



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN FEBRİL
NÖTROPENİLİ HASTALARIN KARAKTERİSTİK
ÖZELLİKLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayla KÖKSAL

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. İbrahim İKİZCELİ

İSTANBUL - 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağlamış olduğu bilgi, beceri, tecrübe ve tez çalışmam boyunca katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.İbrahim İKİZCELİ'ye,

Destek ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm.Dr.Afşin İPEKÇİ'ye ve Uzm.Dr.Yonca Senem Akdeniz'e,

Başım sıkıştığında her daim yanımda olan arkadaşım ve sevgili kıdemlim Uzm.Dr.Abdullah GÜLBAĞCI'ya

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, emeği geçen hocalarıma ve Uzm.Dr.Meslektaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma ortamında sıkıntılara beraber göğüs gerdiğimiz desteklerini esirgemeyen ve ekip ruhunu her daim hissettiğim tüm doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Yetişmemde ilk öğrenim ve tıp fakültesi hayatımda üstün çabalarından ve desteklerinden dolayı Anne, babama ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitim süresince vermiş oldukları destekler ve göstermiş oldukları sabır ve anlayıştan dolayı sevgili eşim ve sevgili kayınvalideme,

Bensiz geçirdiği günler ve saatler için kendisinden af dilemekle beraber küçük yaşına rağmen göstermiş olduğu sabır ve anlayış için biricik KIZIMA,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER....

DR.AYLA KÖKSAL

İSTANBUL, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ONKOLOJİK ACİLLER	3
2.1.1. Lokal Tümör Etkisine Bağlı Olanlar	4
2.1.1.1. Malign Hava Yolu Tıkanıklığı	4
2.1.1.2. Kemik Metastazları ve Patolojik Kırıklar	4
2.1.1.3. Malign Spinal Kord Basısı	5
2.1.1.4. Malign Perikardiyal Efüzyon ve Tamponad	5
2.1.1.5. Superior Vena Kava Sendromu	6
2.1.2. Biyokimyasal Bozukluklara Bağlı Olanlar	7
2.1.2.1. Hiperkalsemi	7
2.1.2.2. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımına Bağlı Hiponatremi	8
2.1.2.3. Adrenal Yetmezlik	9
2.1.2.4. Tümör Lizis Sendromu	9
2.1.3. Tedaviye Bağlı Olanlar	10
2.1.3.1. Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve Kusma	10
2.1.3.2. Kemoterapötik İlaç Ekstravazasyonu	10

2.1.4. Hematolojik Bozukluklara Bağlı Olanlar	10
2.1.4.1. Hiperviskozite Sendromu	10
2.1.4.2. Tromboembolizm	11
2.1.4.3. Febril Nötropeni	11
2.1.4.3.1. Febril Nötropeni Tanımı	12
2.1.4.3.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	12
2.1.4.3.3. Öykü ve Fizik Muayene.....	14
2.1.4.3.4. Temel Laboratuvar Testleri	14
2.1.4.3.5. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler.....	14
2.1.4.3.6. Fungal Enfeksiyona Yönelik Tetkikler.....	15
2.1.4.3.7. Radyolojik İncelemeler.....	15
2.1.4.3.8. İnflamasyonun Serumdaki Belirteçleri	15
2.1.4.3.9. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Değerlendirilmesi	15
2.1.4.3.10. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi	17
2.1.4.3.11. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi.....	22
2.1.4.3.12. Febril Nötropenik Hastaların İzleminde Alınabilecek Çevresel Önlemler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	24
3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	24
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI	24
3.4. VERİ ANALİZİ – İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR	46

8. EKLER.....	55
EK-1: Etik Kurul Onay Formu	55
EK-2: Veri Toplama Formu.....	56



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Malignitelerin Acil Komplikasyonları	3
Tablo 2. MASCC Risk İndeksi	17
Tablo 3. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Primer Kanser Türlerine Göre Dağılımı	27
Tablo 4. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastalarının Başvuru Şikayetlerine Göre Dağılımı	28
Tablo 5. Acil servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Ek Hastalıklara Göre Dağılımı	29
Tablo 6. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Hastalıklarının Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı.....	30
Tablo 7. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastalarının Vital Bulgularına Ait Veriler	30
Tablo 8. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastalarının Kan Parametreleri İle İlgili Değerler.....	31
Tablo 9. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Koloni Stimule Edici Ajan Kullanımına Ait Veriler	32
Tablo 10. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Aldıkları Tanılara Göre Dağılım	32
Tablo 11. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Aldıkları Antibiyotik Tedavilerine Ait Veriler.....	33
Tablo 12. Acil Serviste Takipleri Sırasında Hastaların Vital Bulgularına ve Kan Parametrelerine Ait Veriler.....	34
Tablo 13. Acil Serviste Takipleri Sırasında Yoğun Bakım Ünitesine Sevk Edilen Hastalara Ait Veriler.....	37
Tablo 14. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Sonlanımları	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ateş ve Nötropenin Birinci Basamak Yönetimi	21
Şekil 2. Acil Serviste Yatış Süresi ile PLT Arasındaki Korelasyonun Dağılımı.....	35
Şekil 3. Acil Serviste Yatış Süresi ile Kreatinin Arasındaki İlişkinin Dağılımı.....	35
Şekil 4. Acil Serviste Yatış Süresi ile ALT Arasındaki İlişkinin Dağılımı	36
Şekil 5. Acil Serviste Yatış Süresi ile Ca Arasındaki İlişkinin Dağılımı	36



KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ADH	: Antidiüretik Hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz, SGPT
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-Reaktif Protein
CTF	: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
CVP	: Santral Venöz Basınç
°C	: Santrigat Derece
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EORTC	: Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu
ESMO	: European Society for Medical Oncology
FEN	: Febril Nötropeni
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GKS	: Glaskow Koma Skoru
GM-CSF	: Koloni Stimule Edici Faktör
HEPA	: Yüksek Etkili Partiküllü Hava
HSCT	: Allogeneik Hemotopietik Kök Hücre Nakli
HT	: Hipertansiyon
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
İV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KİBAS	: Kafa İçi Basınç
KT	: Kemoterapi
L	: Litre
LP	: Lomber Ponksiyon
mEg	: Miliequalan
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm ³	: Milimetre Küp
mmHg	: Milimetre Civa
MR	: Magnetik Rezonans
MRSA	: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
NaCl	: Sodyum klorür
OAKB	: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
PE	: Pulmoner Emboli
PLT	: Platelet, Trombosit
PT	: Protrombin Zamanı
PTH	: Paratiroid Hormon
SAK	: Subaraknoid Kanama
SD	: Standart Sapma
SIADH	: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
SPSS	: Statistical Packet for Social Science
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVK	: Süperior Vena Kava
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
USG	: Ultrasonografi
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterekok
VTE	: Venöz Tromboembolizm
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Karakteristik Özellikleri

Amaç: Günümüzde tıp alanındaki ilerlemeler sayesinde tanı olanaklarının da gelişmesi ile acil servislere başvuran kanser hastalarında artış gözlenmiştir. Daha yüksek KT dozların kullanılması ile ortaya çıkan immünsüpresyon kanser hastalarında febril nötropeni ve sonrasında ağır seyirli enfeksiyonlara yatkınlığa sebep olmaktadır. Çalışmamızda acil servise başvuran febril nötropenili hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve hızlı tedavi bilincini artırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğine 03.12.2014-15.06.2015 tarihleri arasında başvuran Febril Nötropeni tanısı almış, 18 yaş üstü, travma dışı kanser hastaları prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, maligniteyle ilgili özellikler, yapılan tetkikler ve tetkik sonuçlarındaki anormal bulguları, yapılan tedaviler, acil serviste yatış süreleri ve taburculuk durumları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ateş hikayesi ile acile servise başvuran 39 hastanın, %41,22'nde solid tümör, %36,4'nde hematolojik tümör saptanmıştır. Vital bulgulardan ortalama arteriyel kan basıncı, CRP, kreatinin, albumin ve MASCC skorlarının yoğun bakıma yatış açısından anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak geliş nabız sayısı ve arteriyel kan gazında laktat ölçümleri ile mortalite ve yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,01$). Hastaların acil servisten taburculuk oranı %23,1, acil servise yatış oranı %12,8 diğer servislere yatış oranı %53,8 ve yoğun bakım ünitesine yatış oranı %10,3 tespit edilmiştir.

Sonuç: Acil servise başvuran hastaların önemli bir kısmını malignite hastaları oluşturmaktadır. Acil serviste çalışan hekimlerin onkolojik aciller özellikle febril nötropenili hastalar konusunda yeterli bilgi birikimine sahip olması kanser hastalarına mortalite ve morbidite açısından olumlu katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, Febril Nötropeni, Karakteristik.

ABSTRACT

Characteristics outcomes of patients admitted to the emergency department with febrile neutropenia

Objective: Today, with the development of diagnostic possibilities due to advances in medicine, an increase in cancer patients admitted to emergency departments has been observed. Immunosuppression induced by use of higher chemotherapy doses gives rise a predisposition to febrile neutropenia and to fulminant infection in cancer patients. In our study we aimed to increase the awareness of early diagnosis and prompt treatment to reduce mortality and morbidity in patients with febrile neutropenia admitted to the emergency department.

Materials and Methods: Non-traumatic, adult cancer patients admitted to emergency department of Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty between 03.12.2014-15.06.2015 who had a diagnosis of Febrile Neutropenia were studied prospectively. In our study the demographic characteristics, vital signs, malignancy-related features, laboratory examination, abnormal laboratory results, treatments, length of stay, and discharge status of the patients was evaluated.

Results: In the febril neutropenic 39 patients admitted to the emergency department with the story of fewer 41,22% of solid tumors, 36,4% of hematological tumor was found. There was not a statistical significant correction between intensive care admission and mean arterial blood pressure, CRP, creatinine, albumin and MASCC score ($p>0,05$). However, statistical significant correction was determined between ICU admission mortality and pulse rate and lactate level of arterial blood gas measurement ($p<0,01$). The rate of discharge from the emergency department was determined 23.1%, the rate of admission to the emergency department was 12.8%, to the other services 53.8% and to the intensive care unit was 10.3%.

Conclusion: A significant portion of patients admitted to the emergency department is consisted from patients with malignancy. The fact that emergency physicians have sufficient knowledge about oncologic emergencies especially about febril neutropenic patients will make a positive contribution in terms of mortality and morbidity in cancer patients.

Keywords: Emergency department, febrile neutropenia, characteristic.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunları içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır. Çoğunlukla ileri yaşlarda görülse de yaşamın herhangi bir döneminde de görülebilmektedir. Dünya ve Türkiye'deki verilere göre kansere bağlı ölümler kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1, 2). Yaşlı nüfusun artışı ile birlikte yaşlı nüfusta kanser vaka sayısının artması ve tedavilerin komplikasyonları kansere bağlı ölümleri artırmaktadır (2, 3, 4).

Kanser sistemik bir hastalık olduğu için, onkolojik aciller tüm sistemlerle ilgili olarak ortaya çıkabilmektedir. Yaygın kanseri bulunan veya kanserle birlikte paraneoplastik sendromları olan hastalarda klinik tablo karmaşık olabilir. Bu nedenle bu tip durumlarda hastanın acil durumuna odaklanılmalıdır. Acil servise başvuruda bulunan kanserli hastalarda, onkolojik acillere bağlı mortalite ve morbidite oranları erken tanı ve tedavi ile azaltılabilmektedir (5).

Günümüzde yoğun ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları sonucu kanser hastalarında morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyöz komplikasyonlar oluşmakta ve bu önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tip hastalarda major morbidite ve mortalite nedeni bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır (6, 7).

Acil serviste çalışan hekimin acile başvuran kanser hastalarını iyi tanması, klinik bulguları iyi değerlendirmesi, olası komplikasyonları ön görmesi ve bunları etkili ve hızlı bir tedavi ile birleştirmesinin hastaların beklenen yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri üzerinde mutlak olumlu bir etkisi olacaktır.

Bu çalışmada, yakın zamanda kemoterapi uygulanmış, ateş hikayesi ile acil servise başvuran ve febril nütropeni tanısı alan kanser hastalarının demografik özellikleri, şikayet ve semptomları, aldıkları tanılar, febril nütropeni açısından risk faktörleri, hastanede yatış süresi incelenerek acil tıp hekimlerinin onkolojik aciller konusunda bilgi ve becerilerini arttırarak hızlı ve etkin tedavi planlamalarına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünyada ölüm nedenleri içerisinde kanser üst sıralarda yerini korumaktadır. Ülkemizde de kansere bağlı ölümler dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer alır (8). Toplumda kanser bilincinin artması ve erken tanı ve tedavi imkanı olması kanser olgularının sayısını artırmakla birlikte, daha uzun süreli takibe ve dolayısıyla daha çok acil servis başvurularına neden olmaktadır (4). Sonuçta kanser hastaları acil servisin iş yükünü önemli oranda arttıran, psikososyal yönden de özellik arz eden önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır (9).

Ülkemizdeki 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Türkiye Kanser İstatistiklerine göre 2009 yılındaki tüm yaş gruplarında kanser sıklığı açısından erkeklerde ilk sıraları akciğer, prostat, mesane yer almakta olup kadınlarda bu sıra meme, tiroid ve kolorektal olarak bildirilmiştir (10).

Kanser tedavisinde son yıllarda çok ilaçlı protokollerinin gelişmesi ve daha yüksek dozlarının kullanılması ile ortaya çıkan immüsupresyon ve tedaviye sekonder gelişen nötropeni durumu kanser hastalarını beklenenden ağır ve atipik seyirli enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Bu da kanserli hastalarda febril nötropeni problemini daha ön plana çıkarmaktadır (11, 12).

Uygulanmış agresif kemoterapi sonrasında gelişen nötropeni varlığında immün sistemin bozulması enfeksiyona zemin hazırlayan en önemli faktördür. Uygun kemoterapötik tedaviyle tedavi edilemez olarak bilinen pek çok hastalıkta, hastanın yaşam süresini uzatmak, hatta kür sağlamak olanaklı hale gelmiştir. Ancak bu başarı, hastalarda daha agresif ve invaziv işlemlerin yapılması ve bunun sonucunda hastaların savunma mekanizmalarında ortaya çıkan önemli bozukluklar pahasına kazanılmıştır (11, 12).

Febril nötropeni kanser hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Acil servise başvuran kanser hastalarının olası komplikasyonlar acil tıp hekimi tarafından iyi bilinmeli, iyi öykü alınıp fizik muayenesi yapılmalı, erken tanısı konulup tedavisi hızlı ve doğru bir şekilde yapılmalıdır.

2.1. ONKOLOJİK ACİLLER

Yaşam süresi uzadıkça ve genel nüfus yaşlandıkça, genellikle acil servislerde kanser insidansı artmaktadır. Bu artış, hastaneye yatırılmadan daha yoğun ve çeşitli tedavilerin uygulanması ile birleştirildiğinde, aktif kanser hastalarının bakım için acil servise başvurma olasılığını artırmaktadır. Bu hastaların acil servise gelmesine neden olan birçok durum kansere bağlı olmayacaktır. Aksine, sıklıkla ya da sadece malignite ile ilişkili bozukluklar vardır ki tümü onkolojik aciller olarak isimlendirilir (13-15).

'Onkolojik acil tanımı, ölüm ya da hayat kalitesinin bozulması gibi riskleri önlemek amacıyla, acil tedavi gerektiren, kanser ya da kanser tedavisine bağlı olarak gelişen metabolik, nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik ve/veya enfeksiyon kaynaklı klinik tabloyu kapsamaktadır' (16).

Kanser hastalarının acil servise başvurularında ortaya çıkabilecek klinik durumlar Tablo 1' de belirtilen alt başlıklar şeklinde ele alınacaktır.

Tablo 1. Malignitelerin Acil Komplikasyonları (4)

Lokal tümör etkisine bağlı olanlar	Malign havayolu tıkanıklığı Kemik metastazları ve patolojik kırıklar Malign spinal kord basısı Malign perikardiyal efüzyon ve tamponad Superior vena kava sendromu
Biyokimyasal bozukluklara bağlı olanlar	Hiperkalsemi Uygunsuz ADH salınımına bağlı hiponatremi Adrenal yetmezlik Tümör lizis sendromu
Tedaviye bağlı olanlar	Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma Kemoterapötik ilaç ekstrevasyonu
Hematolojik bozukluklara bağlı olanlar	Hiperviskozite sendromu Tromboembolizm Febril nötropeni ve enfeksiyon

2.1.1. Lokal Tümör Etkisine Bağlı Olanlar

2.1.1.1.Malign Hava Yolu Tıkanıklığı

Maligniteye bağlı hava yolu obstruksiyonları orofarenks, boyun veya süperior mediastinumdan kaynaklanan kitle bası etkisiyle genellikle sinsi bir seyir izler (17-19). Akut solunum zorluğu ciddi bir sorun olarak ortaya çıkabilir. Akut solunum zorluğu bir enfeksiyonun eklenmesi, bir kanama olması ya da kas tonusu gibi koruyucu mekanizmalarının kaybolması ile de gelişebileceği gibi, radyoterapi ile oluşan lokal inflamasyon gibi iyatrojenik bir sebeple de meydana gelebilir. Hava yolu obstrüksiyonu, yerleşimine göre üst havayolu tıkanıklığı ve santral hava yolu tıkanıklığı olarak ikiye ayrılır.Tıkanıklığın çeşidine göre de lümen içi, lümen dışı veya karma olarak sınıflandırılır (17). En sık akciğer kanseri, karsinoid tümörler ve metastatik tümörlerde görülmektedir (20).

Takipne ve stridor gibi bulguların dikkatle ele alınması gerekliliğinin yanı sıra, kitle varlığı açısından da farenks, boyun ve supraklaviküler bölge muayene edilmelidir. Görüntüleme için direkt radyografi, BT ve endoskopiden yararlanılabilir (17). Direkt laringoskopi kanama veya ödemi provoke ederek obstrüksiyonu artırabilir. Tedavide nemlendirilmiş oksijen verilir. Heliox (%50-50 oksijen ve helium karışımı) verilmesinin semptomatik iyileşme sağladığı belirtilmiştir (18). Kritik hastalarda trakeal jet ventilasyon veya krikotiroidotomi hayat kurtarabilir. Tam tıkanma durumunda 5-0 ya da 6-0 endotrakel tüp ile fiberoptik entübasyon denenmelidir. Fotoradyasyon ve stent uygulaması genelde kombine olarak uygulanır (17).

2.1.1.2.Kemik Metastazları ve Patolojik Kırıklar

Patolojik kırık; çeşitli hastalıklar nedeni ile zayıflamış olan kemiğin, normal kemiği kırarak kuvvetten daha küçük bir etki ile kırılmasıdır. Özellikle solid organ tümörlerinin (akciğer, meme, prostat vb.) kemik metastazında görülmektedir. Maligniteye bağlı patolojik kırıklar en sık aksiyal iskeleti (kalvaryum dahil) ve ekstremitelerin proksimallerini etkiler. Kanser hastalarında kemik ağrısı varsa patolojik kırık akla gelmelidir. Patolojik kırık saptanan hastaların çoğu kanser tanısı almıştır yada primer tanı konulmadan metastatik kemik ağrıları ile hastaneye gelebilirler. Tanı direkt grafi ile ekstremitede fraktürün görülmesi sonucu konulmaktadır. Malignite çeşitli yollarla kemiğin normal görünümünü bozabilir. Grafide trabeküler yapının kaybolması (osteolitik)

ve kötü sınırlı artmış dansite alanları (osteoblastik) olarak gözlenebilir. İV kontrastlı BT ile üç boyutlu kemik bütünlüğü ve yumşak doku uzanımı gösterebilirken, yumşak doku ve kemik iliği tutulumu için de MR kullanılır (21). Tüm vücut kemik sintigrafisi metastatik yayılım alanlarını belirlemede kullanılabilir. Tedavi ağrının kesilmesi, kırığın immobilizasyonu ve cerrahidir. %80'i palyatif radyoterapiden fayda görürler (22).

2.1.1.3.Malign Spinal Kord Basısı

Tüm kanserli hastaların %3 ile %6'sında spinal kord basısı gelişebilmektedir (15). Erken tanı ve hızlı tedavi prognoz açısından çok önemlidir (23). Kemik metastazlarının en sık görüldüğü meme, prostat ve akciğer kanserlerinde görülme sıklığı daha fazladır. En sık yerleşim torasik vertebralardır. Ağrı ilk semptomlardan biridir. İleri dönemlerde bacaklarda güçsüzlük, radiküler ağrı ve mesane veya bağırsak fonksiyonlarında bozukluklar gibi nörolojik semptomlar tobloya eklenir. Güçsüzlük proksimal ekstremitelerde en belirgindir ve tam paraliziye ilerleyebilir. Üriner retansiyon (taşma inkontinansı ile), fekal inkontinans ve impotans geç bulgulardır (14, 15). Direkt vertebra grafileri, MR ve BT önemli tanı yöntemleridir. Tedavide deksametazon başlanmalıdır. Lokal ve sağkalım beklentisi uzun olan hastalarda radyasyon tedavisi, cerrahi veya bu yöntemlerin birarada kullanılması uygundur. Radyasyon tedavisinden % 70 fayda görmektedir (22).

2.1.1.4.Malign Perikardiyal Efüzyon ve Tamponad

Malign perikardiyal efüzyon sıklıkla preterminal bir durumdur, çoğu hasta tanıdan sonraki 1 yıl içerisinde kaybedilir (4). Kalbin lenfatik ve venöz drenajının tıkanması ve bunun sonucunda intraperikardiyal basıncın artması, mediasten lenf nodlarının tutulması, perikarda doğrudan tümör invazyonu, perikardiyal efüzyonun başlıca nedenleridir. Malignite ile ilişkili perikardiyal efüzyon tüm kanser hastalarının %15'inde görülür (14, 15). Kalp ve perikardın malign tutulumu akciğer kanserinde (%35), meme kanserinde (%25) daha az sıklıkta melanom, lösemi veya lenfomada görülmektedir (5). Belirtiler ve fizik muayene bulguları, perikardiyal sıvı birikimi hızı ve hacmine bağlıdır (4).

Konjestif kalp yetmezliği ile benzer belirtiler verir. Klinik olarak dispne, öksürük, göğüs ağrısı, ortopne, yutma güçlüğü, ses kısıklılığı, ve hıçkırık sayılabilir. Fizik muayene bulguları, inspirasyonla artan boyun venöz dolgunluğu (Kussmaul bulgusu), inspirasyon sonunda sistolik kanbasıncında 10 mmHg üzerinde düşüş (pulsus paradoksus), derinden gelen kalp sesleridir. EKG'de tüm derivasyonlarda QRS

kompleksinin düşük voltaj görülür. Elektriksel alternans nadir ama çok miktardaki perikardiyal efüzyonlarda klasik bulgudur (4). Tanıda akciğer grafisi, EKG, EKO, kardiyak kateterizasyon, perikardiyosentez ve sıvının analizi tanısal seçenekler arasındadır. Perikardiyal metastazların saptanmasında BT kullanılmaktadır. Asemptomatik perikardiyal efüzyonlar spesifik tedavi gerektirmezler. Kardiyak tamponadı olan hastada acil serviste perikardiyosentez gerekebilir. Perikardiyosentez ve kateter drenajı, radyoterapi, duyarlı tümörlerde intraperikardiyal kemoterapi tedavi seçenekleridir (4).

2.1.1.5.Superior Vena Kava Sendromu

Superior vena kava (SVK) sendromu, süperior mediastinal yapıları veya lenfatikleri sıkıştıran herhangi bir benign yada malign patolojinin vena cava süperiora baskı yapmak suretiyle kalbe venöz dönüşü engellemesi olarak tanımlanır (24). En sık görülen tümörler akciğer kanseri (%70) ve yaklaşık %20'si lenfomadır. Üçte birini benign durumlar ve intravasküler tromboz oluşturur (4). Klinik belirtiler daralmanın şiddeti ve oranı ile ilişkilidir. Bası belirtileri haftalar içinde gelişirse, SVK'da oluşan akım bozulması kollateral venlerin gelişmesi ile telafi edilmeye çalışılır (4).

Klinikte baş ağrısı, yüzde ödem, yüzün hiperemik hal alması, boyun venöz damarlarının dolgunluğu, nefes darlığı görülebilir (25). SVK sendromlu olgularda akciğer grafisinde mediastinal genişleme (%64) ve plevral efüzyon (%26) görülür. En yararlı görüntüleme kontrastlı toraks BT'dir. Toraks tomografisi venöz tıkanıklık seviyesinin, altta yatan patolojilerinin saptanmasında ve kollateral venöz yapıların gösterilmesinde kullanılabilir (26-28). MR İV kontrast verilemeyen hastalarda yararlıdır. Kontrast venografi, belirsiz durumlarda veya intravasküler bir girişim planlanan hastalarda gereklidir. Bilinen intratorasik malignitesi olmayan hastalarda histolojik tanı yapılmadan tedavi yapılmamalıdır (29).

Tedavi altta yatan nedene göre değişmektedir. Tedavi yöntemleri arasında destek tedavisi (hipoksi yönetimi, oksijenasyon, kortikosteroid, diüretikler), radyoterapi, kemoterapi, stent uygulama, antikoagülanlar, fibrinolitik tedavi ve cerrahi dekompresyon sayılabilir (30).

2.1.2. Biyokimyasal Bozukluklara Bağlı Olanlar

2.1.2.1.Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, ileri evre kanser hastalarının %10 ile % 30'unda görülmektedir (31, 32). Hiperkalseminin en sık görüldüğü kanserler meme, akciğer kanseri ve multiple miyelomdur. Maligniteler üç mekanizma ile hiperkalsemiye neden olurlar: (1) yapısal olarak paratiroid hormona benzeyen paratiroid hormon ilişkili protein üreterek, (2) osteoklast aktive edici faktörler ile lokal kemik yıkılımını artırarak, ve (3) vitamin D analoglarını üreterek. Solid tümörler ile ilişkili hiperkalsemide en yaygın mekanizma, paratiroid hormon ilişkili protein üretimi, proteinin paratiroid hormon reseptörlerine bağlanması sonucu kalsiyumun kemikten mobilize edilmesi ve böbrekten geri emiliminin artırılmasıdır (32). Artmış osteoklastik aktivite ile oluşan hiperkalsemi, akciğer ve meme kanserlerinin kemik metastazları ve multipl miyelom ile ilişkilidir. Vitamin D analoglarının üretimi ise başta Hodgkin hastalığı olmak üzere lenfomalarda görülür.

Hiperkalseminin klasik belirtileri kabızlık, letarji, konfüzyon, iştahsızlık ve bulantıdır. Hiperkalsemi ozmotik diürez oluşturur, bu nedenle görülen bazı spesifik olmayan belirtiler, göreceli hipovolemiye bağlı olabilir. Hiperkalseminin klinik belirtileri, gerçek serum düzeyinden çok serum kalsiyum düzeyinin artış hızıyla orantılıdır. Serum kalsiyum değeri albumin düzeyinden etkileneceği için düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ile değerlendirme yapılmalıdır. Düzeltilmiş $Ca = \text{Serum Ca} + 0,8 \times (\text{Normal albumin} - \text{Hastanın albumin})$ ile hesaplanır (33).

Hiperkalseminin başlangıç tedavisi, hastanın kardiyovasküler sisteminin tolare edebileceği hızda İV serum fizyolojik verilmesidir. 250-500 ml/saat hızında verip daha sonra 150 ml/saat hızına düşülmelidir. Serum fizyolojik ile volüm replasmanı yaptıktan sonra kalsiyum atılımını kolaylaştırmak için loop diüretikleri (furosemid) kullanılmalıdır. Tiazid diüretikler hiperkalsemiyi kötüleştireceği için kullanılmamalıdır.

Maligniteye bağlı hiperkalsemide en sık kullanılan üç tedavi: kalsitonin, glikokortikoidler ve bifosfanatlardır. Kalsitonin, her 12 saatte bir 4 U/kg subkutan veya İV uygulandığında plazma kalsiyum düzeyini 2-4 saatte düşürür. Bir aşırı duyarlılık yanıtına neden olabilir ve üç gün içinde taşiflaksi gelişebilir. Böylece etkisi kısa ömürlü olur. Prednizon gibi glukokortikoidler günde 60 mg PO kullanıldığında özellikle lenfoma ve multipl miyelom gibi duyarlı tümörlerde faydalı olabilir (34). Bifosfonatlar, kemik

yıkımının güçlü inhibitörleridir. 2-4 hafta süren etkisiyle uygulandıktan 12-48 saat sonra kalsiyum düzeyini düşürürler.

Hemodiyaliz hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilir. İleri derecede bilinç değişikliği veya böbrek yetmezliği olan, salin yüklenmesini tolere edemeyen hastalarda endikedir (4).

2.1.2.2.Uygunuz Antidiüretik Hormon Salınımına Bağlı Hiponatremi

Hiponatremi onkolojik aciller içerisinde en sık karşılaşılan metabolik anormalliklerden biridir. Normovolemik hiponatreminin en sık nedeni uygunuz antidiüretik hormon salgıdır (SIADH) (14). Antidiüretik hormon (ADH) normalde, artmış osmolalite veya azalmış plazma hacmine cevaben posterior pitüiter bezden salgılanır. Uygunuz ADH nedeni ile böbreklerden tutulan su miktarı artar, plazma hacminde orta düzeyde artış nedeni ile hiponatremi ve plazma hipoozmolalitesi oluşmaktadır. Ektopik ADH en sık bronkojenik karsinom ve mezotelyomada gözlenir. Prostat karsinomu, adrenokortikal tümörler, özefagus karsinomu, kolon karsinomu, timoma, lenfomalarda da görülmektedir (5). Uygunuz ADH sendromu SSS ve pulmoner enfeksiyonlarda da görülebilir. Kemoterapi, opioid, karbamazepin ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve başka birçok ilaç uygunuz ADH sendromuna neden olabilir (31).

Hiponatreminin belirtileri ve bulguları hiponatreminin ciddiyeti ve gelişme hızıyla koreledir. Letarji, bulantı, anoreksia ve genel halsizlik ile beraber konfüzyon, konvulziyon, koma görülebilmektedir. Nöbetler jeneralize tonik-klonik olabilir. Acil tedavi başlanmazsa mortal seyredebilir. Serum sodyumu ile orantısız olarak idrar sodyum konsantrasyonu yüksektir. İdrar ozmolaritesi de plazma ozmolaritesinden yüksek olacaktır. Kreatinin ve BUN normal olabilir (5). Yaşamı tehdit edici belirtiler Na düzeyi <105 mEq/L olduğunda görülmektedir (31). Tedavide, hafif-orta hiponatremide sıvı kısıtlaması birincil tedavi, demoklosiklin tedaviye eklenebilir. Akut hiponatremide hiponatremiyi derinleştirecek ilaçlar kesilmelidir. Ciddi hiponatremide hipertonic %3 NaCl ve altta yatan nedene yönelik müdahaleler düşünölmelidir. Hiponatremiyi hızlı düzeltilmelerden kaçınılmalı, sıkı potasyum ve sodyum takibi önerilmektedir. Hiponatremi düzeltme hızı tartışmalıdır fakat saatte 0.5-1.0 mEq ve günde 12-15 mEq/Lden daha az artış olması önerilmektedir (4).

2.1.2.3. Adrenal Yetmezlik

Malignite ile ilişkili adrenal yetmezlik, adrenal dokunun metastazlar ile yer değiştirmesine bağlı olabilir. Fakat daha yaygın olarak glikokortikoid kullanımına bağlı farmakolojik adrenal baskılanmanın olduğu hastalarda gelişen ani fizyolojik strese bağlıdır (31). Olası adrenal yetmezlik için ipuçları olarak hafif hipoglisemi, hiperkalemi, eozinofili, hacim yüklenmesi ve tedaviye dirençli hipotansiyon sayılabilir. Stresli ve steroid bağımlı hastaya ampirik olarak glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinliği olan IV steroid verilmelidir. Tedaviye başlamadan serum kortizol düzeyi mümkünse ölçülmelidir (4).

2.1.2.4. Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu, massif hücre yıkımı ve hücre içeriğinin sistemik dolaşıma geçmesi ile oluşan metabolik bir krizdir (13-15). Tedaviden saatler günler sonra ortaya çıkar. Hücre ölümü ile potasyum, fosfor, kalsiyum, ürik asit ve pürin metabolitleri açığa çıkar. Bunlar böbreğin temizleme kapasitesini aşarsa hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperürisemi görülür. Tümör lizis sendromu hızlı büyüyen ve antineoplastik ilaçlara duyarlı hematolojik hastalıklarda, akut lösemide, yüksek gradeli non-hodgkin lenfomada özellikle burkitt lenfomada daha sık görülür (35, 36). Tümör lizis sendromu nadiren solid tümörlerde görülmektedir. Profilaktik olarak hidrasyon, allopurinol, oral fosfat bağlayıcılar kemoterapiden 24 saat önce başlanmalıdır. İyi hidrasyon ürik asidin renal parankimal ve tübüler çökmesini azaltır. Tümör hücrelerinden salınan fosfor ve kalsiyum birleşip renal tübüler çökelti oluşturabilir, hipokalsemiye neden olup, tetani, nöbette, aritmi gelişimine katkıda bulunur. Klinik olarak ventriküler aritmi, geniş QRS veya nöromusküler irritabilite kanıtları olmadıkça kalsiyum replasmanından kaçınılmalıdır. Böbrek yetmezliği morbiditenin en sık nedenidir. Hücre içi potasyumun salınımı akut hiperkalemiye neden olur. Hiperkalemi kardiyak aritmilere ve kardiyak arreste sebep olabilir. Potasyum bağlayıcı reçineler barsaktan potasyum emilimini engellemek için kullanılır. Glukoz ve insülin, β -adrenarjik agonistler, sodyum bikarbonat potasyumun hücre içine girmesini sağlar. Hiperürisemi hızlı bir şekilde tedavi edilmezse akut renal yetmezliği neden olabilir. Allopurinol pürin metabolizmasında rol alan ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek ürik asit seviyesini düşürür. Gerekli durumlarda hemodiyaliz, tümör lizis sendromunda tüm elektrolit anormalliklerini düzeltmede etkindir (31).

2.1.3. Tedaviye Bağlı Olanlar

2.1.3.1. Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve Kusma

Bulantı ve kusma zaten düşükün olan onkolojik hastada daha da güçten düşürücü olabilir. Benzodiazepinler, kortikosteroidler, dopamin antagonistleri, nöroleptikler ve serotonin reseptör antagonistleri sık kullanılan antiemetiklerdir. Herhangi bir grup veya kombinasyonunun birbirine kesin bir üstünlüğü olmamasına rağmen en sık kullanılan rejimler metoklopramid veya serotonin reseptör antagonisti beraberinde deksametazon kombinasyonudur (37). Lorazepam direkt antiemetik etkisi olmamasına rağmen, tedaviye eklenmesi sedasyon ve anksiyolitik etki ile kusmada ölçülebilir bir azalma sağlar (37).

2.1.3.2. Kemoterapötik İlaç Ekstravazasyonu

Birçok kemoterapötik ajan damar dışına çıktığında lokal doku hasarına neden olur ancak ciddi doku hasarı yapan ajanlar, antrasiklinler ve Vinka alkaloidleri grubundaki dokuda kabarcık oluşturan ajanlardır (13). Kemoterapötik ilaç ekstravazasyonunun klinik belirtileri infüzyondan sonra saatler içerisinde görülen ağrı, eritem ve şişliktir (13, 38).

Ekstravazasyon periferik bir yoldan olduysa, infüzyon durdurulmalı eğer antidot mevcutsa yine orjinal yol üzerinden uygulanmalıdır. Konservatif tedavi, istirahat ve elevasyondur. Kortikosteroidlerin veya lokal pH'yı değiştirmek için bikarbonat kullanımının endikasyonu yoktur (4).

İnfüzyon tamamlandıktan saatler sonra ekstravazasyonun klinik bulguları ile gelen hastalarda, onkoloji konsültasyonu ve plastik cerraha erken yönlendirmek önerilmektedir (4).

2.1.4. Hematolojik Bozukluklara Bağlı Olanlar

2.1.4.1. Hiperviskozite Sendromu

Hiperviskozite Sendromu, bir hücre serisinin fazla üretimi sonucu anormal akış özelliği nedeniyle kan akımı bozukluğudur. En sık nedenleri Waldenström Makroglobulinemisi ve immunoglobulin A üreten myelomadır (39, 40). Polisitemi (hematokrit > %60) ve lösemi (beyaz hücre sayısı <100.000/ mm³) klinik olarak hiperviskozite ile ilişkilidir. Dehidratasyon hiperviskozitenin etkisini artırır (40).

Nonspesifik olarak ateş, nefes darlığı, güçsüzlük, baş ağrısı, bulanık görme, bilinç değişikliği görülebilmektedir. Gözde retinal hemorajiler, eksüdalar, sosis gibi bağlantılı görünen damarlar spesifiktir ancak nadirdir. Artmış serum vizkozitesi, periferik yaymada rulo formasyonu, protein elektroforezi tanıda yardımcıdır (4).

Tedavide sıvı replasmanı ve acil plazmaferez kullanılmaktadır (39, 40). Uzun dönem tedavisi kemoterapi ile anormal kan içeriğinin üretiminin azaltılmasıdır. Plazmaferez acil ortamlarında sıklıkla hazır olamayacağı için flebotomi akut semptomatik tedavide kullanılabilir (4).

2.1.4.2.Tromboembolizm

Tromboemboli tüm tümör tipleri ile oluşur ve kanser hastalarında ikinci sırada ölüm nedenidir (41). Semptomatik derin ven trombozu tüm kanserli hastaların yaklaşık %15'inde ve ileri evre kanserlerde %50'ye varan oranda görülmektedir (42). Tümörler, pıhtılaşma sistemini doğrudan aktive eden prokoagülan faktörler ve inflamatuvar sitokinler salgılayabilir. Protein C, S ve antitrombin üretiminin bozukluğu hiperkoagülopatik bir durum oluşturabilir. Cerrahi sonrası immobilizasyon ve uzun dönem santral venöz kateterizasyon tromboza neden olabilir. Kemoterapi veya meme kanseri için hormonal tedavi tromboemboli riski artırabilir (4).

Kanser hastalarındaki rekürren tromboz tedavisi; antikoagulan tedavi, vena kava filtresi, kompresyon çorapları, tümörün cerrahi olarak çıkarılması ve profilaksiyi içerir (42). Onkoloji hastalarında venöz tromboza yatkınlıkta en çok tercih edilen ajan düşük molekül ağırlıklı heparinlerdir (4).

2.1.4.3.Febril Nötropeni

Enfeksiyonlar, malignitesi olan hastalarda morbidite ve mortalitenin yaygın nedenlerindedir (43). Konak savunma mekanizmalarının en önemlileri arasında yer alan nötrofillerin azalması enfeksiyon riskini artırıcı bir etkiye sahiptir (38, 44). Nötropenin derinliği ve süresi de enfeksiyon riski üzerinde etkilidir. Kemoterapi ile indüklenen nötropenide ateş enfeksiyonun tek belirtisi olabilir. Febril nötropenili hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlar, oldukça hızlı ve ölümcül olabileceği için ateşi olan nötropenik hastalarda hızla klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme yapıp zaman kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir (45).

2.1.4.3.1. Febril Nötropeni Tanımı

Febril nötropeni tanımı farklı rehberlere göre veya zaman içinde bazı ufak değişiklikler gösterebilmektedir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of Amerika (IDSA) 2010 kılavuzuna göre nötropeni; Mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/ mm^3 altında olduğu veya 48 saat içinde < 500 hücre/ mm^3 olacağı öngörülen nötropeni ile birlikte; tek bir oral ölçümde ateşin $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ saptanması veya bir saat süreyle $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ seyreden vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Aksiller ve rektal vücut sıcaklığı ölçümleri önerilmemektedir. Çünkü bu ölçümler vücut sıcaklığını doğru yansıtmayabilir. Kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için nötropeni sırasında rektal vücut ısısı ölçümlerinden kaçınılmalıdır (44).

Derin nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı < 100 hücre/ mm^3 olmasıdır. Yüksek risk kriteri olarak kabul edilmektedir (46).

Fonksiyonel nötropeni: Hematolojik malignitelerde görülen dolaşımdaki nötrofillerde kalitatif defektlerde (bozulmuş fagositoz ve patojen öldürme) ortaya çıkan tablodur (46).

2.1.4.3.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Kanser hastalarında nötropeni, en sık kemoterapiye bağlı görülür, en düşük nötrofil düzeyi tipik olarak son kemoterapi dozundan 5-10 gün sonra görülür ve genellikle 5 gün sonra iyileşme gözlenir (38, 44). Enfeksiyon gelişme riski öncelikle nötropenin ciddiyeti ve süresine bağlıdır. Komorbid hastalıklar ve vücuda yerleştirilen kalıcı cihazlar gibi diğer durumlar da riski artırır (13, 14). Ateş sıklıkla kemoterapi ile indüklenen nötropeni sırasında ortaya çıkmaktadır: solid tümörlerin %10-50'sinde, hematolojik maligniteleri olan hastaların %80'inde nötropeni ile ilişkili bir veya daha fazla kemoterapi döngüsü sırasında ateş görülecektir (45). Çoğu hastada hiçbir kanıtlanmış enfeksiyöz etiyoloji olmayacaktır. Klinik olarak kanıtlanan enfeksiyonlar febril nöbetlerinin %20-%30'undan sorumludur; yaygın olarak rastlanan doku bazlı enfeksiyon bölgeleri intestinal kanal, akciğer ve deridir. Febril nötropeni olgularının yalnızca %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken dökümanite edilebilmektedir. %5-10 oranında enfeksiyon dışı nedenler ateşe sebep olmaktadır (46).

Febril nütropenik hastalarda elde edilen kan akımı izolatlarının epidemiyolojik spektrumunda son 40 yılda önemli dalgalanmalar meydana gelmiştir. 1960'larda ve 1970'lerde, Gram-negatif patojenler ön planda iken, 1980'ler ve 1990'larda Gram-pozitif cilt florası ile kolonizasyona neden olabilen lumen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artmasından dolayı Gram-pozitif organizmalar daha yoğun görülür hale gelmiştir (47,48). Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (EORTC) rehberinin son verilerine göre Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenler eşit sıklıkta görülmektedir (49).

Günümüzde, koagülaz-negatif stafilocoklar çoğu merkezde en yaygın kan izolatlarıdır; Enterobacteriaceae (eg, Enterobacter türleri, Eshirichia coli ve Klebsiella türleri) ve fermentasyon yapmayan gram-negatif çomaklar (Pseudomonas aeruginosa ve Stenotrophomonas türleri) daha seyrek olarak izole edilmektedir (46). Gram-pozitif mikroorganizmalar sıklıkla lümenli santral kateter kullanımına bağlı ve yoğun kemoterapinin neden olduğu mukozitle ilişkilidir. Gram-negatif ve anaerob mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar ise sıklıkla konakçının gastrointestinal florasından kaynaklanmaktadır. Dirençli Gram-negatif bakteri türleri de, özellikle son yıllarda, febril nütropenik hastalarda gelişen enfeksiyonlarda, artan oranlarda enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, bazı merkezlerde febril nütropenik hastalarda son bir kaç yılda epidemiyolojik eğilimin tekrar Gram-negatif patojenlere kaymasına neden olmuştur (50, 51, 52). Bilhassa Klebsiella ve E.coli türlerinde görülen genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz genleri geniş bir aralıkta β -laktam antibiyotik direnci göstermektedir. Bu genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz taşıyan patojenler genel olarak imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır. Ancak, karbapenemaz üreten Klebsiella ve P.aerogenosa'nın neden olduğu karbapenemlere dirençli enfeksiyonlar da, nütropenik hastalarda bildirilmektedir (53). Bazı merkezlerde, Metisiline dirençli (MRSA) ve Vankomisin dirençli enterokok (VRE) gibi gram-pozitif patojenler yaygın hale gelmiştir ve prevalansı en yüksek olan dirençli izolatlardır, sırasıyla atakların % 20'sinden ve %50'den daha fazlasından sorumludurlar (54,55).

Mantarlar nütropeni seyrinin erken evrelerinde nadiren ilk ateşin nedeni olarak tanımlanmaktadır, bunlar daha çok, uzamış nütropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra gözlenmektedirler. Başta Candida türleri olmak üzere yüzeyesel mukoza enfeksiyonlarına neden olabilirler (örn, pamukçuk), kemoterapi ile

indüklenen mukozit, sırası geldiğinde, bu bariyeri yıkabilir ve böylece, Candida'nın kan dolaşımına girmesine imkan verebilir. Aspergillus gibi küflerin, tipik olarak 2 haftadan daha uzun nötropeniden sonra, sinus ve akciğerde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olma olasılıkları çok yüksektir (46).

2.1.4.3.3. Öykü ve Fizik Muayene

İnflamasyon belirtileri ve semptomları nötropenik hastalarda çoğunlukla silik seyretmekte veya hiç bulunmamaktadır. Buna göre, nötropenik hastalardaki deri ve yumuşak doku bakteri enfeksiyonlarında şişlik, eritem, ısı artışı veya püstül oluşumu gözlenmeyebilir; akciğer enfeksiyonu radyografide bariz infiltrat göstermeyebilir; menenjitte BOS pleositozu hafif düzeyde gözlenebilir veya hiç gözlenmeyebilir ve bir idrar yolu enfeksiyonu az miktarda piyüri gösterebilir veya hiç piyüri göstermeyebilir. Ateş çoğunlukla altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek belirtisidir (46).

Ayrıntılı öykü, bölgeye özgü yeni semptomların açığa çıkarılmasını, antimikrobiyal profilaksiye dair bilgileri, enfeksiyon temaslarını, geçmişte belgelenmiş enfeksiyonları veya patojen kolonizasyonunu ve kan uygulanması gibi infeksiyöz olmayan ateş nedenlerinin eş zamanlı varlığını içermelidir. Diabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve/veya yakın zamanda uygulanmış cerrahi prosedürler gibi altta yatan komorbid durumlar belirtilmelidir (46).

Genellikle rutin muayenede gözden kaçan üç bölgeye dikkat edilerek, özenli bir fizik muayene yapmak gereklidir: ağız boşluğu, perianal alan ve intravasküler kateterlerin giriş yerleri (43).

2.1.4.3.4. Temel Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri formül lökosit sayımı ve trombosit içeren tam kan sayımı; kreatinin ve kan üre nitrojen serum düzeylerinin ölçümünü ve elektrolit, karaciğer transaminaz enzimlerini ve total bilirubin ölçümünü içermelidir (46).

2.1.4.3.5. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler

Febril nötropenik hastalarda belirti ve bulgular silik ve nonspesifik olabileceği için tedaviye başlamadan önce tüm hastalardan kan kültürü ve idrar kültürü alınmalıdır. Bir setin eğer varsa, santral venöz kateterin (SVK) her lümeninden ve bir periferik ven bölgesinden eşzamanlı olarak kan alınarak oluşturulduğu, en az 2 set kan kültürü elde edilmesi önerilmektedir; eğer SVK yoksa ayrı ven girişlerinden elde edilen 2 kan kültürü

seti gönderilmelidir (1 aerobik ve 1 anaerobik). Kan kültürü hacimleri ağırlığı < 40kg olan hastalarda toplam hacminin %1'i ile sınırlandırılmalıdır. Toplam kan hacmi yaklaşık 70ml/kg olduğundan, toplam örnek sınırı 10 kg'lık bir hasta için 7ml ve 40 kg'lık bir hasta için 28ml olacaktır (56). Klinik semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı vb.) alınmalıdır (46).

2.1.4.3.6. Fungal Enfeksiyona Yönelik Tetkikler

Febril nütropenik hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı fungal enfeksiyonlar uzamış nütropenide görülebilmektedir. Klinik örneklerin mikroskopik olarak incelenmesi, olası bir fungal enfeksiyonun tanısını çabuk koydurabilmesi yönünden büyük önem taşır (46).

Serum örneği ile yapılan iki mantar tanı testi, β -(1-3)-D glukon testi ve galaktomannan testi, yaygın invazif mantar enfeksiyonlarının saptanmasına yardımcı olabilir. Fırsatçı fungal enfeksiyonun tanısında serolojik testlerden de yararlanılabilir (46).

2.1.4.3.7. Radyolojik İncelemeler

Febril nütropenik hastalarda pnömoni kliniği dışlanması için hastaneye başvurduğunda akciğer grafisi planlanmalıdır. Ampirik antimikrobiyal tedaviye cevap vermeyen ve ilk tanısız girişimlerle tanıya ulaşılamayan olgularda yüksek çözünürlüklü BT önemli bilgiler sağlayabilir. Diğer bölgelerin BT görüntülenmesi (baş, sinüsler, karın ve pelvis) klinik açıdan endike olduğunda yapılmalıdır (46).

2.1.4.3.8. İnflamasyonun Serumdaki Belirteçleri

Yapılmış çalışmalar kanserli nütropenik hastalarda C-reaktif protein, interlökin-6 ve prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçlerinin kullanımına ilişkin tutarlı olmayan bulgular vardır (57-59). Güncel veriler antimikrobiyal kullanıma ilişkin kararlara yön vermede bu testlerin rutin kullanımını önermek için yeterli değildir (46).

2.1.4.3.9. Febril Nütropenik Hastalarda Risk Değerlendirilmesi

Febril nütropeni gelişen her hasta klinik olarak aynı şekilde seyir göstermemektedir. Son zamanlarda üzerinde durulan en önemli konulardan bir tanesi hastalarda prognozunu önceden tahmin edilmeye çalışılmasıdır. Ancak bunun güvenli bir şekilde uygulanabilmesi ve değerlendirilebilmesi için yüksek ve düşük riskli durumların oldukça

iyi bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Bu sebepten ötürü düşük riskli hastaları ayırt etmede 2000 yılından itibaren Klastersky ve arkadaşlarınca önerilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Canser) risk skorlaması oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tablo 2’de görülen bu skorlama sistemi IDSA 2010 febril nütropeni kılavuzunda da önerilmiştir.

Skor ≥ 21 olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilmekte olup bu hastalarda klinik olarak ≤ 7 gün sürmesi beklenen nütropeni varlığı, klinik açıdan istikrarlı ve tıbbi komorbid durum bulunmaması ile tanımlanmaktadır. Düşük risk özellikleri genelde solid tümörü olan hastalarda bulunmaktadır (46).

Skor < 21 ve 7 günden fazla sürmesi beklenen derin nütropeni yüksek risk altında olan bireyleri tanımlamaktadır. Yüksek riskli hastalarda başlangıçta hastanede İV ampirik antibiyotik tedavi almalıdırlar. Sıklıkla yüksek riskli hastalara eşlik eden komorbiditeler hipotansiyon, solunum yetmezliği, yoğun bakıma yatma ihtiyacı, yaygın damar içi pıhtılaşma, konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, transfüzyon gerektiren kanama, tedavi gerektiren kardiyak aritmi, tedavi gerektiren böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmaktadır (46).

Tablo 2. MASCC Risk İndeksi

HASTALIK YÜKÜ	PUAN
<ul style="list-style-type: none">• Semptomsuz veya minimal semptom	5
<ul style="list-style-type: none">• Orta derece semptomlar	3
<ul style="list-style-type: none">• Ciddi Semptomlar	0
KOMORBİDİTE	PUAN
<ul style="list-style-type: none">• Sistolik kan basıncı > 90 mmHg	5
<ul style="list-style-type: none">• KOAH olmaması	4
<ul style="list-style-type: none">• Solid tümör varlığı veya hematolojik malignite ile birlikte daha önce fungal enfeksiyon hikayesi olması	4
<ul style="list-style-type: none">• Parenteral sıvı ihtiyacı olmayan dehidratasyon	3
ATEŞ	PUAN
<ul style="list-style-type: none">• Nötropenik ateşin hastane dışında başlaması	3
YAŞ	PUAN
<ul style="list-style-type: none">• < 60 yaş	2
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 60 yaş	0

*21-26 Puan: Düşük risk-oral ampirik antibiyotik ile hastane dışında tedavi

*0-20 Puan: Yüksek risk-İV antibiyotik tedavi ile hastanede yatarak tedavi

2.1.4.3.10. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi

Nötropenik ateşli hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi renal ve karaciğer fonksiyonlarına göre başvuru anından itibaren ilk 60 dakika içerisinde, kültürler alındıktan sonra tam doz verilmelidir (60).

Düşük Riskli Hastalarda Yaklaşım

Düşük riskli hastalarda önerilen etkin ilaç kombinasyonu günde üç doz 500 mg/125 mg oral amoksisilin-kavulanik asit ile birlikte günde iki doz oral 750 mg siprofloksasin, günde tek doz oral 750 mg levofloksasindir veya siprofloksasin ile klindamisindir (46,60).

Oral antibiyotik kullanılacak hastalarda dikkat edilmesi gereken konular vardır. Akut lösemi, organ yetmezliği, pnömoni varlığında ve santral venöz kateteri olan hastalar bu grupta tedavi edilmemelidir. Hasta hekim ilişkisi yürütülebilir olmalı ve hastaların hastaneye ulaşabilmesi önemlidir. Hastaların evde ateş takiplerini yapabilecek düzeyde olması gerekir ve 7 gün/24 saat hekime ulaşabilecek telefon varlığı önemlidir (46).

Yüksek Riskli Hastalarda Yaklaşım

Yüksek riskli hastaların IV ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatışı gerekmektedir. Sefepim, seftazidim, bir karbapenem (meronem veya imipenem-silastin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir anti-psödomonal β -laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir. Yapılan sayısız çalışmada ampirik kombine antibiyotik tedavileri incelenmiş, ancak hiçbir monoterapi rejimine üstünlüğü gösterilmemiştir (61). Şiddetli mukozit varlığı, kateter enfeksiyonu belirtilerin varlığı, gram negatif bakteriyemi için yakın dönemde florokinolon profilaksisi kullanımı, hipotansiyon varlığı, hastane ilişkili metisilin dirençli S.aureus veya hastanın dirençli gram pozitif organizmalarla bilinen kolonizasyonu gibi ciddi gram pozitif enfeksiyon için artmış risk işareti olan bulguların varlığında tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin, teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir (13,15,44). Eğer vankomisin tedavisi, birinci basamak rejimin bir parçası olarak, tedavi başlangıcında ampirik olarak eklenmişse, kan kültürlerinin 48 saatlik enkübasyonu sonucunda hiçbir patojenik Gram-pozitif organizma görülmemesi halinde kesilebilir (44). Başka bir semptomu olmayan ve hemodinamik açıdan stabil hastada inatçı ateş kontrolsüz antibiyotik ilaveleri veya değişimleri için neden değildir. Ampirik olarak vankomisin eklenmesinin kanıtlanmış bir avantajı bulunmamaktadır (62).

Nötropeni olan hastalarda gram-negatif kan dolaşımı enfeksiyonları ilk olarak, tedavi başlangıcında birçok ilaca karşı dirençli olan olası patojenleri içeren geniş bir birinci basamak spektrumun sağlanması için, β -laktam veya karbapenem ajanlar artı aminoglikozidler veya fluorokinolonları içeren kombinasyonlar ile tedavi edilebilir (63, 64).

Febril nötropenik hastalarda akut batın tablosu ve tipik olarak sağ alt kadranda ağrı, bulantı kusma, ishal ortaya çıkarsa tiflitis (nötropenik enterokolit) düşünülmeli ve tanıya yönelik batın ultrasonografi (USG) ve batın BT'si yapılmalıdır. C.difficile ile ilişkili diyare için C.difficile ve toksin için 2 basamaklı antijen testi gibi mevcut testler kullanılarak dışkı örneği analiz edilerek değerlendirilmelidir (65). Nötropenik enterokolit

gelişen hastalar, en etkili rejim bilinmemesine karşın, geniş spektrumlu bir rejim ile tedavi edilmelidir. Anaeroblar ve gram-negatif organizmalar nötropenik enterokolitte önde geldiğinden, piperasilin-tazobaktam veya bir karbapenem ile monoterapi veya bir anti-*psödomonal* sefalosporin artı metronidazole kombinasyonu uygun antibiyotik rejimleridir (66).

Tedavi Modifikasyonları

Parantral tedavi uygulanan hastalar günlük takip edilip 72. saatte tedavi planı için yeniden değerlendirilmelidir. 72. saatte ateş yok, enfeksiyon etkeni bulunamamış, genel durumu stabil ve enfeksiyon tablosu düzeldiyse oral antibiyotiğe geçilebilir. Hasta yüksek risk grubunda ise aynı antibiyotik tedavisi ile devam edilmelidir. Enfeksiyon etkeni bulunursa spesifik antibakteriyel tedavi ile değiştirilmeli ve klinik tablosu düzeltilip kültürde üreme olmayana dek en az 10-14 gün devam edilmelidir (44, 67).

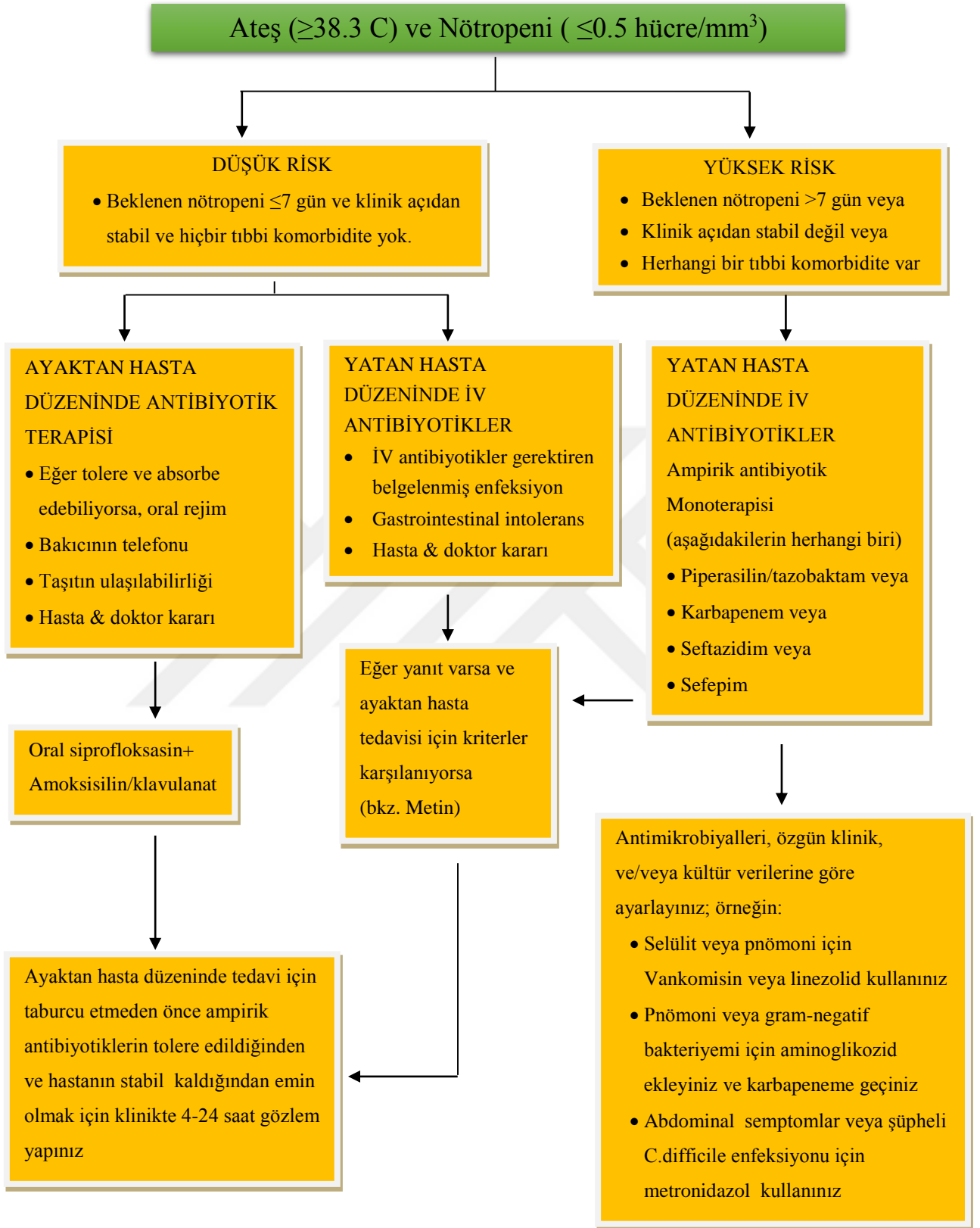
Antifungal Tedavi

Ampirik antifungal tedavi ve invazif mantar enfeksiyonların için araştırma 4-7 günlük antibiyotik uygulamasından sonra ısrarcı veya nüks eden ateş sergileyen ve toplam nötropeni süresinin 7 günü aşması beklenen hastalar için düşünülmelidir. Bir haftalık antibiyotik tedavisini ardından yanıt alınamayan febril nötropenik hastalarda %33'e varan oranda *Candida* ve *Aspergillus* türlerine bağlı sistemik fungal enfeksiyonlar tespit edilmiştir. Tetkik sonuçlarına göre gerekli görülmesi halinde ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (68).

Candida türleri insanda bulunan mukozal yüzeyleri yaygın şekilde kolonize eden bir tür olduğundan, mukozal bariyeri yıkarak kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olabilirler (69, 70, 71). *Aspergilloz* (en yaygın invazif küf enfeksiyonu), *zigomikoz* ve *fuzaryaz* gibi invazif küf enfeksiyonları neredeyse yalnızca 10-15 günden daha uzun süren nötropenisi (<100 hüce/mm³) olan yüksek riskli hastalarda meydana gelmektedir (72, 73). Antifungal tedavi klinik, serolojik ve BT (akciğer, sinus, batin) bulgularının bir invazif enfeksiyon kanıtının ortaya koyulması durumunda düşünülmelidir. YÇBT (Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayalı Tomografi) hale belirtisi olan veya olmayan makronodüller invazif *aspergilloz* ile ilişkili en tipik bulgulardır (79-81).

Ampirik antifungal ajan seçimi olası mantar patojenlerine, toksisitelere ve maliyete bağlıdır. Eğer antifungal profilaksi uygulanmışsa kandidemi riski yüksektir. Flukanazol

profilaksisi alanlar için, *Candida krusei* ve *Candida glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlar gibi flukanazole dirençli kandida enfeksiyonları veya invazif bir küf enfeksiyonunun saptanması daha olasıdır. Amfoterisin B dezoksikolat 30 yıldan fazla süredir tercih edilen standart ampirik ajan olmuştur; oysa birkaç çalışma liposomal amfoterisin B, amfoterisin B kolloidal dispersiyon, amfoterisin B lipid kompleksi (alternatif amfoterisin B formülasyonları), itrakanazol veya vorikanazol (küf aktivitesine sahip azoller) ve kaspofungin gibi başka antifungal ajanların roller tanımlanmıştır (74, 75-78). Bu alternatiflerin hiçbirinin bir etkinlik avantajı sağladığı kanıtlanmamış olmasına karşın, bunlar genel olarak orjinal ana ilaç olan amfoterisin B deoksikolattan da az toksik bulunmuştur. Yardımcı fungal tanı testi, serum (1,3)- β -Dglukan ve galaktomannan enfeksiyonun saptanmasında yardımcı olabilirler. Bu testler düşük riskli hastalar için önerilmemektedir. Antifungal tedavi süresi saptanan etkene klinik duruma göre belirlenir. Hasta nötropeniden çıktığında, klinik stabil ve tomografi incelemesi normal ise antifungal tedavi kesilir. Nötropeniden çıkmayan olgularda 14 gün sonunda yeniden değerlendirme yapılır. Antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeyen olgularda ve nötropenin uzun sürmesi beklenen olgularda tedavinin nötropeniden çıkıncaya kadar devam edilmesi önerilir (82).



Şekil 1. Ateş ve Nötropenin Birinci Basamak Yönetimi (46)

2.1.4.3.11. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi

Antibakterial Profilaksi

Nötropenik hastalarda rutin antibakteriyel profilaksi önerilmez. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sulfametaksazol ve kinolon türevleridir. Uzamış ve derin nötropenisi olması beklenen hastalarda seçilmiş hastalarda önerilmektedir (46).

Antifungal Profilaksi

Nötropenik tüm hastalar için rutin antifungal profilaksisi önerilmez. Allojenik hemopoetik kök hücre alıcılarında veya akut lösemi için yoğun remisyon-indüksiyon veya kurtarma-indüksiyon kemoterapisi alanlar gibi, invazif candida enfeksiyon riskinin önemli ölçüde olduğu hasta gruplarında önerilmektedir (46).

Antiviral Profilaksi

FEN hastalarında antiviral antibiyotiklerinin ampirik olarak kullanımı önerilmemektedir. IDSA 2010 kılavuzunda ve diğer kılavuzlarda aktif viral hastalığa dair klinik ve laboratuvar bulgu olmasında endikedir

Koloni Stimule Edici Ajanlar ile Profilaksi

Yüksek risk özellikleri olan; 10 günden uzun süren ve mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/mm³ den düşük olduğu, pnömoni ve hipotansiyon varlığında, fungal enfeksiyon gelişme riski olan hastalarda koloni stimulan faktörleri (CSF) ASCO ve ESMO kullavuzlarında önerilmektedir (83, 84). Önerilen granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) (filgrastim) dozu günde 5 mcg/kg veya önerilen granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF) (sargramostim) dozu günde 250 mcg/m² dir (85). Hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılması hastane kalış süresini azaltmakta fakat sağ kalımı etkilememektedir (86).

2.1.4.3.12. Febril Nötropenik Hastaların İzleminde Alnabilecek Çevresel Önlemler

El hijyeni hastanede enfeksiyon bulaşmasının önlenmesinin en etkili yoludur. Standart bariyer önlemleri tüm hastalar için alınmalıdır. Allogeneik hematopoietik kök hücre alıcıları özel odalara yerleştirilmelidir. Allogeneik HSCT alıcıları, yüksek etkili partiküllü hava (HEPA) filtrasyonun olduğu odalara yerleştirilmelidir. Hastanede yatan nötropenik hastaların odalarına bitkilere, kuru veya taze çiçeklere izin verilmemelidir.

Sağlık alışanlarının hastalıklarını veya temaslarını bildirmeleri için cesaretlendirilmesi amacıyla işten muaf tutma sözleşmeleri hazırlanmalıdır (46).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ileriye dönük gözlemsel çalışma, yıllık yaklaşık hasta sayısı 50.000 (2014) olan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı acil servisinde 03.12.2014 ile 15.06.2015 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışma için, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulun'dan 03.12.2014 tarihli 83045809/604.01/02-264776 sayılı etik kurul izni alınmıştır. Çalışma, 'Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi' esaslarına uygun olarak yapılmıştır.

3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- Daha önce kanser tanısı almış, hikayesinde kemoterapi almış ve nötropenisi olanlar
- Ateş hikayesi ile başvuran ve acil serviste febril nötropeni tanısı almış hastalar
- 18 yaş ve üstü hastalar

3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Travma nedeni ile başvuran hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların acil servise başvurularında hasta veya yakınları tarafından belirtilen geliş şikayeti, demografik bilgiler ile kan basıncı, nabız, ateş, biyokimyasal test sonuçları, görüntüleme sonuçları, mikrobiyolojik testler, tanı, tedavi, komorbid hastalıkları, MASCC risk skoru hesaplanması, koloni stimule edici ajanlar ile profilaksi hikayesi, tedavi, yatış süresi ve taburculuk durumu, çalışma için hazırlanan forma kaydedildi (Ek-2). Hastalardan mevcut durumlar için yapılan tetkikler dışında ek tetkik istenmedi.

3.4. VERİ ANALİZİ – İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm veriler bilgisayar sistemine Microsoft Excel for Mac 2011 ile girilmiş ve IBM SPSS Statistics for Mac 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programına kayıt edilerek istatistiksel analizleri yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum,

maksimum) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test kullanılmıştır. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamız Cerrahpaşa Acil Tıp Kliniği'ne 03.12.2014 ile 15.06.2015 tarihleri arasında başvuru yapmış 32.851 hasta içerisinde, önceden kanser tanısı almış, KT görme hikayesi olan, ateş hikayesi ile acil servise başvurmuş ve FEN tanısı almış toplam 39 hasta prospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 21'i (%53,8) erkek, 18'i (%46,2) kadın hastalardan oluşmaktadır. Kadınların yaşları 45 ile 76 arasında değişmekte olup, ortalaması $60,78 \pm 9,33$ yıldır. Erkeklerin yaşları ise 20 ile 77 arasında değişmekte olup, ortalaması $61,71 \pm 12,37$ yıldır. Grubun genel yaş ortalaması 20 ile 77 arasında değişmekte olup ortalama $61,28 \pm 10,94$ yıldır. Çalışmamızdaki hastalardan 38'i (%97,4) kendileri acil servise başvurmuşlar, 1'i (%2,6) ise ambulans hekimi tarafından acil servise yönlendirilmiştir.

Çalışmamızda Acil Servise başvuran Febril Nötropenili hastaların alta yatan primer kanser 17'sinde (%43,6) solid kanser, 22'sinde (%56,4) hematolojik kanserdir. Bu hastaların 7'si (%41,2) akciğer-bronş kanseri, 2'si (%11,8) maling melanom, 2'si (%11,8) over kanseri saptanmıştır. Hematolojik kanseri olan 22 hastanın (%56,4) 8'inde (%36,4) Non Hodgkin lenfoma, 6'sında (%27,3) KLL saptanmıştır. Acil Servise başvuran Febril Nötropenili hastaların kanser türlerine göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Primer Kansere Türlerine Göre Dağılımı

Primer Malignite	Solid	Hematolojik	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
NON-HODGKİN LENFOMA	0 (0)	8 (36,4)	8 (20,05)
AKCİĞER CA	7 (41,18)	0 (0)	7 (17,95)
KLL	0 (0)	6 (27,27)	6 (15,38)
HODGKİN LENFOMA	0 (0)	4 (18,18)	4 (10,26)
MALİNG MELANOMA	2 (11,76)	0 (0)	2 (5,13)
OVER CA	2 (11,76)	0 (0)	2 (5,13)
AML NÜKS	0 (0)	1 (4,55)	1 (2,56)
MDS AML TRANSFORME	0 (0)	1 (4,55)	1 (2,56)
MEME CA	1 (5,88)	0 (0)	1 (2,56)
MİDE CA	1 (5,88)	0 (0)	1 (2,56)
MULTİP MİYELOM	0 (0)	1 (4,55)	1 (2,56)
ENDOMETRİUM CA	1 (5,88)	0 (0)	1 (2,56)
KOLON CA	1 (5,88)	0 (0)	1 (2,56)
RECTUM CA	1 (5,88)	0 (0)	1 (2,56)
TESTİS TM	1 (5,88)	0 (0)	1 (2,56)
WALDESTROM MAKROGLOBULİNEMİ	0 (0)	1 (4,55)	1 (2,56)
TOPLAM	17 (43,6)	22 (56,4)	39 (100)

Sıklık sırasına göre acil servise başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde çalışmamıza dahil edilen hastaların tümünün ateşi evde olmuş veya acil servisimizde ateş tespit edilmiş olup, bunun yanısıra acile başvuru şikayeti 31'inin (%79,5) üşüme-titreme, 9'unun (%23,1) halsizlik, 7'sinin (%17,9) öksürük olarak ilk üç sırayı oluşturmaktadır.

Acil servise başvuran febril nütropenili hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Acil Servise Başvuran Febril Nütropenili Hastalarının Başvuru Şikayetlerine Göre Dağılımı

		Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
		n	%
*Şikayet	<i>Üşüme-Titreme</i>	31	79,5
	<i>Halsizlik</i>	9	23,1
	<i>Öksürük</i>	7	17,9
	<i>Nefes Darlığı</i>	6	15,4
	<i>Kusma-İshal</i>	6	15,4
	<i>Boğaz ağrısı</i>	2	5,1
	<i>Diş Eti Kanaması</i>	2	5,1
	<i>Burun Kanama</i>	1	2,6
	<i>Kardiyak Arrest</i>	1	2,6
	<i>Karın Ağrısı</i>	1	2,6

Çalışmamıza kabul edilen hastaların ek hastalıkları irdelendiğinde hastaların 14’ünde (%35,9) eşlik eden ek hastalıkları bulunmamaktadır, 25’inde (%64,1) ek hastalıklar tespit edilmiştir. Bu ek hastalıklar en sık 19’unda (%48,7) HT, 9’unda (%23,1) DM’dir.

Acil servise başvuran febril nütropenili hastaların ek hastalıklara göre dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Acil servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Ek Hastalıklara Göre Dağılımı

		Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Ek Hastalık	<i>Yok</i>	14	35,9
	<i>Var</i>	25	64,1
*Ek Hastalıklar	<i>HT</i>	19	48,7
	<i>DM</i>	9	23,1
	<i>KAH</i>	3	7,7
	<i>MI</i>	2	5,1
	<i>Astım</i>	1	2,6
	<i>Migren</i>	1	2,6
	<i>SVO</i>	1	2,6
	<i>ABY</i>	1	2,6

Hastaların KT sonrası acil servise başvuru günü irdelendiğinde 1 ile 56 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 15,85±13,70 gün saptanmıştır. Acil Serviste Febril Nötropenili hastaların MASCC risk indeksi irdelendiğinde, 11'inde (%28,2) düşük risk, 28'inde (%71,7) yüksek riskli bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların 10'unda (%25,6) metastaz bulunmuştur. Hastaların 4'ünde (%10,3) karaciğere, 4'ünde (%10,3) kemiğe, 2'sinde (%5,1) beyin, 1'inde %2,6'sı deri, 1'inde (%2,6) mesaneye metastaz bulunmaktadır. Hastaların 12'si (%30,8) radyoterapi tedavisi almıştır.

Acil servise başvuran febril nötropenili hastaların hastalıkların tanı aldıkları yıllara göre dağılım Tablo 6'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Hastalıklarının Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı

Hastalığın Tanı Yılı	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
2006	1	2,6
2007	2	5,1
2008	3	7,7
2010	1	2,6
2011	4	10,3
2012	5	12,8
2013	7	17,9
2014	13	33,3
2015	3	7,7

Acile başvuran febril nötropenili hastaların vital bulgularına ait veriler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastalarının Vital Bulgularına Ait Veriler

	Min-Max (Medyan)	Ort±SD
Evdeki Ateş (°C)	38-40 (38,7)	38,78±0,69
Geliş Ateş (°C)	36,3-40 (38)	38,04±0,99
Sistolik tansiyon (mmHg)	60-170 (100)	103,33±25,74
Diastolik tansiyon (mm/Hg)	40-100 (60)	62,41±13,14
OAKB (mm/Hg)	46,67-123,33 (73,33)	76,05±16,35
Nabız (dk)	68-140 (88)	92,59±17,82

Acil servise başvuran febril nütropenili hastaların kan paramereleri ile ilgili veriler Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Acil Servise Başvuran Febril Nütropenili Hastalarının Kan Parametreleri İle İlgili Değerler

	Min-Max (Medyan)	Ort±SD
WBC (10 ³ mm ³)	0,1-5,80 (0,8)	1,03±1,07
NEU (10 ³ mm ³)	0-0,9 (0,2)	0,24±0,23
HGB (g/dl)	4,40-15,60 (8,9)	8,87±2,29
HCT (%)	5,60-44,90 (24,8)	25,38±7,12
PLT (10 ³ mm ³)	3-347,7 (56,1)	69,71±66,18
MPV (fl)	6,4-97,2 (8,2)	10,48±14,28
MCV (fl)	69,6-106,8 (87,6)	87,37±7,86
MCHC (g/dl)	32,5-77 (34,8)	35,82±6,82
PT (sn)	9,8-18,9 (13,8)	13,84±2,04
aPTT (%)	22,4-124 (36)	39,11±18,02
ÜRE (mg/dl)	17-135 (37)	45,62±28,87
KREATİNİN (mg/dl)	0,36-3,86 (0,79)	1,07±0,76
ALT (IU/L)	2,8-235,7 (19,7)	38,53±47,47
AST (IU/L)	7-282 (26)	39,49±51,46
ALBUMİN (g/dl)	2-4,7 (3,3)	3,33±0,68
NA (mmol/L)	119-148 (136)	135,46±5,41
K (mmol/L)	2,4-5,1 (3,9)	3,88±0,66
Ca (mg/dl)	5,7-11 (8,1)	8,27±1,06
Cl (mmol/L)	80-106 (97)	96,1±5,94
CRP (mg/L)	17,30-487(214,45)	223,67±142,67

Çalışmamızda hastaların 16’sı (%41) daha önceki kemoterapi tedavisi sonrası nütropenik oldukları saptanmıştır. Hastaların 3’ü (%79,5) daha önceden Koloni Stimüle Edici Ajan kullanmışlardır. Yüksek riskli kabul edilen % 71,7’sinde acil serviste koloni stimüle edici ajan Onkoloji hekimlerine konsülte edilerek başlanmıştır.

Acil servise başvuran febril nütropenili hastaların Koloni Stimule Edici Ajan kullanımına ait veriler Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Acil Servise Başvuran Febril Nütropenili Hastaların Koloni Stimule Edici Ajan Kullanımına Ait Veriler

		Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Daha Önce Nütropenik Oluşumu	<i>Hayır</i>	23	59,0
	<i>Evet</i>	16	41,0
Daha Önce Koloni Stimule Edici Ajan Kullanımı	<i>Hayır</i>	8	20,5
	<i>Evet</i>	31	79,5

Hastaların 36’sında (%92,3) kan kültürü alınmış, 33’ünde (%84,6) idrar kültürü bakılmış ve kültürlerde üreme 10’unda (%27,7) var, 26’sında (%72,3) yoktur.

Acil serviste yapılan çalışmamızda dahil edilen hastaların tamamı febril nütropeni tanısı almışlardır, odağı belli olmayan febril nütropeni ile başvuran 24 (%61,5) hasta ilk sırada yer almaktadır.

Acil servise başvuran FEN hastalarının aldıkları tanılara göre dağılım Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Acil Servise Başvuran Febril Nütropenili Hastaların Aldıkları Tanılara Göre Dağılım

	<i>Tanı</i>	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Tanı	<i>Odağı belli olmayan Febril Nütropeni</i>	24	61,5
	<i>Akut faranjit</i>	1	2,6
	<i>Pnömoni</i>	11	28,2
	<i>İdrar yolu enfeksiyonu</i>	2	5,1
	<i>Akut gastroenterit</i>	1	2,6

Yapmış olduğumuz çalışmada kullanılan antibiyotikler ve antibiyotik kombinasyonu irdelendiğinde 8’inde (%20,5) Amoksisilin-klavulanik

asit+Siprofloksasin oral tedavi başlanmış olup, 8'inde (%20,5) İV tedavi olarak en sık piperasilin-tazobaktam tedavisi başlanmıştır.

Acil servise başvuran febril nötropenili hastaların antibiyotik kullanımına ait veriler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Aldıkları Antibiyotik Tedavilerine Ait Veriler

Kullanılan Antibiyotik	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
KO-AMOKSİKLAV - SİPROFLOKSASİN	8	%20,5
PİPERASİLİN/TAZOKTAM	8	%20,5
SULBAKTAM/SEFOPERAZON -KLARİTROMİSİN	1	%2,5
PİPERESİLİN/TAZOKTAM -TEİKOPLANİN	3	%7,6
PİPERASİLİN/TAZOKTAM -METRONİDAZOL	2	%5,1
TEİKOPLANİN -MEROPENEM -AMFOTERİSİN B	1	%2,5
MEROPENEM	2	%5,1
PİPERASİLİN/TAZOKTAM-OSELTAMAVİR	1	%2,5
MEROPENEM –KLARİTROMİSİN	1	%2,5
MEROPENEM-KLARİTROMİSİN-KASPOFUNGİN	1	%2,5
OSELTAMAVİR-MOKSİFLOKSASİN	1	%2,5
SULBAKTAM/SEFAPERAZON-TEİKOPLANİN	1	%2,5
PİPERASİLİN/TAZOKTAM-KLARİTROMİSİN	2	%5,1
SULBAKTAM/SEFOPERAZON	2	%5,1
SULBAKTAM/SEFAPERAZON-VANKOMİSİN	1	%2,5
SULBAKTAM/SEFAPERAZON-LEVOFLOKSAZİN	1	%2,5
MEROPENEM-TRİMETHOPRİM/SULFAMETAKSAZOL-AMFOTERİSİN B-VANKOMİSİN	1	%2,5
İMİPENEM -MOKSİFLOKSASİN	1	%2,5
PİPERASİLİN/TAZOKTAM- MEROPENEM-VANKOMİSİN	1	%2,5
TOPLAM	39	%100

Acil servis takipleri sırasında hastaların vital bulguları ve kan parametrelerine ait veriler Tablo 12’de özetlenmiştir.

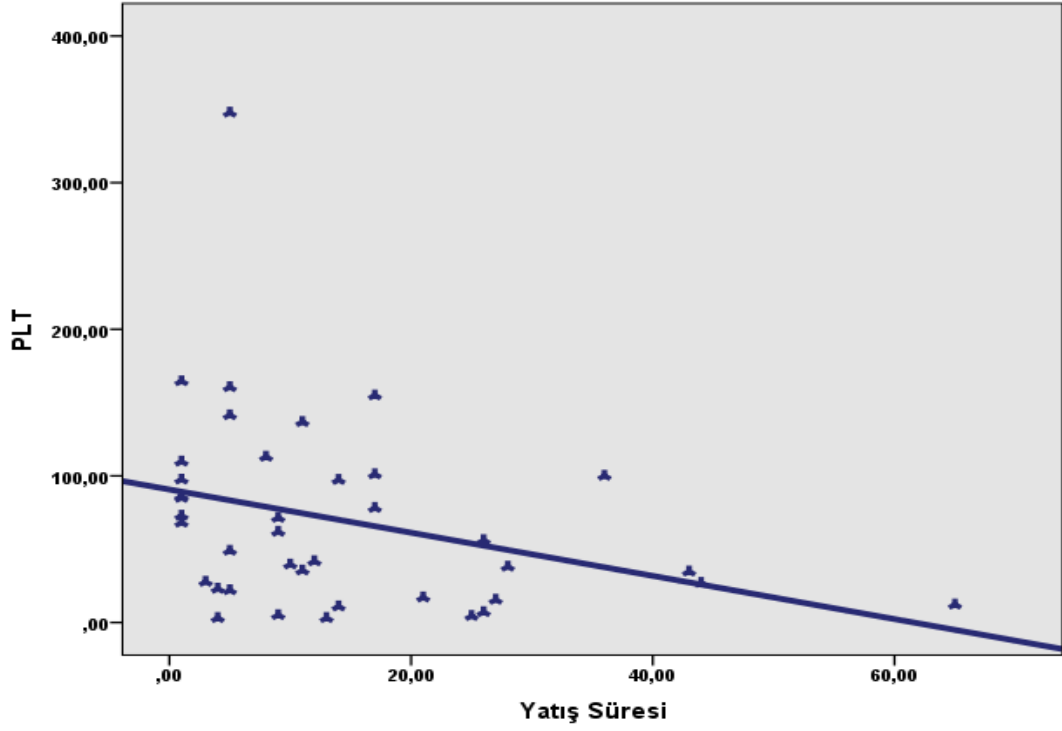
Tablo 12. Acil Serviste Takipleri Sırasında Hastaların Vital Bulgularına Ve Kan Parametrelerine Ait Veriler

	Yatış Süresi	
	R	P
Evdeki Ateş (°C)	-0,024	0,884
Geliş Ateş (°C)	-0,063	0,701
CRP (mg/L)	0,011	0,947
OAKB (mmHg)	-0,069	0,677
Nabız (dk)	0,072	0,661
WBC 10 ³ mm ³	-0,189	0,249
RBC 10 ⁶ mm ³	-0,145	0,378
PLT 10 ³ mm ³	-0,356	0,026*
MPV (fl)	0,177	0,280
MCV (fl)	-0,116	0,482
MCH (pg)	-0,140	0,395
NEU 10 ³ mm ³	-0,092	0,579
LYM (%)	-0,186	0,256
ÜRE (mg/dl)	0,182	0,267
KREATİNİN (mg/dl)	0,366	0,022*
ALT (IU/L)	-0,385	0,016*
AST (IU/L)	-0,228	0,163
LDH (IU/L)	0,230	0,159
T-BİLİRUBİN (mg/dl)	0,051	0,759
D-BİLİRUBİN (mg/dl)	0,053	0,751
T-PROTEİN (g/dl)	-0,260	0,110
ALBUMİN (gr/dl)	-0,198	0,226
NA (mmol/L)	-0,011	0,945
K (mmol/L)	-0,073	0,659
Ca (mg/dl)	-0,446	0,004**
Cl (mmol/L)	-0,060	0,718

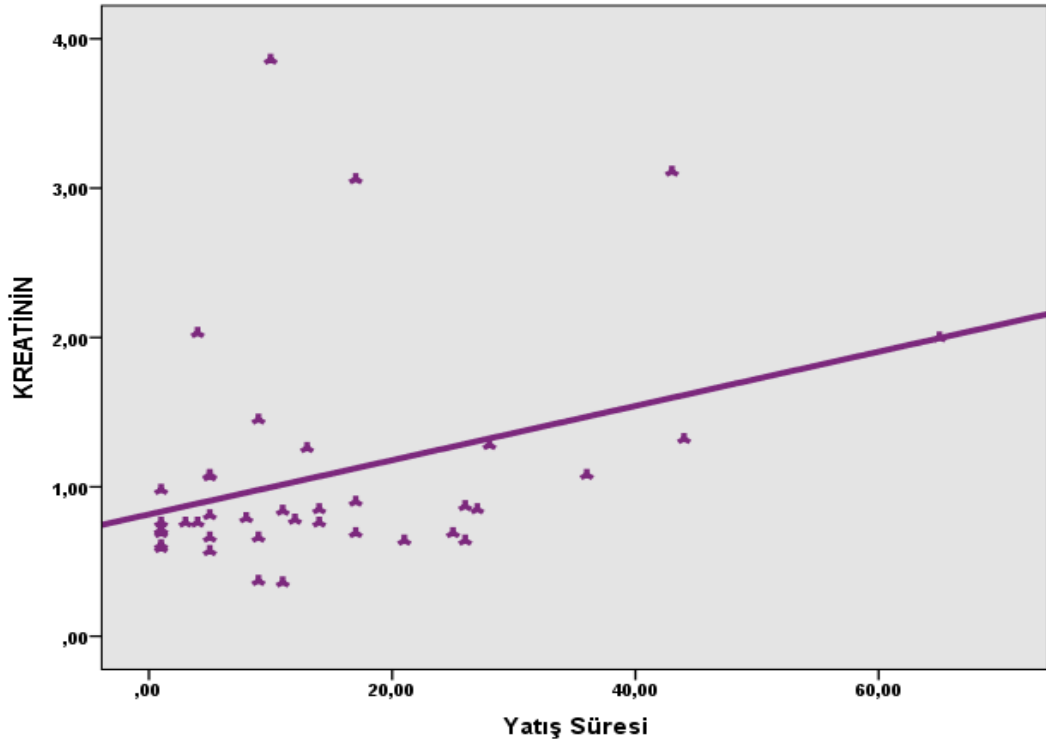
Spearman’s Korelasyon Analizi

*p<0,05

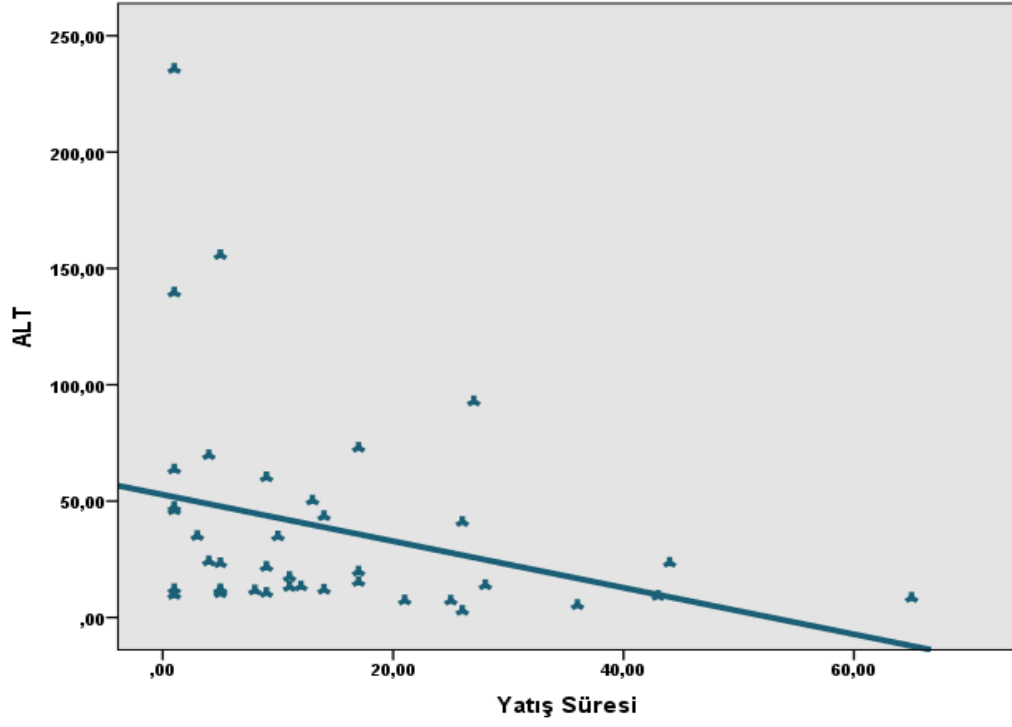
**p<0,01



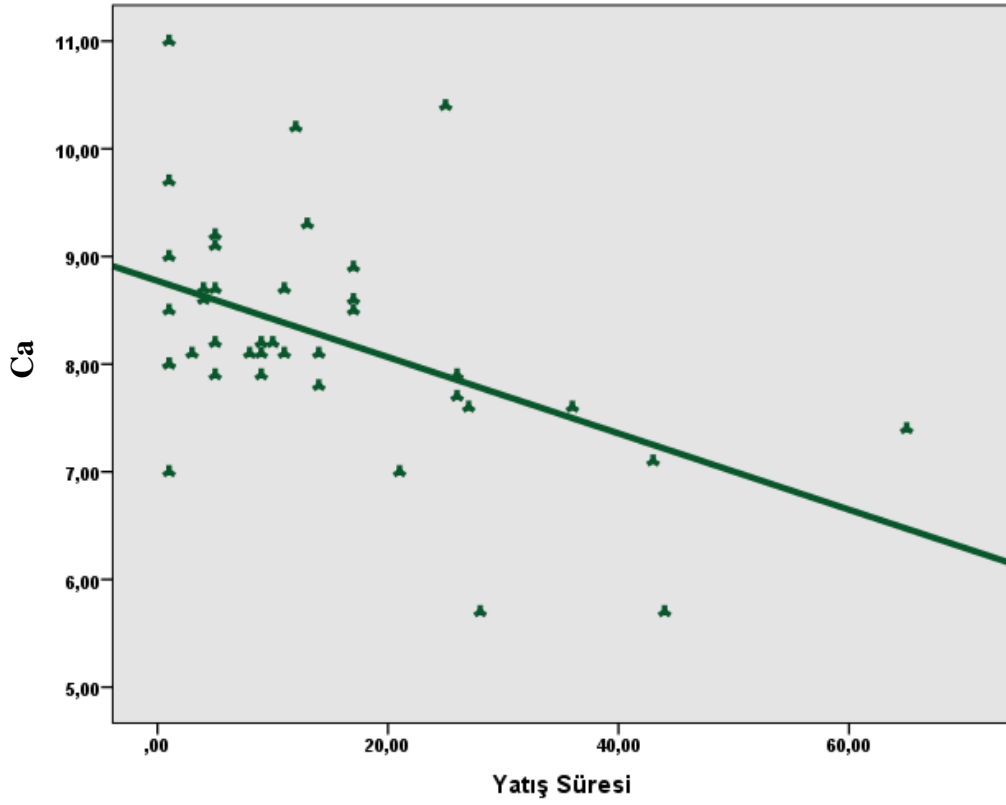
Şekil 2. Acil Serviste Yatış Süresi ile PLT Arasındaki Korelasyonun Dağılımı



Şekil 3. Acil Serviste Yatış Süresi ile Kreatinin Arasındaki İlişkinin Dağılımı



Şekil 4. Acil Serviste Yatış Süresi ile ALT Arasındaki İlişkinin Dağılımı



Şekil 5. Acil Serviste Yatış Süresi ile Ca Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Acil serviste takipleri sırasında yoğun bakım ünitesine yatış yapılan hastalarda OAKB, CRP, kreatinin, albümin ve MASCC medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Geliş nabız ölçümleri yoğun bakım yatışı yapılanlarda anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Geliş arter kan gazı laktat ölçümleri de yoğun bakım yatışı yapılanlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). MCV ve MCH ölçümleri yine yoğun bakım yatışı yapılan olgularda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Ek hastalıklar, hastaların altta yatan primer hastalık ve MASCC risk indeksinin (≤ 21) yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastalarda yüksek oranda saptanmasına rağmen olgu sayısı sebebiyle anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13. Acil Serviste Takipleri Sırasında Yoğun Bakım Ünitesine Sevk Edilen Hastalara Ait Veriler

	YBYatış (-) (n=35)			YB Yatış (+) (n=4)			^a p
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
OAKB	73,33	50,0	123,3	80,33	46,7	95,0	0,981
Nabız (dk)	88,00	68,0	138,0	125,00	81,0	140,0	0,041*
Akg-Lac (mmo/L)	1,60	0,7	6,5	8,60	3,0	10,9	0,004**
CRP (mg/L)	229,75	17,3	487,0	126,70	38,9	293,3	0,295
MCV (fl)	86,30	69,6	97,8	99,10	90,1	106,8	0,006**
MCH (pg)	30,20	23,3	33,8	34,25	32,7	82,3	0,006**
KREATİNİN (mg/dl)	0,81	0,4	3,9	0,69	0,6	2,0	0,404
ALBUMİN (gr/dl)	3,30	2,2	4,7	2,90	2,0	4,4	0,330
MASCC Risk indeksi	19,00	13,0	26,0	17,00	13,0	22,0	0,374

^a Mann Whitney U test

Çalışmamızda herhangi bir nedenle acil serviste kalış süresi 24 saatten uzun olan hastalar, acil serviste yatış olarak değerlendirilmiştir. Acil serviste yatış yapılan hastaların acil serviste medyan süreleri 5 gün olup, servislerde yatış medyan 17 gün bulunmuştur. Hastaların 9'u (%23,1) acil servisten aynı gün taburcu edilmiş, 5'i (%12,8) acil serviste yatışı yapıp tedavi edildikten sonra acil servisten taburcu edilmiş, 21'i (%53,8) diğer servislere yatırılmış ve 4'ü (%10,3) Yoğun bakım ünitesine yatış yapılmıştır.

Tablo 14. Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Sonlanımları

	<i>Sonuç</i>	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Sonuç	<i>Acil servisten taburcu</i>	9	23.1
	<i>Acil Servise Yatış</i>	5	12,8
	<i>Diğer Servislere Yatış</i>	21	53,8
	<i>Yoğun Bakım Ünitesine Yatış</i>	4	10,3

5. TARTIŞMA

Acil servislere onkolojik hasta başvurularında son yıllarda belirgin artış olmuştur. Bu durum acil servis poliklinik hizmetlerinin daha kolay ulaşılabilir olmasına, erken tanı ve tedavi imkanlarının artması ile kanser tanı sıklığının artışına, yatış kararı alınmış olup hastanede yer yokluğu nedeniyle ertelenen hastaların başvurularına bağlı olabilir.

Günümüzde yoğun ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları kanser hastalarında morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyöz komplikasyonlar oluşturmakta ve bu önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. FEN gelişen hastalarda ülkemizde onkoloji dalında özelleşmiş hastanelerin sayısının azlığı, onkoloji servis yatak sayısının sınırlı oluşu bu tip hastaların acil servislerde tanı ve tedavi almasına sebep olmaktadır.

Tüm acil servis başvurularındaki onkolojik hasta sıklığı Erciyes Üniversitesi'nde (87) yapılan bir çalışmada %0,98, Süleyman Demirel Üniversitesi'nde (88) yapılan çalışmada %1,4, Bülent Ecevit Üniversitesi'nde (89) yapılan çalışmada %5,2 olarak saptanmıştır. İstanbul Üniversitesi'nde (90) yapılan çalışmada onkolojik hasta sıklığı %4,98 bulunmuştur. Bizim çalışmamız ise sadece yakın zamanda KT almış ateş hikayesi olan ve acilde FEN tanısı almış hastaları kapsamaktadır ve acil servisimize başvuran Febril Nötropenili hasta sıklığı %0,11 saptanmıştır.

Türkiye'de yapılan iki çalışmadan Kandemir Ö. ve arkadaşlarının (91) yaptığı çalışmada hastaların 37'si kadın, 44'ü erkek ve yaş ortalamaları $44,76 \pm 16,8$ olarak belirlenmiştir. Uluğ M. ve arkadaşlarının (92) yaptıkları çalışmada %58,8 erkek, %41,2 kadın olup, yaş ortalaması $42,6 \pm 17,3$ yıl olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın erkek/kadın oranı ve yaş ortalaması ise bir miktar yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni yaşlı hastalarda kanser insidansının artması olabilir.

Onkoloji hastalarının acil poliklinik başvuruları irdelendiğinde, %99 hastanın kendi başlarına veya poliklinik hekimi tarafından acil servise yönlendirmesi ile %1'inin ambulans hekimi tarafından ateş şikayeti olması üzerine acil polikliniğine başvurdukları belirlendi. Bunun sebebi ambulans hekimleri tarafından FEN hastalarının iyi tanınmaması olabilir.

Hastalarımız başvuru tanılarına göre irdelendiğinde, %56,4'ü hematolojik kanser %43,6'sı solid kanser saptanmıştır. Kandemir Ö. ve arkadaşlarının (91) çalışmasında %69 altta yatan primer hastalık hemotolojik kanser, %3 solid kanserdir. Andre S. ve

arkadaşlarının (93) yapmış olduğu çalışmada %44 hematolojik kanser, %56 solid kanser bulunmuştur. Lynn JJ ve arkadaşlarının (94) acil serviste yaptıkları çalışmada %19,9 hematolojik kanser, %80,3 solid kanserdir. Bizim çalışmamızda da hematolojik kanser/solid kanser oranı bir miktar hemotolojik kanser lehinedir, bulgularımız Türkiye’de ve dünyadaki diğer çalışmalar ile uyumludur.

Lynn JJ ve arkadaşlarının (94) acil serviste yaptıkları çalışmada, acil serviste FEN tanısı almış hastalarda alta yatan kanser %23,5 akciğer kanseri, %22,2 meme kanseri, hemotolojik kanserlerden %19,8 lösemi lenfoma olarak saptanmıştır. Weycker D. ve arkadaşların (95) yaptıkları çalışmada % 23,0 meme kanseri, % 19,9 akciğer-bronş kanseri, %17,5 genitoüriner kanser, %10,4 kolorektal kanser, %10,7 Non-Hodgin lenfoma bulunmuştur. Bizim çalışmamızda solid kanserlerden ilk sırada gelen akciğer-bronş kanseri olduğu saptanmıştır. Hemotolojik kanserlerden en sık olanı Non-Hodgin Lenfomadır. Bulgularımız yapılan çalışmalar ve literatür ile uyumludur.

Çalışmamızdaki hastalar ek hastalıklarına göre irdelendiğinde Lynn JJ ve arkadaşlarının (94) yaptıkları çalışmada, acil serviste FEN tanısı almış hastalara eşlik eden ek hastalık sıklığı %8,6 DM, %6,2 karaciğer sirozu,% 2,5 KBY, %3,7 KOAH, %2,5 KAH+kalp yetmezliği, bulunmuştur. Weycker D. ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada ek hastalık olarak %21,2 DM, %15,5 kardiyovasküler hastalık, %14,6 akciğer hastalığı bulunmuştur. Sammut S.J ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmasında da %15,6 astım, %9,3 HT, %3,1 DM, %3,1 KOAH, %3,1 AF, %3,1 SLE bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HT sıklığının yüksek bulunmasının nedeni yapılan çalışmalarda HT hastalarının koroner arter hastalığı içine dahil edilmiş olması olabilir.

MASCC risk skorlama sistemine göre yapılan çalışmalar irdelendiğinde, atak sırasında Kandemir Ö. ve arkadaşlarının (91) yaptığı çalışmada, hastaların %54’ü düşük riskli, %46’sı yüksek riskli grupta bulunmuştur. Innes H. ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada FEN atağında aldıkları hastaların febril nötropeni ataklarında %90 düşük riskli, %10 yüksek riskli saptanmıştır. Bizim çalışmamızda MASCC skor indeksi göre hastaların %28,2 düşük riskli, %71,7 yüksek riskli saptanmıştır. Bunun sebebi bizim çalışmamızın üçüncü basamak üniversite hastanesinin acil servisinde yapılmış olması, dolayısıyla da bize başvuran hastaların komorbiditelerinin fazla olmasından dolayı olabilir.

Acil serviste FEN tanısı almış hastaların ilk başvuru anında nötrofil ortalaması $0,24 \pm 0,23 \times 10^9/l$ bulunmuştur. İnnes H, ve arkadaşlarının (97) yaptıkları çalışmada ilk başvuru anında nötrofil sayısı $0.1 \times 10^9/l$ bulunmuştur, Sammut S.J.ve arkadaşlarının (96) yaptıkları çalışmada ise başvuru anında ortalama nötrofil sayısı $0,35 \times 10^9/l$ bulunmuştur. Bulgularımız bu çalışmalar ile benzerdir.

Çalışmamızda metastaz varlığı irdelendiğinde Lynn JJ ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada metastaz varlığı belirtilmemiş olup %12,3'ünde ileri evre kanser bulunmuştur. Weycker D. ve arkadaşlarının (95) çalışmasında hastaların %35,9'unda metastaz olduğu tespit edilmiştir. Bunların %7,9'u kemiğe, %28,0 diğer olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların %25,6'sında metastaz bulunmaktadır, çalışmamızda ki bulgular literatür ile uyumludur.

Acil serviste yaptığımız çalışmada ilk başvuruda kültür sonuçları irdelendiğinde %72,3'ünde üreme yok, %27,7'sinde kültürlerde üreme olduğu saptanmıştır. Lynn JJ ve arkadaşlarının (94) acil serviste yaptıkları çalışmada kültür sonuçlarına göre %81,5'inde üreme yok, %18,5'inde üreme var olarak bulunmuştur. Uluğ M. (92) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da %87,5 üreme yok, %17,5 üreme var bulunmuştur. Kültür sonuçları ile elde edilen sonuçlar yapılan çalışmalar ve literatür ile uyumludur.

Acil serviste FEN tanısı almış hastaların tanıları irdelendiğinde Lynn JJ ve arkadaşlarının (92) en sık klinik tanıları %19,8 pnömoni olarak saptanmış ancak %55'inde enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Kandemir Ö. ve arkadaşlarının (91) çalışmasında %41 tanı klinik olarak konulmuş ve en sık %14,8 ASYE bulunmuştur, %28'ine mikrobiyolojik olarak tanı konulmuş, %31'inde ateşin nedeni bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da % 61,5 primer enfeksiyon odağı saptanamamış, %28,2 en sık klinik tanı pnömoni, mikrobiyolojik tanı ise %3,6'da bulunmuştur. Bulgularımız yapılan araştırmalar ve literatür ile uyumludur.

Kandemir Ö ve arkadaşlarının (91) çalışmasında ampirik antibiyotik tedavisinde monoterapi olarak en sık %58'inde karbapenemler, %4'ünde sefepim ve de kombine terapi %38'inde kullanılmıştır. Lynn JJ ve arkadaşlarının (94) çalışmasında ampirik antibiyotik tedavisi ciddi komplikasyonu olmayanlarda monoterapi uygulanmıştır (%71,4). Monoterapide en sık %57,1 sefepim, % 10,7 piperasilin-tazobaktam ve de kombine tedavi %28,6'nda kullanılmıştır. %23,2'sinde piperasilin-tazobaktam+amikacin %1,8'nde piperasilin-tazobaktam+amikacin başlanmıştır. Ciddi komplikasyonu

olanlarda ampirik monoterapi (%72) uygulanmış, %56,0 sefepim, %12,0'nde piperasilin-tazobaktam kullanılmıştır. Kombine tedavide %24,0 piperasilin-tazobaktam+amikacin kullanılmıştır. Türkiyede FEN hastalarında acil serviste başlanacak ampirik antibiyotik tedavisine yönelik bir tedavi protokolü olmadığı için bizim çalışmamızdaki antibiyotik tedavisi Enfeksiyon hastalıklarına konsulte edilerek başlanmıştır. Çalışmamızda ampirik antibiyotik olarak monoterapi tedavisinde %20,5'nde piperasilin-tazobaktam en sık, kombine tedavide en sık %7,6'nda piperasilin-tazobaktam+teikoplanin kullanılmıştır. Kullanılan antibiyotikler karşılaştırıldığında sefepim monoterapide bizim çalışmamızda kullanılmamış, kombine tedavilerde amikasin kullanılmamıştır, bu ilaçların kullanımı hastaneye spesifik ve organizmaya spesifik yorumlanması gerektiği için mevcut tedavilerimizde kullanılmamış olabilir.

Acil serviste yatış yapıp takibe alınan hastalarda hemogram parametreleri ve komorbiditeler ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Biyokimyasal parametrelerden kreatinin değerlerinde artış ve yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). PLT Yatış süresi ile Ca ölçümleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$). Yatış süresi ile ALT ölçümleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

Acil servise yaptığımız çalışmada 39 hasta değerlendirilmiş %10,3 Yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Bu hastaların yoğun bakıma gidiş süreci irdelendiğinde nabız sayısının yüksek oluşu, AKG ölçülen laktat değerleri, MCV, MCH değerlerinin mortalite üzerine ileri derecede anlamlı ($p<0,01$) etkisi saptanmış olup hasta sayısının yetersizliği nedeniyle net yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızda hasta sonlanımı irdelendiğinde Lynn JJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(94) taburculuk %18,5 taburcu, % 69,1 servise yatış, %6,2 kendi isteği ile terk %6,2 ölüm ile sonlanım saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %23,1'i acil servisten taburcu edilmiş, %12,8'inin acil serviste yatışı yapıp tedavi edildiken sonra acil servisten taburcu edilmiş, %53,8'i diğer servislere yatırılmış ve %10,3'ünün Yoğun Bakım Ünitesine yatışı yapılmıştır. Bizim çalışmamızda acil serviste yatış yapıp takibe alınan hastaların olmasının sebebi onkoloji servisinde yeterli sayıda yatak olmaması, bu tip hastaların yönlendirilebileceği özelleşmiş hastanelerin azlığı olduğu ve bunun sonucunda da hastaların acil serviste takip ve tedavisinin yapıldığı görüldü.

Hastaların acil serviste kalış süreleri incelendiğinde Lynn JJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medyan kalış süresi 3 gün olarak bulunmuştur, servise yatış yapılan hastaların serviste medyan kalış süresi 10 gün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda acil serviste kalış medyan değer 5 gün olarak bulunmuştur, servislere yatan hastaların medyan yatış süresi 17 gün olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda acil serviste kalış süresinin uzun olmasının nedeni hastanemizde onkoloji servisinde yatak sayısının sınırlı olup, servislerde yatış süresinin uzun olması dolayısı ile hasta taburculuklarının geç olmasına bağlı olabilir.



6. SONUÇ

1. Acil Servise başvuran tüm hastaların başvuruları içerisinde FEN ile başvuran hasta başvuru oranı %0,11'dir.
2. Araştırmamızdaki FEN hastaları %53,8 erkek, %46,2 kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların genel yaş ortalaması $61,28 \pm 10,94$ yıldır. Başvurular 6.dekatta yoğunlaşmaktadır.
3. Çalışmamızda acil servise başvuran Febril Nötropenili hastaların alta yatan primer kanseri %43,6 solid kanser, %56,4 hematolojik kanserlerden oluşmaktadır.
4. En sık hemotolojik kanser Non-Hodgin lenfoma, en sık solid tümör Akciğer kanseridir.
5. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümünde evde veya acil servisimizde ateş tespit edilmiş olup, bunun yanısıra %79,5 üşüme-titrete, %23,1 halsizlik, %17,9 ile öksürük ilk üç sırada yer alan başvuru şikayetleridir.
6. Hastaların KT sonrası acil servise başvuru günü irdelendiğinde 1 ile 56 gün arasında değişmekte olup, ortalaması $15,85 \pm 13,70$ gündür.
7. Acil Serviste Febril Nötropenili hastaların MASCC risk indeksi irdelendiğinde, %28,2 düşük risk, %71,7 yüksek riskli bulunmuştur.
8. Çalışmamızdaki hastaların %25,6'sında metastaz saptanmıştır. En sık metastazın karaciğere olduğu saptanmıştır.
9. Yüksek riskli kabul edilen % 71,7 oranında olan hastalarda acil serviste koloni stimule edici ajan kullanmıştır.
10. Hastaların %92,3'ünden kan kültürü alınmıştır, %84,6'sından idrar kültürü bakılmıştır.
11. Acil serviste takipleri sırasında kültürlerde %27,7 oranında üreme olduğu, %72,3 oranında üreme olmadığı saptanmıştır.
12. Acil serviste yapılan çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı febril nötropeni tanısı almıştır. Odağı belli olmayan febril nötropeni ile başvuran %61,5 hasta varken, en sık klinik tanı % 28,2 ile pnömoni olarak saptanmıştır.

13. Acil serviste başlanan antibiyotik tedaviler içinde, düşük riskli hasta grubunda en sık %20,5 amoksisilin-klavulanik asit+siprofloksasin oral tedavi başlanmış olup, yüksek riskli hasta grubunda %20,5 IV tedavi olarak en sık piperasilin-tazobaktam tedavisi başlanmıştır.
14. Hastaların %23,1'i acil servisten aynı gün taburcu edilmiş, %12,8'inin acil servise yatışı yapılmış, %53,8'i diğer servislere yatırılmış ve %10,3'ünün Yoğun Bakım Ünitesine yatışı yapılmıştır.
15. Acil serviste takibe alınan hastalarda, PLT, ALT, Ca değerlerinde negatif yönde korelasyon, kreatinin değerleri açısından pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir.
16. Yoğun bakım ünitesine yatışı yapılmış hastaların nabız sayısı, AKG laktat ölçümleri ve MCV, MCH değerlerinin mortalite üzerine ileri derecede anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır.
17. Çalışmamızda acil serviste kalış medyan değer 5 gün olarak bulunmuştur, servislere yatan hastaların medyan yatış süresi 17 gün olarak saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Pınar R. Assesment of Quality of Life in Turkish Patients with. Sakarya Medical Journal. 2012;33:16-20.
2. Koçak S, Ertekin B, Polat M, Girişgin S, Kara H. Onkolojik Hastaların Acile Başvuru Nedenleri. Sakarya Medical Journal. 2012;2(1):16-20.
3. Yaylacı S, Topuzoğlu A, Karcıoğlu Ö, Acil servise Başvuran Kanser Hastalarının Klinik Karakteristikleri ve Bir Yıllık Sağ kalımları. Int J Hemotol Oncol. 2009;213-22
4. Blackburn P. Emergency Complications of Malignancy In. Emergency Medicine 7th edition Ed: Tintinalli JE Kelen GD, Stapezynski JS. Nobel Tıp 2013;1508-16.
5. Demirkazık A. Altun R. Onkolojik Aciller Yoğun Bakım Dergisi. 2004;(4):232-243.
6. Gencer S, Batırel A, Özer S. Febril Nötropenik Hastalardan İnfeksiyon Etkeni olarak İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Flora 2003;8(3):207-12.
7. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of Inflammatory Markers for Early Dedection of Bacteraemia in Patients with Fbrile Neutropenia. J Infect Dis 2004;36:365-71.
8. Başara BB, Güler C, Eryılmaz Z, Yentür GK, Pulgat E.TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013.Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık;2014.
9. Pimentel L.Medical complications of oncologic disease. Emerg Med Clin North Am. 1993;11(2)407-19.
10. Gültekin M,Boztaş G.Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C Sağlık Bakanlığı. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf
11. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. N Eng J Med 1999;341:893-900.
12. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: Etiology, prevention and treatment. Lancet Oncol 2003; 4:595-604.
13. Krimsky WS,Behrens RJ,Kerkvliet GJ:Oncologic emergencies for the internist. Cleve Clin j Med 2002; 69:209.

14. Higdon ML, Higdon J. Treatment of Oncologic Emergencies. American Family Physician 2006;74:1873.
15. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ: Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 81:835, 2006. Erratum in: Mayo Clin Proc 2006; 81:1509
16. Aksel G, Kavalcı C. Onkolojik Acilller. Derman tıbbi yayıncılık, DOI: 10.4328/DERMAN. 3902, Ekim 21, 2015.
17. Bradley PJ. Treatment of the patient with upper airway obstruction caused by cancer of the larynx. Otolaryngol Head Neck surg 1999;120:737-41.
18. Wood DE. Management of malignant tracheobronchial obstruction. Surg Clin North Am 2002;82:621-42.
19. Theodore PR. Emergency management of malignancy-related acute airway obstruction. Emerg Med Clin North Am 2009; 27:231.
20. Quint LE. Thoracic Complication And Emergencies In Oncologic Patient. Cancer Imaging, 2009;9:75-82.
21. Manglani HH, Marco RA, Picciolo A, Healey JH. Orthopedic emergencies in cancer patients. Semin Oncol 2000; 27:299.
22. Samant R, Gooi AC. Radiotherapy basics for family physicians. Potent tool for symptom relief. Can Fam Physician 2005; 51:1496.
23. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario cancer patients. Clin Oncol, 2003;15:211-7.
24. Çetin M. Hematolojik Aciller ve Tedavileri. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji İlk Basamak kursu, 2003;7-23.
25. Başaran GA, Başaran M. Onkolojik Aciller. Klinik Gelişim 2004;17:16-19.
26. Bechtold Re, Woffman NT, Karstaedt N, Choplin RH. Superior vena caval obstruction: detection using CT. Radiology 1985;157:485.
27. Kim HJ, Kim HS, Chung SH. CT diagnosis of superior vena cava syndrome: importance of collateral vessels. AJR Am J Roentgenol 1993;161:539.
28. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. Eur J Radiol 2006;59:93.

29. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981;70:1169.
30. Prommer EE, Casciato DA. Thoracic Complications. In: *Manual of Clinical Oncology*. 6th Ed: Casciato, DA. Territo, MC. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008;595-609.
31. Flombaum CD: Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322.
32. Grill V, Martin TJ: Hypercalcemia of malignancy, *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:253.
33. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26 (11):1807-10.
34. Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC: Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology (Williston Park)* 15:225,2001.
35. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:3.
36. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, Pession A, Rosti G, Santoro A, Zinzani PL, and Tura S. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93:1877-1885. Doi:10.3324/haematol.13290.
37. Oettle H, Riess H: Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2001;19:340.
38. Adelberg DE, Bishop MR: Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27:311.
39. Kwaan HC, Bongu A: The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:199.
40. Adams BD, Baker R, Lopez JA, Spencer S: Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:459.
41. DeLoughery TG: Venous thrombotic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:445.

42. Casciato, DA. Hematologic Complications. In: MC Manual of Clinical Oncology. 6th Ed;Casciato, DA, Territo, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008:658-83.
43. Quadri TL, Brown AE: Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol* 2000;27:335.
44. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730.
45. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S32-7.
46. Freifeld AG, Bow EJ., Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. 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;52:56-93.
47. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4
48. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. 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;36:1103-10.
49. Robinson JO, Lamoth F, Bally F et al. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One*.2011.
50. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S25– 31.
51. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–8.

52. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drugresistant gramnegative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:775–81.
53. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallobeta- lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist* 2005; 11:254–9.
54. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia-a cause for concern. *Support Care Cancer* 2008; 16:1085–8.
55. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin- resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:615–21.
56. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, et al. Diagnosis of catheterrelated bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:445–9.
57. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:539–44.
58. Persson L, Soderquist B, Engervall P, et al. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005; 74:297–303.
59. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, et al. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 2006; 14:1241–5.
60. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, 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* 2013;31:794

61. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactamaminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003038.
62. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:119–26.
63. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760–6.
64. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–55.
65. Ligova A, Matuska M, Mrazkova P, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhoea—problem of oncological patient? [in German]. *Klin Onkol* 2009; 22:108–16.
66. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75:1–13.
67. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med.* 2005;42.
68. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:5684–8.
69. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, et al. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol* 1997; 15:2254–61.
70. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2002; 117:259–64.
71. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33:1959–67.


72. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100:345–51.
73. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol* 2009; 27:3849–54.
74. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764–771.
75. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391–402.
76. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155–63.
77. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. amphotericin B deoxycholate in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 40:511–20.
78. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:412–22.
79. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001; 19:253–9.
80. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44:373–9.

81. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, the role of CT in early diagnosis. *Radiology* **1985**; 157: 611–4.
82. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1984; 76(6): 1027-1034
83. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of White blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187
84. Aapro Ms, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorder and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47 : 8.
85. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558
86. Sekeres MA. *Oncologic Emergencies*. Current Clinical Medicine, Philadelphia 2008; 667-8.
87. Özbakan Ö, Acil Servise Başvuran Kanser Hastalarının Klinik Özellikleri. *Acil Tıp Uzmanlık Tezi*. Kayseri, 2013.
88. Can N, Yolcu Ş, Çetin Beceren NG, Tomruk Ö. Acil Servisimize Başvuran Kanser Hastalarının Sosyodemografik Özelliklerinin ve Acil Başvuları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Bozok Tıp Dergisi*,2013;2:6-11.
89. Koca Ş, Acil Servise Başvuran Onkolojik Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2014.
90. Tokoçin O, Acil Servise Başvuran Malignite Hastalarının Karakteristik Özellikleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi. İstanbul 2015.

91. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A, Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Gözlenen İnfeksiyonlar ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. ANKEM Derg2006;20(2):98-102.
92. Uluğ M, Ayaz C, Çelen MK, Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropeni Atakları Sırasında Alınan Burun Kültürlerinin Değerlendirilmesi. Med Bull Haseki. 2012;50:136-141.
93. Andre S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al, Febrile Neutropenia in French Emergency Departments: Results of a Prospective multicentre survey. Critical Care 2010,14:R68 <http://ccforum.com/content/14/2/R68>.
94. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF, Risk Factors Associated with Complications in Patients with Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Emergency Department. Hemotol Oncol 2013; 31:189-196.
95. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, L GH, Incidence, Treatment and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in the Inpatient and outpatient Settings. Journal of Oncology Pharmacy Practice 2014,Vol. 20(3)190-198.
96. Sammut S.J, Mazhar D, Management of Febril Neutropenia in an Acute Oncology Service. QJ Med 2012;105:327-336.
97. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E, Management of Febrile Neutropenia in Solid Tumors and Lymphomas Using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index: Feasibility and safety in routine Clinical Practice. Support Care Cancer (2008) 16:485-491.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı : 83045809/604.01/02 - 266776
Konu:

İstanbul / /
03 Aralık 2014

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İlgi: 12.11.2014 tarih, 19451483/601.01.01-9383 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.İbrahim İKİZCELİ'nin danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Ayla KÖKSAL'ın yürütücülüğünde Uzm.Dr.Afşın İPEKÇİ'nin yardımcılığında "Acil Servise Başvuran Febril Nötropenili Hastaların Karakteristik Özellikleri" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 02 Aralık 2014 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim


Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
1 dosya

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34098 Cerrahpaşa / İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta: ctfetik@istanbul.edu.tr

EK-2: Veri Toplama Formu

ACIL SERVİSE BASVURAN FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARININ KAREKTERİSTİK
ÖZELLİKLERİ

TARİH :

Hasta Ad-Soyad: **Protokol:** **Yas:** **Cinsiyet:K/E**

Hastanın geliş şekli:

Hastalığın Tanısı:

Ek Hastalık:

Primer Malignite:

Metastas Varlığı:

Son KT tarihi:

Son RT tarihi:

Malignite operasyon tarihi:

MASCC SKORU:

Daha önce NÖTROPENİK olmuşmu:

Daha önceki Neupojen Kullanımı:

Sikayet:

Gelis

Ates: TA: Nabiz: sPO2: PH: AKG Lac: CRP:

Hemogram: WBC: RBC: PLT: MCV: MCH: MCHC: NEU: LYM:

Biyokimya:

Ure: Kreatinin: ALT: AST: LDH: Ürik Asit:

T.Bilirubin: D.Bilirubin: T.Protein: Albumin:

Na: K: Ca: Cl:

Koagulasyon:

PT: aPTT: INR:

TIT: ()ERITROSIT ()LOKOSIT

Kan kulturu: Evet/Hayir

Kan kültürü sonucu:

İdrar kulturu: Evet/Hayir

İdrar kültürü sonucu:

ANTİBİYOGRAM:

PA Akciger Grafisi: İnfiltrasyon / Plevral efuzyon / Pnomotoraks / Kitle imaji / Diafram alti serbest hava

ADBG: Hava-Sivi seviyesi / Diafram alti serbest hava

Acil servis yatis suresi (saat)/Gün:

Neupojen kullanımı:

Servis yatis suresi (gun):

YBU yatis suresi (gun):

Tani:

Tedavi:

Sonuc: Salah ile taburcu / Haliyle taburcu / Acil servise yatis / Hastaneye yatis / YBU yatis / Exitus

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

..... Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/..... /2016

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE