olan hasta oranının ise %68 olarak tespit edildiği görülmüştür.

Çalık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹¹³ febril nötropenik olan hematolojik maligniteli hastalarda mortalite ve mikrobiyolojik parametreler arasındaki ilişki irdelenmiş olup; nötrofil sayısının 100'ün altında olması, yedi günden uzun süren nötropeni süresi, santral katater, karbapenem direnci ve antibiyoterapi altında bakteriyeminin devam etmesi 21. Gün mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Ha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁸ düşük riskli febril nötropenisi olan hastaların alınan kan kültürlerinde en çok gram negatif etkenlerin ürediği görülmüş olup risk faktörü

olarak; ateşin 39 derece olması, hipotansiyon varlığı, klinik enfeksiyon odağının olması, CVP varlığı, nötrofil sayısının 50'nin altında olması, CRP değerinin 10mg/dl'nin üzerinde olması olarak bulunmuştur. Kartal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹³⁹ hematolojik malignitesi olan hastalarda, mortalite üzerine etkisi olan bağımsız risk faktörleri incelenmiş; CRP değeri yüksek olan hastalarda lojistik regresyon analizinde anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Jedit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁴⁰ ciddi sepsisin geliştiği febril nötropenik hastalar incelenmiş; hipofosfatemisi, hipoproteinemi ve antibiyoterapinin uygun olmamasının ciddi sepsis ile ilişkisinin olduğu bulunmuştur. Bunun yanında CRP, nabız ile sistolik basınç oranının 1,1'in altında olmasının prediktif değeri olmadığı görülmüştür.

Çalık Başaran ve arkadaşlarının 2004 yılında üçüncü basamak bir hastanede yürüttüğü çalışmada¹³⁰ hastalarda en sık izole edilen mikroorganizmanın gram pozitifler olduğu ve santral kalıcı katater varlığının bakteriyemi riskini yaklaşık üç kat arttırdığı saptanmıştır. Bakteriyemisi olan hastaların yaklaşık %34'ünün öldüğü görülürken, bakteriyemi varlığının mortaliteyi altı kat arttırdığını, hematolojik malignitenin ileri evre olmasının mortaliteyi yaklaşık üç kat arttırdığı tespit edilmiştir. İleri evre, yedi günden fazla nötropeni ve radyasyonun kanser hastalarında artmış enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olduğu bulunmuş (p <0.05) ancak kan dolaşımı enfeksiyonu için etkisi saptanmamıştır.

Jacob ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada¹¹⁷ febril nötropenisi olan 55 hastanın 75 febril nötropenik epizodu incelenmiş; 43 (%57) atağın hematolojik maligniteye ait olduğu görülmüş. 43 atağın 28'inin erkek, 15'inin kadın olduğu görülmüş. Çoğunda komorbid hastalık olmadığı saptanmış (%46), 28'inin (%65) nötrofil sayısının 100'ün altında olduğu saptanmıştır. 26 (%60) hastanın nötropeni süresinin çoğunlukla yedi günden kısa olduğu saptanmıştır. Yaklaşık %56'sında santral venöz katater varlığı saptanmış olup istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001). Erkeklerin, komorbid hastalığı olanların, nötropeni süresinin yedi günden fazla olanların ve nötrofil sayısının 110'un altında olanların ve kültüründe üreme olanların daha çok öldüğü saptanmış olup, istatistiki olarak komorbidite ve kültür pozitifliği anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada gram negatif organizmaların izolasyonu gram pozitif organizmaların izolasyonundan daha yaygın olmasına rağmen; gram pozitif bakteriyemi daha fazla mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Klustersky ve arkadaşlarının yaptığı 2142 hastayı kapsayan çalışmada¹⁴¹ mortalite daha

çok gram negatif bakteriyemi ile ilişkilendirilmiştir (mortalite oranları gram pozitif için %5, gram negatif için %18, polimikrobiyaller için %13).

Burutaran ve arkadaşları¹⁰² ateşi olan hastaların ateş süresini $4,5 \pm 4,4$ olarak saptamış, nötropeni gününü ateşi olan hastalarda $16,1 \pm 8$, ateşi olmayanlarda ise $3,5 \pm 3,0$ olarak saptamışlardır ($p=0,001$). Şiddetli nötropeni gününü ateşi olanlarda $7,8 \pm 5,3$ olmayanlarda ise $3,5 \pm 3,0$ olarak tespit edilmiştir ($p=0,005$). Moghnieh ve arkadaşları¹⁰⁷ ise bakteriyemi öncesi nötropeni gününü yediden az ve uzun olarak değerlendirmiş, eşit sayılara ulaşmışlardır. Wang ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada¹¹² HSCT yapılan hastalardaki gram negatif bakteriyemi araştırılmış olup en sık 8-14 günlük nötropenisi olan hastalarda bakteriyemi olduğu tespit edilmiştir. 15 günden fazla nötropeni süresinin olması mortalite ile ilişkilendirilmiş olup mortaliteyi 16 kat arttırmış olduğu görülmüştür. Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁴² febril nötropenisi olan 161 hastanın ateşlerinin olduğu andaki değerlerine bakılmış; 71'inde nötrofil sayısı $100-500/\text{mm}^3$ iken, 90'ında $< 100/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Olguların ortalama nötropeni süresi $14,6 \pm 5,7$ gün iken kaybedilen olgularda bu süre $18,4 \pm 1,2$ gün olarak saptanmış olup çoğunlukla derin nötropenik oldukları saptanmıştır. Cömert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁴³ ortalama nötropeni süresi 13,33 gün olarak saptanmıştır. Tawfiq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁰³ febril nötropenik olan hastaların enfeksiyon odakları incelenmiş olup mortalite ile ilişkili bulunan bakteriyemi varlığı olarak bulunmuştur ($p=0,016$). Mortalite nötropeninin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise atak bazında değerlendirildiğinde üreme esnasında nötropeni günü $10,94 \pm 13,40$ gün olarak değerlendirildi. Yatış günü ise $43 \pm 44,6$ gün olarak saptandı. 16 (%9,75) atakta ilk yatışta nötrofil sayısının 100^3 'ün altında olduğu, 47 (%28) atağın ise nötropenik olduğu saptandı. Üreme olduğu anda nötropeni varlığı %88 civarında idi. Mortalite üzerine istatistiki olarak anlamlı olduğu görülen nötropeni süresidir. CVP katateri olan %31 atağın, üriner kataterin olduğu %16 atakta mortalite üzerine etkisi bulunan üriner katater varlığı olup CVP katateri varlığının ise mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır. Üriner katater varlığının 28 kat mortaliteyi arttırdığı görülmüştür invaziv girişimlerin enfeksiyon gelişme riskini arttırdığı bilindiğinden hastalara mümkün olduğunca üriner katater takılmamaktadır. Hemodinamik instabilite, idrar çıkışının yakın takip edilmesi gereken ancak immobil olan ya da üriner fonksiyonlarında sorunu olan hastalara üriner katater takılmaktadır. Bu gibi durumların halihazırda mortalite riski yüksek olduğundan üriner katater varlığının mortaliteyi 28 kat

artırdığı bulunmuş olabilir. Bu yüzden ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların PEG, TPN, glutamin ve steroid kullanımının istatistiki olarak etkisi bulunmasa da oransal olarak gram negatif üremesi olan %90 atakta steroid kullanımı mevcut olduğu görüldü. CRP, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, INR değerlerinin mortalite üzerine etkisi olduğu görüldü. Çoklu regresyon analizinde CRP ve direkt bilirubin değerlerinin mortalite üzerine etkisi olduğu görüldü. Bilirubinün yaklaşık iki kat mortaliteyi arttırdığı görüldü. Etkene yönelik tedaviye rağmen üremenin devam etme durumu ise 31 atakta görülmüş olup tüm atakların %19'unu oluşturduğu görülmüştür. Ancak istatistiki olarak bizim çalışmamızda mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır. Etkene yönelik tedavi verilme süresi ortalama iki gün olarak bulunmuştur ($\pm 1,69$). Ampirik tedavi gününün ise yine mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1 Sonuçlar

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji servisinde Eylül 2015 ve Kasım 2018 tarihleri arasında yatan kan kültürlerinde gram negatif mikroorganizma izole edilen hastaların dosyaları incelendi.

1. Ölen hastaların ortalama yaşının yaşayanlara göre daha fazla olduğu görülmüş olup istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

2. İstatistiki olarak anlamlı bulunmasa da erkeklerin kadınlara göre oran olarak daha fazla öldüğü görüldü.

3. Primer hematolojik tanı olarak en sık AML görüldü, ancak hematolojik malignite tipinin mortalite üzerine etkisi bulunmasa da MDS tanısı olanların mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü.

4. Kemoterapi fazları incelendiğinde gram negatif üremesi olan hastaların en sık relaps/refrakter dönemde olduğu görülse de mortalite üzerine etkisi olan dönemin indüksiyon kemoterapi fazı olduğu görülmüştür.

5. Enfeksiyon odaklarının istatistiki olarak mortalite üzerine etkisi bulunmamış olup en sık pnömoni, ikinci sıklıkta mukozit, üçüncü sıklıkta yumuşak doku enfeksiyonu bulunmuş olup en az sıklıkta idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır.

6. Gram negatif üremesi olan hastalarda en sık hipertansiyon ve kardiyak hastalık saptanmıştır. Ancak KOAH, intrakranial patoloji ve kronik böbrek yetmezliği varlığının mortalite üzerine etkisi tespit edilmiştir. KOAH varlığının mortaliteyi sekiz kat artırdığı görülmüştür.

7. Gram negatif üremesi olan %90 hastanın steroid tedavisi aldığı görülmüştür. Ancak mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır. CVP katater varlığının, TPN ile beslenme, PEG varlığı, glutamin kullanımının da mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır. Üriner katater varlığının istatistiki olarak mortalite üzerine etkisi görülmüştür.

8. En sık izole edilen mikroorganizma *E. coli* olarak tespit edilmiştir. Sırasıyla *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* tespit edilmiştir. İstatiksel olarak mortalite üzerine etkisinin olduğu görülen mikroorganizmaların *Acinetobacter spp.* ile *E. coli* olduğu görülmüştür. *Acinetobacter spp.* üremesi olanların daha çok öldüğü görülürken *E.coli* üremesi olanların daha az öldüğü görülmüştür.

9. Gram negatif üremesi olan hastaların büyük çoğunluğunun nütropenik olduğu görüldü. Üreme olduğunda nütropeni gününün istatiksel olarak mortalite üzerine etkisi saptanmış olup yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsünün, altı ay içinde yatış öyküsünün,

servisler arası transfer öyküsünün, üreme olduğunda nötropeni varlığının, üreme olduğunda yatış gününün, ilk yatışta febril nötropeni varlığının veya nötrofil sayısı<100 olmasının, etkene yönelik tedavi üremeden sonra başlanan sürenin, etkene yönelik tedavi sonrasında aynı etkenin üremeye devam etmesinin ve ampirik tedavi gününün mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır.

10. Ateş geliştiğinde başlanan ampirik tedavinin gram negatif etken izole edildikten sonra antibiyogramı değerlendirildiğinde %57'sinde etkenin ampirik tedaviye duyarlı olmadığı görülmüştür; ancak bu durumun istatistiki olarak mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır.

11. Hastaların en sık trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi (haftada iki kez) aldığı görülmüştür. Profilaktik verilen tedavilerin mortalite üzerine istatistiki olarak etkisi saptanmamıştır.

12. En sık başlanan ampirik tedavinin piperasilin tazobaktam ve teikoplanin olduğu görülmüştür. Mortalite üzerine istatistiki olarak etkisi olan tedavilerin piperasilin tazobaktam, karbapenem, aminoglikozid ve lipopeptid olduğu görülmüştür. Diğerlerinden farklı olarak piperasilin tazobaktam tedavisinin mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Ateş geliştiğinde ampirik olarak başlanan piperasilin tazobaktamın yıllar içerisinde üreyen mikroorganizmalara karşı orta duyarlı veya etkisiz olduğu görülse de (uygunsuz antibiyotik) mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Bu durum destek tedavi ve etken izole edildikten en kısa sürede etkene yönelik tedaviye geçilmesi ya da uygunsuz antibiyoterapi alan grup içinde orta duyarlı olan grubun antibiyoterapiye olumlu yanıt vermiş olması ile alakalı olabilir ancak ileri irdelenmeye ihtiyaç vardır.

13. Laboratuvar bulgularından CRP, AST, INR, bilirubin yüksekliğinin ve albümin düşüklüğünün mortalite üzerine istatistiki olarak anlamlı etkisi görülmüştür. Direkt bilirubin yüksekliğinin mortalite üzerine yaklaşık iki kat arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür.

6.2 Öneriler

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon önemli bir sorundur. Gram negatif bakteriyemi hasta takibinde enfeksiyon acilleri içerisinde olup gecikmeden etkene yönelik tedavinin başlanması gerekmektedir. Hastaların bağışıklık sistemi verilen kemoterapi ve primer hastalığa bağlı yeterli olmadığından verilen antibiyoterapiler temel mikroorganizma ile mücadele biçimi olmaktadır. Hangi hasta gruplarının gram negatif bakteriyemiye yatkın

olduğunu n görmek, hastanede üreyen suşların genel antibiyotik duyarlılık profilini bilmek tedavi yönetiminde önemli bir parametredir.

7.ÖZET

Giriş ve amaç: Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen febril nötropenik atakları hedef alan çalışmamızda amaç; risk faktörleri, enfeksiyon odakları ve gram negatif etkenleri, ampirik başlanan antibakteriyel tedaviler, ampirik başlanan tedavilerin etkeni kapsayıp kapsamadığı, etken saptandığında etkene yönelik verilen tedaviler ve sonrasında kültürlerde üreme olup olmadığı, gram negatif bakteriyemisi olan hastalarda mortalite üzerine etkisi olan parametreler tespit edilerek uygun tedavi yollarını gözden geçirmektir.

Gereç ve yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji servisinde Eylül 2015- Kasım 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 18 yaşından büyük hematolojik maligniteli 95 hastanın gelişen 164 gram negatif bakteriyemisinin retrospektif olarak dosyaları gözden geçirilmiştir.

Bulgular: En sık izole edilen mikroorganizmanın *E. coli* olduğu görülmüş olup, en sık primer hematolojik tanının ise AML olduğu görülmüştür. En sık enfeksiyon odağı alt solunum yollarının olduğu görülmüştür. KOAH tanısının varlığı mortaliteyi yaklaşık sekiz kat artırdığı görülmüştür. Kandan asinetobakter izole edilmesinin, üriner kataterin varlığının, CRP ve bilirubin seviyesinin yüksek olmasının da mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Ampirik piperasilin tazobaktam başlanmasının ve kandan *E. coli* 'nin izole edilmesinin ise mortalite ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Hastaların çoğunluğunun uygun ampirik antibiyoterapi almamasına rağmen mortalite üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Tartışma: Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon önemli bir sorundur. Gram negatif bakteriyemi hasta takibinde enfeksiyon acilleri içerisinde olup gecikmeden etkene yönelik tedavinin başlanması gerekmektedir. Hangi hasta gruplarının gram negatif bakteriyemiye yatkın olduğunu ön görmek, hastanede üreyen suşların genel antibiyotik duyarlılık profilini bilmek tedavi yönetiminde önemli bir parametredir.

Anahtar Sözcükler: febril nötropeni, gram negatif bakteriyemi, risk faktörleri, mortalite

8.ABSTRACT

Introduction and Aim: The aim of this study targeting the febrile neutropenic attacks in patients with hematological malignancy was to investigate risk factors, focus of infections and gram negative factors, antibacterial treatments conducted empirically, whether or not empirically initiated treatments include the causative agent, given the agent whether or not there is growth in cultures, in patients with gram negative bacteremia, the parameters that have an effect on mortality and to appropriate treatment methods.

Materials and Methods: 164 gram negative bacteraemia of 95 patients with hematological malignancy and older than 18 years who were hospitalized in the Hematology Department of Kocaeli University Faculty of Medicine Research and Application Hospital Hematology Service between September 2015 and November 2018 was examined retrospectively.

Results: It has been observed that the most frequently isolated microorganism was *E. coli* and the most common primary hematologic diagnosis was AML. The most common focus of infection was the lower respiratory tract. The presence of a diagnosis of COPD increased mortality by approximately eight times. It was determined that the isolation of asinetobacter from the blood, presence of urinary catheter, high level of CRP and bilirubin increased mortality. It was found that the initiation of empirical piperacillin tazobactam treatment and isolation of *E. coli* from the blood was inversely related to mortality. Although most of the patients did not receive appropriate empirical antibiotherapy, they did not have any effect on mortality.

Discussion: Infection is an important problem in patients with hematological malignancy. In the follow-up of patients with gram-negative bacteremia, treatment should be started for the agent without any delay. To predict which groups of patients are susceptible to gram-negative bacteremia, knowing the general antibiotic susceptibility profile of the strains in the hospital is an important parameter in the management of treatment.

Keywords: febrile neutropenia, gram negative bacteremia, risk factors, mortality

9. KAYNAKLAR

1. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39(s1):S32–S37. doi:10.1086/383050
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, vd. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043–3054. doi:10.1200/JCO.18.00374
3. van Vliet MJ, Harmsen HJM, de Bont ESJM, Tissing WJE. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. Manchester M, ed. *PLoS Pathog*. 2010;6(5):e1000879. doi:10.1371/journal.ppat.1000879
4. Arnold RJG, Gabrail N, Raut M, Kim R, Sung JCY, Zhou Y. Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer. *J Support Oncol*. 3(3):227–232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915825>. Erişim Ocak 6, 2019.
5. Ali R., Hemeatolojik maligniteler, Editors: Akova M., Akan H., Febril Nötropeni, 1. basım, Bilimsel Tıp Yayinevi, Ankara, 333-348, 2010.
6. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2016;7(3):280–297. doi:10.1080/21505594.2016.1156821
7. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncol*. 2003;4(10):595–604. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14554236>. Erişim Ocak 5, 2019.
8. Bodey Gp, Buckley M, Sathe Ys, Freireich Ej. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328. doi:10.7326/0003-4819-64-2-328
9. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41 Suppl D:7–11.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688447>. Erişim Ocak 6, 2019.
10. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, vd. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect.* 2014;69(5):417–423. doi:10.1016/J.JINF.2014.05.018
 11. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(1):1–4. doi:10.1097/MOH.0000000000000208
 12. Overview of neutropenic fever syndromes - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes>. Erişim Ocak 7, 2019.
 13. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am.* 1995;79(3):559–580. doi:10.1016/S0025-7125(16)30057-8
 14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, vd. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56–e93. doi:10.1093/cid/cir073
 15. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16(2):93–95. doi:10.1016/S0924-8579(00)00241-7
 16. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients. *Arch Intern Med.* 1975;135(5):715. doi:10.1001/archinte.1975.00330050089015
 17. Saba R., febril n6trogenik hastalarda klinik değerlendirme, Editors: Akova M., Akan H., Febril N6trogeni, 1. basım, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 97-102, 2010.
 18. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group 1978, ‘Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer’ *J Injec Dis*, P. 137.
 19. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, vd. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis.*

- 2002;34(6):730–751. doi:10.1086/339215
20. Kurt H.,Klinisyen için ipuçları,Editors:Akova M.,Akan H., Febril Nötropeni,1.basım, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 119-126,2010.
 21. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Supplement_4):S240–S245. doi:10.1086/427329
 22. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, vd. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Gözlenen İnfeksiyonlar Ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi Summary Evaluation of Infections and Factors Affecting Treatment Success in Febrile Neutropenic Cancer Patients. doi:10.02.2006
 23. Seyman D.,febril nötropenik hastalarda laboratuvar yaklaşımı,Editors:Akova M.,Akan H., Febril Nötropeni,1.basım, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 103-117,2010.
 24. Sepsiste Kan Şekeri Kontrolü Dr. Seval Ürkmez - PDF. <https://docplayer.biz.tr/33423832-Sepsiste-kan-sekeri-kontrolu-dr-seval-urkmez.html>. Erişim Ocak 19, 2019.
 25. Pagano L, Mele L, Fianchi L, vd. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*. 2002;87(5):535–541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010669>. Erişim Ocak 19, 2019.
 26. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:S30–S33. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2008.06.017
 27. Mete B.,Öztürk R. febril nötropenik hasta grubunda laboratuvar yönetimi,Editors:Akova M.,Akan H., Febril Nötropeni,1.basım, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 211-219,2010.
 28. Öztürk R. infeksiyon hastalıklarının laboratuvar tanısı. Ilıçin G., Biberoğlu K., Süleymanlar G., Ünal S.(Editörler) İç hastalıkları. Ankara:Güneş kitabevi,2003:2931-49.

29. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu.
http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref_id=105&file_name=2004-9-1-005-028.htm&_pk=9d858ba1-f03a-4fda-a24f-e7cc3ee0a38b. Erişim Ocak 19, 2019.
30. Öztürk R. Damar içi kataterlere bağlı enfeksiyonlar ve korunma.Doğanay M, Ünal S(editörler), hastane enfeksiyonları,Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:489-517.
31. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(2):87–89. doi:10.1016/S0924-8579(00)00211-9
32. Çetinkaya YŞ. İntravasküler katater enfeksiyonları:Tanımlar ve yanı.ANKEM 2004;18(Ek 2)120-2.
33. Yüce A,Çakır N.Bağışıklık yetmezliği pnömonileri.Numanoğlu N, Willke Topçu A(editörler).Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler.Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000:229-58.
34. Bartlett JG. Diagnostic test for etiologic agents of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(4):809–827. doi:10.1016/J.IDC.2004.08.002
35. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, vd. Practice Guidelines for Diseases Caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):696–709. doi:10.1086/313756
36. Heussel CP, Kauczor H-U, Ullmann AJ. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur Radiol*. 2004;14(2):256–271. doi:10.1007/s00330-003-1985-6
37. Shanson DC. Blood culture technique:current controversies. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:17-29.
38. Hohenthal U, Itala M, Salonen J, vd. Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with haematological malignancy - value of new microbiological methods. *Eur J Haematol*. 2005;74(3):203–211. doi:10.1111/j.1600-0609.2004.00373.x
39. Bağışıklığı baskılanmış erişkin hastalarda tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2002; 3(ek 4):29-42.

40. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull.* 2004;72(1):99–118. doi:10.1093/bmb/ldh043
41. De Marie S. New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections. *Haematologica.* 2000;85(1):88–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10629598>. Erişim Ocak 21, 2019.
42. Ansorg R, Van Den Boom R, Rath PM. Detection of *Aspergillus galactomannan* antigen in foods and antibiotics. *Mycoses.* 1997;40(9–10):353–357. doi:10.1111/j.1439-0507.1997.tb00249.x
43. Ellis M, al-Ramadi B, Finkelman M, vd. Assessment of the clinical utility of serial - D-glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. *J Med Microbiol.* 2008;57(3):287–295. doi:10.1099/jmm.0.47479-0
44. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, vd. The Laboratory Evaluation of Opportunistic Pulmonary Infections. *Ann Intern Med.* 1996;124(6):585. doi:10.7326/0003-4819-124-6-199603150-00008
45. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med.* 2001;110(1):41–48. doi:10.1016/S0002-9343(00)00624-0
46. Metan G., Akova M., Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar, Editors: Topçu Willke A., Söyletir G., Doğanay M., *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 4. basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 654-660, 2017.
47. Donowitz GR. Fever In The Compromised Host. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10(1):129–148. doi:10.1016/S0891-5520(05)70291-9
48. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 2:S256-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126701>. Erişim Ocak 8, 2019.
49. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16(2):107–111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053789>. Erişim Ocak 8, 2019.

50. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41 Suppl D:1–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688446>. Erişim Ocak 8, 2019.
51. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The Medical Course of Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2561.
doi:10.1001/archinte.1988.00380120031007
52. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, vd. Risk assessment of patients with hematologic malignancies who develop fever accompanied by pulmonary infiltrates. *Cancer.* 2004;101(3):567–577. doi:10.1002/cncr.20406
53. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, vd. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs.* 24(3):180–205.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11530364>. Erişim Ocak 18, 2019.
54. Karthaus M, Carratalà J, Jürgens H, Ganser A. New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? *Chemotherapy.* 1998;44(6):427–435.
doi:10.1159/000007155
55. Charlson ME, Charlson RE, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson Comorbidity Index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61:1234-40.
56. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas Bacteremia. *Arch Intern Med.* 1985;145(9):1621. doi:10.1001/archinte.1985.00360090089015
57. 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. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1103–1110. doi:10.1086/374339
58. Raad I, Chaftari A-M. Advances in Prevention and Management of Central Line–Associated Bloodstream Infections in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis.* 2014;59(suppl_5):S340–S343. doi:10.1093/cid/ciu670

59. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. doi:10.1097/QCO.0000000000000038
60. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(7):841–850. doi:10.1007/s10096-013-1819-7
61. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, vd. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):474–479. doi:10.1111/J.1469-0691.2012.03879.X
62. 2005 - Review: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in patients with neutropenia after chemotherapy | 2006 May-Jun : Volume 144, Number 3, Page 57 | ACP Journal Club Archives. <http://www.acpjcc.org/Content/144/3/issue/ACPJC-2006-144-3-057.htm>. Erişim Ocak 23, 2019.
63. van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LCM, Offringa M, Scholten RJPM, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2005;41(10):1372–1382. doi:10.1016/j.ejca.2005.03.006
64. Konstantinos Z., febril nütropenik hastalardaki meta-analizler, Editors: Akova M., Akan H., Febril Nütropeni, 1. basım, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 899-912, 2010.
65. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):1179–1187. doi:10.1200/JCO.1998.16.3.1179
66. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, vd. Prophylaxis with Fluoroquinolones for Bacterial Infections in Neutropenic Patients: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(4):795–805. doi:10.1093/clinids/23.4.795
67. European Journal of Cancer.

<https://www.ejcancer.com/action/doLitLogin?action=showLoginPage>. Erişim Ocak 23, 2019.

68. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4127–4137. doi:10.1200/JCO.2003.01.234
69. Wojenski DJ, Barreto JN, Wolf RC, Tosh PK. Cefpodoxime for Antimicrobial Prophylaxis in Neutropenia: A Retrospective Case Series. *Clin Ther*. 2014;36(6):976–981. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2014.04.013
70. Sun Y, Meng F, Han M, vd. Epidemiology, Management, and Outcome of Invasive Fungal Disease in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation in China: A Multicenter Prospective Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1117–1126. doi:10.1016/J.BBMT.2015.03.018
71. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, vd. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant Associated Infection Surveillance Network (Transnet) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091–1100. doi:10.1086/651263
72. Klingspor L, Saaedi B, Ljungman P, Szakos A. Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: a retrospective observational study from a single centre (2005-2009). *Mycoses*. 2015;58(8):470–477. doi:10.1111/myc.12344
73. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, vd. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2007;356(4):335–347. doi:10.1056/NEJMoa061098
74. Flowers, Christopher R., et al. “Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.” *J Clin Oncol* 31.6 (2013): 794-810.
75. Huang H, Li X, Zhu J, vd. Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell

- Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy. *JAMA*. 2014;312(23):2521.
doi:10.1001/jama.2014.15704
76. Mozessohn L, Chan KKW, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2015;22(10):842–849. doi:10.1111/jvh.12402
 77. Sepkowitz KA. Treatment of Patients with Hematologic Neoplasm, Fever, and Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Supplement_4):S253–S256.
doi:10.1086/427330
 78. Rolston KVI. Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Supplement_4):S246–S252. doi:10.1086/427331
 79. Viscoli, Castagnola. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1998;102(4):879–888. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.00848.x
 80. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Supplement_4):S240–S245. doi:10.1086/427329
 81. Coullioud D, Van der Auwera P, Viot M, Lasset C, Cancer) C (French-BSC of ID in. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. *Support Care Cancer*. 1993;1(1):34–46.
doi:10.1007/BF00326637
 82. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, Kapil A, Dhawan B. A Study of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients at a Tertiary-Care Hospital with Special Reference to Anaerobes. *Med Oncol*. 2002;19(4):267–272. doi:10.1385/MO:19:4:267
 83. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(7):431–439. doi:10.1016/S1473-3099(05)70164-X
 84. Wood AJJ, Pizzo PA. Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-

- Induced Neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1323–1332.
doi:10.1056/NEJM199305063281808
85. Freifeld AG, Razonable RR. Editorial Commentary: Viridans Group Streptococci in Febrile Neutropenic Cancer Patients: What Should We Fear? *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):231–233. doi:10.1093/cid/ciu264
86. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(6).
doi:10.1002/14651858.CD003914.pub4
87. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* Ocak 2019;NEJMx180044. doi:10.1056/NEJMx180044
88. Kulkarni A. Navigating Loneliness in the Era of Virtual Care. *N Engl J Med.* 2019;380(4):307–309. doi:10.1056/NEJMp1813713
89. Hall MA, Adler L, Ginsburg PB, Trish E. Reducing Unfair Out-of-Network Billing — Integrated Approaches to Protecting Patients. *N Engl J Med.* Ocak 2019;NEJMp1815031. doi:10.1056/NEJMp1815031
90. Longtin Y, Sax H, Allegranzi B, Schneider F, Pittet D. Hand Hygiene. *N Engl J Med.* 2011;364(13):e24. doi:10.1056/NEJMvcm0903599
91. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, vd. A Randomized Trial Comparing Ceftazidime Alone with Combination Antibiotic Therapy in Cancer Patients with Fever and Neutropenia. *N Engl J Med.* 1986;315(9):552–558.
doi:10.1056/NEJM198608283150905
92. Cometta A, Calandra T, Gaya H, vd. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(5):1108–1115.
doi:10.1128/AAC.40.5.1108

93. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6). doi:10.1002/14651858.CD003038.pub2
94. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2000;18(21):3690–3698. doi:10.1200/JCO.2000.18.21.3690
95. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, vd. A Randomized, Open-Label, Multicenter Comparative Study of the Efficacy and Safety of Piperacillin-Tazobactam and Cefepime for the Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Episodes in Patients with Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis.* 2006;43(4):447–459. doi:10.1086/505393
96. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(5):338–348. doi:10.1016/S1473-3099(07)70109-3
97. Kim PW, Wu Y, Cooper C, vd. Meta Analysis of a Possible Signal of Increased Mortality Associated with Cefepime Use. *Clin Infect Dis.* 2010;51(4):381–389. doi:10.1086/655131
98. Freifeld AG, Sepkowitz K. Cefepime and Death: Reality to the Rescue. *Clin Infect Dis.* 2010;51(4):390–391. doi:10.1086/655132
99. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, vd. Ciprofloxacin vs an Aminoglycoside in Combination With a β -Lactam for the Treatment of Febrile Neutropenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(9):1146–1156. doi:10.4065/80.9.1146
100. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, vd. Ciprofloxacin plus Piperacillin Compared with Tobramycin plus Piperacillin as Empirical Therapy in Febrile Neutropenic Patients. *Ann Intern Med.* 2002;137(2):77. doi:10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00005

101. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, vd. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1463–1471. doi:10.1200/JCO.2013.51.6963
102. Boada Burutaran M, Guadagna R, Grille S, Stevenazzi M, Guillermo C, Diaz L. Results of high-risk neutropenia therapy of hematology-oncology patients in a university hospital in Uruguay. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(1):28–33. doi:10.1016/j.bjhh.2014.11.012
103. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, vd. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health.* Aralık 2018. doi:10.1016/J.JIPH.2018.12.006
104. Noronha V, Joshi A, Patil V, vd. Pattern of infection, therapy, outcome and risk stratification of patients with febrile neutropenia in a tertiary care oncology hospital in India. *Indian J Cancer.* 2014;51(4):470. doi:10.4103/0019-509X.175306
105. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, vd. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica.* 2005;90(8):1102–1109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079110>. Erişim Mart 12, 2019.
106. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:29072402&key=2017.18.10.2741> . Erişim Mart 20, 2019.
107. Sinno L, Estaitieh N, Ziade F, vd. 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 w. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:11. doi:10.3389/fcimb.2015.00011
108. Kara Ö., Hematolojik kanserli nötropenik hastalarda kinolon profilaksisinin kinolon dirençli gram-negatif bakteri kolonizasyonu, bakteremi gelişimi ve mortalite üzerine etkilerinin belirlenmesi, Tıpta uzmanlık tezi, Hacettepe üniversitesi, Tıp fakültesi, .
109. Aksoy F., Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri

ve antimikrobiyal tedavilerin retrospektif ve prospektif olarak irdelenmesi, Karadeniz teknik üniversitesi, Tıp fakültesi, Trabzon, 2010, 267966.

110. Karim M, Khan W, Malik I, Farooqi B. Bacterial Isolates In Neutropenic Febrile Patients Pages with reference to book, From 35 To 37.
<https://jpma.org.pk/PdfDownload/5227>. Erişim Mart 22, 2019.
111. Nötropenik F, Etkeni HB, Patojenler O, vd. Özgün Araştırma / Original Article Organisms Isolated from Blood Cultures, Their Antimicrobial Susceptibilities and Patient Characteristics in Patients with Febrile Neutropenia.
<http://klimikdergisi.org/sayilar/9/buyuk/88-91.pdf>. Erişim Mart 10, 2019.
112. Wang L, Wang Y, Fan X, Tang W, Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1931.
doi:10.1097/MD.0000000000001931
113. Calik S, Ari A, Bilgir O, vd. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J*. 2018;39(9):878–885. doi:10.15537/smj.2018.9.22824
114. Dal› OB. Akut Lösemili Hastalarda Febril Nötropeni Atakları›n›n Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, ‹ç Hastal›klar› Anabilim Dal›, Hematoloji ve. C 20.; 2003.
<http://dergipark.gov.tr/download/article-file/188950>. Erişim Mart 11, 2019.
115. El-Mahallawy H, Samir I, Abdel Fattah R, Kadry D, El-Kholy A. Source, pattern and antibiotic resistance of blood stream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014;26(2):73–77.
doi:10.1016/j.jnci.2013.12.001
116. Roongpoovapatr P, Suankratay C. Causative pathogens of fever in neutropenic patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(7):776–783. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20649055>. Erişim Mart 13, 2019.

117. Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, vd. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):464–468. doi:10.4103/0019-509X.175330
118. Ortega M, Marco F, Soriano A, vd. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991–2012. *Epidemiol Infect*. 2015;143(04):734–740. doi:10.1017/S0950268814001654
119. Deniz Yayla B, Malazgirt M, Hastanesi D, vd. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Altı Yıllık Bir Gözlemin Sonuçları Distribution and Antimicrobial Sensitivity of Microorganisms Isolated From Febrile Neutropenic Patients: Results o. doi:10.5152/kd.2019.16
120. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med*. 2005;51 Suppl 1(5):S42-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519255>. Erişim Mart 10, 2019.
121. Akgün Çağlıyan Meltem Avcı Murat Akşit Oktay Bilgir G. Klinik Araştırma Olgu Sunumu Deneysel Çalışma 1 Akut Miyeloid Lösemide Gelişen Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi Evaluation Of Febrile Neutropenic Episodes In Acute Myeloid Leukemia. *C 24.*; 2014. http://www.journalagent.com/terh/pdfs/TERH_24_3_157_162.pdf. Erişim Mart 11, 2019.
122. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. *Int J Infect Dis*. 2007;11(5):450–453. doi:10.1016/j.ijid.2006.12.008
123. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological Findings in Febrile Neutropenia. *Arch Med Res*. 2000;31(4):388–392. doi:10.1016/S0188-4409(00)00080-1
124. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S. Infections

- in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol.* 2000;17(2):111–116. doi:10.1007/BF02796205
125. Taşova Y: Kanser hastalarında infeksiyon: Risk faktörleri ve etkenler. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. Adana 2001, s.174.
126. Kasım Karahocagil M, Buzğan T, Irmak H, vd. Akut Lösemili Hastalarda Nötropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi. C 9.; 2002. https://www.journalagent.com/vtd/pdfs/VTD_9_4_104_108.pdf. Erişim Mart 23, 2019.
127. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, vd. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1726–1731. doi:10.1128/JCM.02353-09
128. Balcı U, Turhan Ö, Öğünç D, vd. Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile Oluşan Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Mortalite Risk Factors and Mortality of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. doi:10.5152/kd.2014.05
129. Quirante OF, Cerrato SG, Pardos SL. Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Brazilian J Infect Dis.* 2011;15(4):370–376. doi:10.1590/S1413-86702011000400012
130. Çalık Başaran N, Karaağaoğlu E, Hasçelik G, Durusu Tanrıöver M, Akova M. Prospective Evaluation of Infection Episodes in Cancer Patients in a Tertiary Care Academic Center: Microbiological Features and Risk Factors for Mortality. *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol.* 2016;33(4):311–319. doi:10.4274/tjh.2015.0216
131. Ganti BR, Marini BL, Nagel J, Bixby D, Perissinotti AJ. Impact of antibacterial prophylaxis during reinduction chemotherapy for relapse/refractory acute myeloid leukemia. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):541–547. doi:10.1007/s00520-016-

132. Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Bribiesca ME, vd. [Fluoroquinolone prophylaxis utility during chemotherapy-induced severe neutropenia in patients with acute leukemia, with fluoroquinolone resistance high prevalence, in a reference hospital in Mexico City]. *Rev Invest Clin.* 58(6):547–554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17432285>. Erişim Mart 22, 2019.
133. Ram R, Farbman L, Leibovici L, vd. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(2):123–126. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2012.05.001
134. Ben-Chetrit E, El Dahim MA, Bar-Meir M, Dodin M, Katz DE. Associated factors and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* Aralık 2018. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.12.003
135. Khoo AL, Zhao YJ, Teng M, vd. Evaluation of a risk-guided strategy for empirical carbapenem use in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(3):350–357. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.04.017
136. Conn JR, Catchpole EM, Runnegar N, Mapp SJ, Markey KA. Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178059. doi:10.1371/journal.pone.0178059
137. Otter JA, Galletly TJ, Davies F, vd. Planning to halve Gram-negative bloodstream infection: getting to grips with healthcare-associated *Escherichia coli* bloodstream infection sources. *J Hosp Infect.* 2019;101(2):129–133. doi:10.1016/j.jhin.2018.07.033
138. Ha YE, Song J-H, Kang WK, vd. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anti-cancer chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2011;19(11):1761–1767. doi:10.1007/s00520-010-1017-4

139. Kartal Y, Yasemin. Hematolojik maligniteli febril nütropenik olgularda mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. 2014.
<http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11684/748>. Erişim Mart 25, 2019.
140. Jeddi R, Achour M, Amor R Ben, vd. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology*. 2010;15(1):28–32. doi:10.1179/102453310X12583347009577
141. Klustersky J, Ameye L, Maertens J, vd. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:51–59.
doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2007.06.012
142. Aslan M, Öz Y, Akay Mo, Akşit F. Evaluation of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob*. 2014;3(1):1–8. doi:10.5578/mjima.8786
143. M C, İ A, F Y, E K, A Em, İ K. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nütropenik atakların değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg*. 2014;53(1):33–39.
doi:10.19161/etd.344037