



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL
NÖTROPENİK ATAKLARDAKİ KAN KÜLTÜR
ÜREMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Naciye Betül BAYSAL
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2022



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL
NÖTROPENİK ATAKLARDAKİ KAN KÜLTÜR
ÜREMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Naciye Betül BAYSAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yasemin ÇAĞ
Uzm. Dr. Özlem AYDIN

İSTANBUL
Eylül, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Naciye Betül BAYSAL'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARDAKİ KAN KÜLTÜR ÜREMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Yasemin Çağ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/09/202

Yazar Bildirimi

“HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARDAKİ KAN KÜLTÜR ÜREMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Naciye Betül BAYSAL

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2022

Dr. Naciye Betül BAYSAL

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin Çağ ve yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Özlem Aydın katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Naciye Betül BAYSAL



Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleri ile yanımda olan, sorgulayarak ve araştırarak gerçek “Bilgi”yi aramayı öğreten saygıdeğer hocam Prof. Dr. Haluk Vahaboğlu’na;

Tez hazırlama sürecim başta olmak üzere asistanlığım boyunca güler yüzü ve samimiyetiyle her konuda desteğini hissettiğim, azmini ve çalışkanlığını hep örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Yasemin Çağ’a;

Araştırma ve öğrenme aşkına her zaman hayranlık duyduğum, özgüveni ve heyecanlı duruşuyla bilime ve sorgulamaya yönlendiren Doç. Dr. Ferhat Arslan’a;

Kararlı ve net duruşuyla her konuda asistanlarının yanında duran, klinik konulardaki bilgisinin yanında hayata ve insana dair tecrübesiyle yol gösteren Doç. Dr. Hülya Çaşkurlu’ya;

Disiplin ve çalışkanlığı ile bizlere örnek olan beraber çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Fatma Yılmaz Karadağ’a; eğitimime ve tez yazım sürecine olan katkılarından dolayı Uzm. Dr. Özlem Aydın’a; klinik tecrübesi ile hekimliğime, inceliği ile hayatıma çok şey katan Uzm. Dr. Ayşe Canan Üçışık’a; asistanlığım boyunca yardımlarının yanında pandeminin zor şartlarında bana olan desteğini hep hatırlayacağım Uzm. Dr. Pınar Ergen’e, tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Saadet Yazıcı’ya, tezimin istatistik analizinde değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Handan Ankaralı’ya

Çalışkanlığı, iyi niyeti ve iş ahlakıyla hep örnek aldığım Uzm. Dr. Burcu Işık Gören’e

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, en zor günlerde bile “Bize hiçbir şey olmaz!” mottosuyla hayata tutunduğumuz asistan doktor arkadaşlarıma

Hayata karşı duruşumda, her adımda hep yanımda duran; yalnız bana değil oğluma verdikleri emeklerle de haklarını ödeyemeyeceğim canım anneme ve babama

En büyük şansım olarak karşıma çıkan, sonsuz sevgisini ve desteğini hep hissettiğim, varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşim Uzm. Dr. Ahmet Baysal’a

Gelişle hayatımızı bir anda aydınlatan, var olduğu günden beri geleceğe ümitle bakmamı sağlayan biricik oğlum Asım Emre’ye

Teşekkürlerimi sunarım.

Özet

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARDAKİ KAN KÜLTÜR ÜREMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Febril nütropeni malignitesi olan hastalarda kemoterapiye bağı görülen ciddi komplikasyonların başında gelir. Yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olduğundan hızlı tanınıp tedavi edilmesi gerekir. Hastanedeki epidemiyolojik verilerin ve direnç profilinin belirli aralıklarla taranarak takip edilmesi empirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Biz de bu çalışmada febril nütropenili hastaların kan kültüründen izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması, direnç profilinin belirlenmesi, empirik tedavi uygunluğu ve mortaliteye etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamız Ocak 2014- Aralık 2021 tarihleri arasında SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, erişkin Hematoloji Kliniği'nde yatan hastalarda tasarlanmış bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Erişkin Hematoloji Kliniği'nde febril nütropeni tanısıyla yatan ve kan kültürlerinde etken izole edilen 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların verileri hastane elektronik veri tabanından retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi analiz edildi. Ayrıca kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve MALDI-TOF MS (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry) otomatize sistemleri kullanılarak yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Comittee On Antimicrobial Susceptibility Testing) önerilerine göre değerlendirildi ve Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize kültür sistemi kullanıldı.

Bulgular: 120 hastada gelişen 151 febril nütropeni atağı değerlendirildi. 151 vakanın 55 (%36)'i kadın, 96 (%64)'sı erkek idi. Yaş medyan değeri (IQR) 54 (39- 63) olarak bulundu. Hematolojik malignitelerinin dağılımı 89 (%59)'u Akut miyeloid lösemi (AML), 37 (%24,5)'si Akut lenfositik lösemi (ALL), 25 (%16,5)'i lenfoma şeklinde idi.

Vakaların 131 (%86,7)'inde monomikrobiyal üreme saptanırken, 20 (%13,3)'sinde polimikrobiyal üreme saptandı. 19 (%13) vakada ise breaktrough bakteriyemi eşlik etmekteydi. Primer bakteriyemide kan

kültüründen izole edilen toplam 171 etkenin 119'u (%69,6) Gram negatif bakteri (GNB), 49'u Gram pozitif bakteri (GPB) (%28,7) ve 3'ü (%1,7) maya olarak belirlendi. Etkenlerin dağılımı; *E. coli*: 53 (%31,0), *K. pneumoniae*: 39 (%22,8), *Koagülaz negatif stafilokoklar*: 30 (% 17,5), *Acinetobacter spp.*: 14 (% 8,2), *Enterococcus spp.*: 11(%6,4), *Pseudomonas spp.*: 7 (%4,1), *Streptococcus spp.*: 5 (%2,9), *S. aureus*:3 (%1,8), *Candida spp.*:3 (%1,8), *E.cloace*: 2 (%1,1), *Salmonella spp.*:1 (%0,6), *Rautella spp.*: 1 (%0,6), *Citrobacter spp.*: 1 (%0,6), *S.maltophilia*: 1 (%0,6) olarak saptandı.

GNB'lerin %66' sını MDR, %11'i ise XDR bakteri olarak bulundu. *Staphylococcus spp.*'de metisilin direnci %67 olarak belirlendi. *Enterococcus spp.*'nin %27,2'sinde vankomisin direnci, %63,6'sında ise ampisilin direnci saptandı. *Streptococcus spp.*'nin %60'ında penisilin direnci, %40'ında seftriakson direnci, %20'sinde ise kinolon direnci görüldü. İzole edilen etkenin MDR ya da XDR olmasının mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p=0,005$ - $p=0,001$). GNB'lerde sefepime %40, seftazidime %45, piperasilin tazobaktama ise %34 oranında direnç mevcuttu.

151 vakanın 47 (%31,1)'si mortalite ile sonuçlandı. Çok değişkenli logistik regresyon modeline göre, empirik tedavi uygun olmayan vakalarda etkin tedavinin başlanmasındaki gecikme ($p=0,007$), breakthrough bakteriyemi varlığı ($p=0,03$), klinik enfeksiyon odağının pnömoni veya gastrointestinal sistem olması (sırasıyla $p< 0,001$ ve $p=0,013$), ve nötropeni süresinin uzaması ($p=0,005$) mortalite riskini arttıran bağımsız değişkenler olarak, empirik tedavinin etken mikroorganizmayı kapsamaması ise mortalite riskini düşüren bağımsız değişken olarak bulundu ($p=0,001$).

Sonuç: Febril nötropenide empirik tedavi seçiminde ulusal ve uluslararası rehber önerilerine ek olarak hastanedeki epidemiyolojik verilerin araştırılması ve hasta bazında uygun empirik tedavi seçimi morbidite ve mortalite yönünden önem taşımaktadır. Merkezimizde GNB'lerde sefepim, seftazidim ve piperasilin tazobaktam'a karşı yüksek oranda direnç görülmektedir. Ülkemizde ve Dünya'da sağlık merkezlerinin kendi süveyans verilerinin yapılmasına ve değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, febril nötropeni, hematolojik malignite, mortalite

Abstract

RESEARCH OF BLOOD CULTURE RESULTS IN FEBRILE NEUTROPENIC ATTACKS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNITY

Objective: Febrile neutropenia is one of the most serious complications associated with chemotherapy in patients with malignancy. Because it causes high morbidity and mortality, it needs to be recognized and treated quickly. Monitoring the epidemiological data and resistance profile of the hospital at regular intervals guides the choose of empirical treatment. In this study, we aimed to investigate the identification of microorganisms isolated from blood cultures of patients with febrile neutropenia, determination of resistance profile, appropriateness of empirical treatment and factors affecting mortality.

Methods: This is a retrospective cohort study designed for patients hospitalized in SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, adult Hematology Clinic between January 2014 and December 2021. Patients aged 18 years and older, who were hospitalized in the Adult Hematology Clinic with the diagnosis of febrile neutropenia with an isolated causative agent in blood cultures were included in the study. Data is collected retrospectively from the hospital electronic database. The association between clinical and demographic characteristics of the patients and mortality was analyzed. In addition, the identification of microorganisms isolated from blood cultures was performed using conventional methods and MALDI-TOF MS (Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) automated systems. Antibiotic susceptibility was evaluated according to EUCAST (European Comittee on Antimicrobial Susceptibility Testing) recommendations and Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) automated culture system was used.

Results: 151 episodes of febrile neutropenia in 120 patients were evaluated. Of the 151 cases, 55 (36%) were female and 96 (64%) were male. The median age (IQR) was 54 (39- 63). The distribution of hematological malignancies was 89 (59%) Acute myeloid leukemia (AML), 37 (24.5%) Acute lymphocytic leukemia (ALL), 25 (16.5%) lymphoma.

Monomicrobial growth was detected in 131 (86.7%) of the cases, while polymicrobial growth was detected in 20 (13.3%). In 19 (13%) cases,

breakthrough bacteremia accompanied. Out of 171 agents isolated from blood culture in primary bacteremia, 119 (69.6%) were Gram-negative bacteria (GNB), 49 (28.7%) were Gram-positive bacteria (GPB), and 3 (1.7%) were identified as yeast. Distribution of factors; *E. coli*: 53 (31.0%), *K. pneumoniae*: 39 (22.8%), Coagulase negative staphylococci: 30 (17.5%), *Acinetobacter spp.*: 14 (8.2%), *Enterococcus spp.*: 11 (6.4%), *Pseudomonas spp.*: 7 (4.1%), *Streptococcus spp.*: 5 (2.9%), *S. aureus*: 3 (1.8%), *Candida spp.*: 3 (1.8%), *E.cloace*: 2 (1.1%), *Salmonella spp.*:1 (0.6%), *Rautella spp.*: 1 (0.6%), *Citrobacter spp.*: 1 (0.6%), *S.maltophilia*: 1 (0.6%).

66% of GNBs were found to be MDR and 11% of them were XDR bacteria. Methicillin resistance in *Staphylococcus spp.* was determined as 67%. Vancomycin resistance was found in 27.2% of *Enterococcus spp.*, and ampicillin resistance was found in 63.6%. *Streptococcus spp.* penicillin resistance was found in 60%, ceftriaxone resistance in 40%, and quinolone resistance in 20%. It was determined that the isolated factor being MDR or XDR increased mortality ($p=0.005$ - $p=0.001$). There was 40% resistance to cefepime, 45% to ceftazidime, and 34% to piperacillin/tazobactam in GNBs.

47 (31.1%) of 151 cases expired. According to the multivariate logistic regression model, delay in the initiation of effective treatment in cases for which empirical treatment is not appropriate ($p=0.007$), presence of breakthrough bacteremia ($p=0.03$), clinical focus of infection being pneumonia and gastrointestinal system ($p< 0.001$ and $p=0.013$, respectively).), and prolongation of neutropenia ($p=0.005$) were found to be independent variables that increased the risk of mortality, while the inclusion of the causative microorganism in empirical treatment was found to be the independent variable that decreased the mortality risk ($p=0.001$).

Conclusion: In the selection of empirical treatment in febrile neutropenia, in addition to the recommendations of national and international guidelines, the investigation of the epidemiological data in the hospital and the selection of the appropriate empirical treatment based on the patient are important in terms of morbidity and mortality. In our center, a high rate of resistance is observed against cefepime, ceftazidime and piperacillin tazobactam in GNBs. Health centers in our country and in the world need to make and evaluate their own surveillance data.

Keywords: Antibiotic resistance, febrile neutropenia, hematological malignancy, mortality

İçindekiler

Tablo Listesi.....	xi
Şekil Listesi.....	xii
Kısaltmalar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TANIMLAR	2
2.2 FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	3
2.2.1. Yüksek Riskli Grup	6
2.2.2. Düşük Riskli Grup	7
2.3 FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA ENFEKSİYON KATEGORİLERİ.....	8
2.4 ENFEKSİYON ETKENLERİ	8
2.4.1. Bakteriyel Patojenler	9
2.4.2. Fungal Patojenler	12
2.4.3. Viral Patojenler	13
2.5 KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI.....	14
2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene	14
2.5.2. Laboratuvar Testleri	14
2.5.3. Mikrobiyolojik İncelemeler	14
2.5.4. Serolojik Testler	16
2.5.5. Moleküler Testler	17
2.5.6. Radyolojik İncelemeler.....	17
2.6 TEDAVİ.....	18
2.6.1. Düşük Riskli Hastalarda Tedavi	19
2.6.2. Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi	20
2.6.2.1. Monoterapi.....	20
2.6.2.2. Kombinasyon Tedavileri	21
2.6.2.3. Antifungal Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI.....	24
3.2 TANIMLAR	25
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI	26

3.4 MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR.....	26
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
4. BULGULAR	28
4.1 MORTALİTE İLİŞKİSİ	32
4.2 ETKEN MİKROORGANİZMALAR.....	37
4.3 MİKROORGANİZMA MORTALİTE İLİŞKİSİ.....	44
4.4 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
5.1 TARTIŞMA.....	47
5.2 SONUÇ	55
Kaynaklar.....	57
Etik Kurul Onay Formu	73

Tablo Listesi

2.1:	MASSC Skorlama Sistemi	6
2.2:	Febril Nötropenide Sık Rastlanan Mikroorganizmalar	11
2.3:	Galaktomannan Testinde Yalancı Pozitiflik ve Çapraz Reaksiyon Yapan Nedenler.....	17
2.4:	(1,3)- β -D Glukan Testinde Yalancı Pozitiflik Yapan Nedenler	17
4.1:	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	32
4.2:	Hayatta Kalan ve Ölen Hastalar Arasındaki Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	35
4.3:	Mortalitenin Bağımsız Prediktörlerini İçeren Nihai Model.....	36
4.4:	Gram Pozitif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları	39
4.5:	Gram Negatif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları	40
5.1:	Çalışmalardaki Gram Pozitif ve Gram Negatif Mikroorganizmaların Dağılımı	52
5.2:	Duyarlılık Profiline Diğer Çalışmalar ile Kıyaslanması (37)	54

Şekil Listesi

4.1:	Cinsiyet Dağılımı.....	28
4.2:	Eşlik Eden Hastalıklar	29
4.3:	Vakaların Kemoterapi Protokolleri	29
4.4:	Enfeksiyon Odağı.....	30
4.5:	Nötropeni Süresi ve Altta Yatan Hastalığa Göre Mortalite ilişkisi	37
4.6:	Primer Bakteriyemide İzole Edilen Etkenler	38
4.7:	Yıllara Göre Etkenlerin Dağılımı	38
4.8:	Yıllara Göre Etkenlerin Direnç Dağılımı.....	42
4.9:	Breakthrough Bakteriyemi Etkenleri	43
4.10:	Breakthrough Bakteriyemi Etkenlerinin Direnç Profili	43

Kısaltmalar

ALL	Akut Lenfositik Lösemi
ALT	Alanin aminotransferaz
AML	Akut Miyeloid Lösemi
AST	Aspartat aminotransferaz
BAL.....	Bronkoalveolar Lavaj
<i>B.fragilis</i>	<i>Bacteriodes fragilis</i>
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
<i>C.difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C.glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C.krusei</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>C.parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
CDC.....	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
CMV.....	Sitomegalovirüs
CRE	Carbapenem Resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
CRP.....	C-reaktif protein
<i>E. cloace</i>	<i>Enterobacter cloace</i>
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E.faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E.faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
ECIL.....	European Conference on Infections in Leukemi
ESBL.....	Geniş spektrumlu beta laktamaz
EUCAST.....	European Comittee On Antimicrobial Susceptibility Testing
G-CSF.....	Hematopoetik kök hücre koloni stimulan faktör
GFR	Glomerüler Filtrasyon hızı
GNB.....	Gram Negatif Bakteri
GPB	Gram Pozitif Bakteri
HBV	Hepatit B Virüs
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HRCT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
HSV	<i>Herpes simplex virüs</i>
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IV.....	Intravenöz
<i>K. Pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KOAH.....	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MALDI-TOF MS.....	Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry
MASCC	The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDR	Multidrug rezistant
MDS.....	Miyelodisplastik Sendrom
MR.....	Manyetik rezonans
MRSA	Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
<i>P.aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCP.....	<i>Pneumocystis Jiroveci</i> Pnömonisi
PDR	Pandrug rezistant
<i>S. maltophila</i>	<i>Stenotrophomonas maltophila</i>
<i>S. penumonia</i>	<i>Streptococcus penumonia</i>
VRE	Vankomisin Dirençli Enterokok
VZV.....	<i>Varicella zoster virüs</i>
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
XDR.....	Extensively drug rezistant

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalarındaki mortalite nedenleri arasında enfeksiyonlar önemli bir yere sahiptir. Son yıllarda yeni geliştirilen kemoterapi rejimleriyle kansere bağlı sağ kalım artmış olmakla birlikte sitotoksik ilaçların neden olduğu immünsüpresyon, kemik iliğinin primer hastalık tarafından invazyonu, nötropeni, yaygın mukozit ve hastalık takibinde gereken invaziv girişimler enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (1,2).

Aynı zamanda eşlik eden komorbiditeler, immünsüpresyon ve immüendisfonksiyon sonucu meydana gelen enfeksiyonlar ağır seyretmekte, erken ve uygun şekilde müdahale edilmezse sepsis ve ölümler sonuçlanabilmektedir. Yeterli inflamasyon oluşturulamadığından enfeksiyon bulguları silik olmakta ve çoğu zaman hastalar tek başına ateş ile başvurmaktadır. Eldeki klinik ve laboratuvar verileri eşliğinde hastaların tanınması, uygun ve zamanında empirik antibiyotik tedavisi başlanması morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından önemlidir (3). Kemoterapiye bağlı nötropenik olan hastalar ateş ile başvurduğunda bu durum aksi ispat edilene kadar enfeksiyon lehinde değerlendirilmeli, kültür için uygun klinik örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi empirik olarak başlanmalıdır (3,4). Mortaliteyi etkileyen faktörlerin başında başlangıç tedavisinin uygunluğu önemli bir yere sahiptir. Hem olası etkeni kapsamak hem de akılcı antibiyotik kullanımı yönünden yerel epidemiyolojik verileri bilmek hasta yönetiminde yol gösterici olur (5,6).

Bu çalışmada Ocak 2014- Aralık 2021 tarihleri arasında SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yatmakta olan hastaların febril nötropeni ataklarında kan kültürlerinde üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, empirik tedavilerinin uygunluğu ve 30 günlük mortaliteye etki eden prognostik faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi; hastanemiz epidemiyolojik verileri ışığında empirik tedavi yaklaşımımızın gözden geçirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1 TANIMLAR

Ateş: Normal vücut sıcaklığı yapılan çalışmalarda oral ölçümle 35,3-37,7°C (95,5- 99,9°F) saptanmış olup ortalama 36,7°C (98,0°F) olarak tanımlanır (7,8). Rektal ölçümler oral ölçümlere göre 0,6°C (1,0°F) daha yüksekken aksiller ölçümler ise 0,5 °C (0,8°F) daha düşüktür. Vücut sıcaklığı cinsiyete, yaşa ve hatta gün içerisinde diurnal ritme göre değişiklik gösterebileceğinden ateş için eşik değerlerden söz ederken hasta bazında değerlendirmek daha uygun olsa da günlük pratikte Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından >37,8°C (100,0°F) ateş kabul edilirken, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) >38°C (100,4°F) üzerindeki ölçümleri ateş olarak kabul eder(9).

Nötropeni: Toplam nötrofil sayısının <1500 hücre/mm³ veya <1000 hücre/mm³ olmasına nötropeni denir. <500 hücre/mm³ olması ya da 48 saat içinde <500 hücre/mm³ olması beklenen durumlar ise ciddi nötropeni olarak isimlendirilir. Nötrofil sayısının <100 hücre/mm³ olmasına ise derin nötropeni denir (10).

Nötrofiller bakteri ve mantar enfeksiyonlarının savunmasında rol aldığından nötrofil sayısının <500 hücre/mm³ olması ve nötropeni süresinin 7 günden uzun olması enfeksiyonlara yatkınlık oluşmasında önemli rol oynar (9). Tüm bunların yanında altta yatan hastalığın kemik iliği infiltrasyonuna ve kullanılan kemoterapötik ajanlara bağlı olarak nötrofillerin kemotaksi, fagositoz, bakterisidal etkilerindeki bozulma da fonksiyonel nötropeni olarak isimlendirilir. Bu hastalar da enfeksiyon yönünden nötropenik hastalar kadar risk altındadır.

Febril Nötropeni: Nötrofil sayısının düzeyi ve enfeksiyon gelişme riski üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış olup ilk defa 1966'da Bodey tarafından febril nötropeni kavramı ortaya konulmuştur (11,12). Kemoterapiye bağlı olarak nötrofil sayısı 500 hücre/mm³'den az olan ya da 500-1000/hücre/mm³ saptanıp 48 saat içinde 500/mm³'in altına düşmesi beklenen kanser hastalarında ateşe neden olabilecek kan transfüzyonu veya sitotoksik kemoterapilerin uygulanmadığı durumda oral olarak ölçülen ateşin tek bir defa $\geq 38,3^{\circ}$ C saptanması ya da 1 saat boyunca $\geq 38,0^{\circ}$ C saptanması febril nötropeni olarak isimlendirilir (9).

Primer Profilaksi: Enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda olası enfeksiyonu önlemek için antimikrobiyal tedavi verilmesidir.

Sekonder Profilaksi: Tekrarlayan enfeksiyonları önlemek için antimikrobiyal tedavi verilmesidir.

Empirik Tedavi: Enfeksiyon etkenini saptamaya yönelik herhangi bir mikrobiyolojik, radyolojik kanıt olmaksızın klinik bulgulara dayalı olarak ilgili uzmanın görüşü ile olası etkenlere yönelik tedavi başlanmasıdır.

Pre-emptif Tedavi: Enfeksiyonu erken saptamaya yönelik antijen taraması, moleküler testler gibi yöntemlerin sonucuna göre olası etkene yönelik tedavi başlanmasıdır.

2.2 FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kemoterapi uygulanan kanser hastalarında febril nötropeni gelişimi ve olabilecek enfeksiyonların seyrini ön görme adına çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar hastaya ait faktörler, altta yatan hastalığın seyri ve kullanılan ilaçlar gibi birçok duruma bağlıdır.

Hastaya ait faktörlerden yaş, cinsiyet, nütrisyon durumu, eşlik eden diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar, pulmoner hastalıklar gibi diğer komorbiditeler febril nötropeni gelişimi ve seyrinde önemli bir yer tutar. Yapılan çalışmalarda >65 yaş olan hastalarda febril nötropeni gelişme ihtimali ve sonrasında gelişen komplikasyonlar daha fazla görülmektedir (13,14). Kadınlarda riskin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (15). Beden kitle indeksi ya da vücut yüzey ölçümü düştükçe febril nötropeni gelişme ihtimalinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Altta yatan diğer komorbiditelerden de özellikle kardiyovasküler

hastalıklar ve renal hastalıklar febril nötropeni için önemli risk faktörleri arasında tanımlanmaktadır (14,15).

Primer hastalığın ne olduğu ve hangi evrede olduğu, verilen tedaviye refrakter olup olmadığı, kemoterapi protokolü ve süresi hastada meydana gelen immünsüpresyonun tipi ve derecesinde önemlidir. Akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS), yüksek dereceli lenfoma ve tedaviye refrakter hastalarda febril nötropeni gelişme ihtimali daha fazla iken remisyon döneminde daha az sıklıkta görülür (14,16,17). Lösemi hastalarında nötrofillerin fagositoz, kemotaksi ve bakterisidal etkilerindeki disfonksiyon yaygın iken hümmoral immünitede fazla bir etkilenme olmaz. Lenfoproliferatif hastalıklarda ise hüccresel immünite daha fazla etkilenir. Hüccresel immünitede defekt sonucu *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), dissemine fungal enfeksiyonlar, yaygın mukokutanöz kandidiyazis, kronik veya dissemine viral enfeksiyonlar ve ciddi mikobakteriyel enfeksiyonlar görölmektedir. Kompleman sistemi veya antikor sentezinde meydana gelecek olan defektler kapsüllü bakterilerle enfeksiyona zemin hazırlar (18).

Verilen tedavi protokollerinin sitotoksik etkileri farklı derecelerde olmakta bu da nötropenin derinliğini ve süresini etkilemektedir. Oral kavite ve gastrointestinal sistemde meydana gelen mukozit komplikasyonları da verilen ilaca göre değişir. Bakteriyemi daha çok gastrointestinal sistemden translokasyon yoluyla meydana geldiğinden yaygın mukozit olması febril nötropeni riskini değişik oranlarda etkilemektedir (13,14,19).

Kemik iliğı süpresyonuna bağılı trombositopeni ve trombosit fonksiyonlarındaki bozulma da doku onarımında bozulmaya yol açar ve enfeksiyonlar için giriş kapısı oluşturur.

Hastaya kemoterapi süresince tedavi ve beslenme amacıyla açılan santral venöz kateterler, endotrakeal entübasyon, üriner kateterizasyon, kemik iliğı aspirasyonu gibi invaziv işlemler de nötropenik hastalarda anatomik bariyerleri ortadan kaldırarak ve hastane florası ile kolonize halde bulunan çevreden mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırarak enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır (18).

Kullanılan kemoterapötiklere bağı olarak bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler çok yaygın olarak görülmektedir. Buna bağı olarak hastalarda H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri sık kullanılmaktadır. Bu durum mide asiditesinin bozulmasına neden olmakta ve hastane ortamındaki dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır (20).

Tüm bu kolaylaştırıcı faktörlerin yanında febril nötropeni gelişimi için en önemli risk faktörü nötropeni süresi ve derinliğidir. Mutlak nötrofil sayısı 500/mm³'ün altındaki hasta grubunda enfeksiyon riski artmakta, 100/mm³'ün altındaki hasta grubunda ise ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi görölme ihtimali belirgin olarak yükselmektedir (11,14). Nötropeni süresi 7 günden az olan hastalarda enfeksiyon riski az olmakla birlikte, enfeksiyon gelişmesi halinde daha hafif seyreder ve bakteriyel enfeksiyonlar yaygındır. 7 günden uzun süren hastalarda ise daha sık ve ağır enfeksiyonlar gözlenirken fungal enfeksiyon görölme ihtimali artmaktadır (14,15). Uzamış nötropeni beklenen hastalarda bu süreyi kısaltmak ve hastanın nötropeniden çıkışını kolaylaştırmak amacıyla, hematopoetik kök hücre koloni stimulan faktörün (G-CSF) profilaktik uygulanmasını öneren çalışmalar mevcuttur (14,16,19).

Tüm bu riskler dahilinde febril nötropeni gelişme ihtimali belirgin yükselmektedir. Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni geliştiğinde solunum yetmezliği, hipotansiyon, akut böbrek hasarı, kalp yetmezliği gibi majör komplikasyon ihtimali %25-30'ları bulamakta mortalite %11'lerde görülmektedir. Ciddi sepsis ve septik şok gelişmesi halinde ise %50'yi bulan mortalite oranlarından söz etmek mümkündür (20-22).

Tüm bunlar göz önüne alındığında febril nötropeni gelişen hastaların hastane izleminin gerekip gerekmediği, empirik antibiyotik seçimleri ve uygulama şekli gibi konularda yol gösterici olması adına febril nötropeni risk grupları belirlenmiştir. Bununla ilgili farklı skrlama modelleri olmakla birlikte hastanın risk grubunu belirlemede %95 spesifite gösteren MASCC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) en sık kullanılan skrlama sistemidir (Tablo 2.1). Bu skrlama sisteminde hastalar en fazla 26 puan alabilmekte, 21'in altında alan hastalar yüksek riskli, 21 ve üzeri alan hastalar düşük riskli kabul edilmektedir (10). Yapılan bir çalışmada MASCC <21 olan hastalarda %49 oranında febril nötropeniye bağı komplikasyon ve %19 mortalite görölürken, >21 olan hastalarda %18

komplikasyon ve %3 mortalite görülmüştür (23, 24).

Tablo 2.1: MASSC Skorlama Sistemi

Özellik Skor	
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı¹	
Aseptomatik ya da hafif semptom	5
Orta derece semptom	3
Ağır derecede veya ölümcül semptom	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı > 90 mmHg)	5
Altta yatan KOAH ² olmaması	5
Solid tümör veya hematolojik malignite tanısı olup	
Önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olmak	4
intravenöz sıvı replasmanı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastanede olmamak	3
Yaş <60 olması ³	2

¹ Sadece birini seçiniz, ² Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, ³16 yaş altı için geçerli değildir.

2.2.1. Yüksek Riskli Grup

- Altta yatan hematolojik malignite varlığı (AML, yüksek dereceli lenfoma gibi)
- Hastalığın tedaviye refrakter olması
- AML için indüksiyon kemoterapisi alıyor olmak
- Allogenik kök hücre nakli
- Nötropeni süresinin >7 gün ve <100hücre/mm³ olması
- Hemodinamik instabilite ve dehidratasyon bulgularının olması
- Mental durum değişikliği
- Yutmaya engel olacak oral mukozit, gastrointestinal semptomlar, ciddi diyare
- Kronik akciğer hastalığı veya yeni gelişen pulmoner infiltrasyon
- Böbrek yetmezliği [Glomerüler Filtrasyon hızı (GFR)<30ml/dk]

- Karaciğer yetmezliği (aminotransferazların normalden 5 kat yüksek olması)
- Kateter ilişkili dolaşım yolu enfeksiyonu (özellikle tünelli kateter)
- Ateş geliştiği sırada hastanede yatıyor olmak

Bu faktörler varlığında hasta febril nötropeni gelişimi ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonlar yönünden yüksek riskli kabul edilir. Hastane şartlarında yakın izlem altına alınır. Mikrobiyolojik inceleme için gerekli kültür örnekleri alındıktan sonra vakit kaybetmeden empirik antibiyotik tedavisi başlanır (9,24).

2.2.2. Düşük Riskli Grup

- Solid tümörü olan hastalar
- Nötropeni süresinin 7 günden kısa ve nötrofil sayısı >100 hücre/mm³ beklenmesi
- İntravenöz (IV) replasman gerektirecek dehidratasyon bulgusu olmaması
- Altta yatan hastalığının remisyonda olması
- Oral antibiyotik tedavisini tolere edebilmesi, oral mukozit ve diyare olmaması
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması
- Pnömoni bulgusunun olmaması
- Kateter yerinin temiz olması, selülit bulgusunun olmaması
- Tedaviye uyumlu ve hastaneye kısa sürede ulaşabilir olması

Bu durumlar varlığında MASCC skoru >21 olan hastalar düşük riskli kabul edilir. Hastaneye yatış gerekmeden oral empirik tedavi ile ayaktan izlemleri yapılabilir.

- Düşük risk grubunda olmasına rağmen paranteral antibiyotik tedavisi başlanmış olan, mikrobiyolojik veya klinik dokümanate edilmiş olan enfeksiyonu oral antibiyotik ile tedavi edilebilir durumda olan, oral tedaviyi tolere edebilecek hastalar
- Yüksek riskli grupta iken 5 gün içerisinde ateşi düşen ve enfeksiyon odağı gösterilememiş olan hastalar

Yukarıda belirtilen hasta grubu ise izlem esnasında düşük riskli gruba dahil edilir (9,10).

2.3 FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA ENFEKSİYON KATEGORİLERİ

Nötropenik hastalarda yeterli inflamasyon sağlanamadığından çoğu kez ateş dışında ek bir yakınma olmaz. Genel olarak mikrobiyolojik ve moleküler yöntemlerle etken saptanamaz. Etken tesbit edilebildiği durumlarda da çoğunlukla gastrointestinal sistemdeki ve oral kavitedeki endojen flora bakterileri ile bakteriyel translokasyona bağlı bakteriyemi görüldüğünden bu patojenler üretilir. İnvaziv işlemler sonucu bozulan deri bütünlüğü de mikroorganizmalar için giriş kapısı oluşturmaktadır.

Klinik izlemi kolaylaştırma adına enfeksiyonlar 3 gruba ayrılır:

1. Mikrobiyolojik Olarak Dokümanite Edilmiş Enfeksiyon: Kan kültüründe üreme gözlenen ancak klinik olarak odağın saptanamadığı enfeksiyonlar veya klinik odakla birlikte mikrobiyolojik olarak etkenin gösterildiği enfeksiyonlardır.
2. Klinik Olarak Dokümanite Edilmiş Enfeksiyon: Klinik olarak odağın belli olduğu ancak moleküler yöntemlerle ve mikrobiyolojik yöntemlerle etkenin belirlenemediği enfeksiyonlardır (Pnömonisi olan hastanın balgam kültüründe üreme olmaması gibi).
3. Nedeni Bilinmeyen Ateş: Ateşi olan nötropenik hastada kan kültürlerinde üreme olmaması ve 3. günde enfeksiyona ait herhangi bir klinik, laboratuvar verisinin olmamasıdır (25,26).

Febril nötropenide enfeksiyonlar çok hızlı ilerlediğinden, mortalite ve morbiditesi yüksek olduğundan bu hastalarda tek başına ateş de enfeksiyon olarak değerlendirilmeli ve empirik antibiyotik başlanmalıdır (25,26).

2.4 ENFEKSİYON ETKENLERİ

Kemoterapiye bağlı nötropenik olan hastalarda ateş saptandığında %20-30 oranında klinik olarak dokümanite edilmiş enfeksiyon görülür. Ancak hastaların %60-80'i antibiyotik kullanımından yarar gördüğünden her ne kadar gösterilemese de mikrobik etkenlere bağlı ateş olduğu

düşünülmektedir. Nötropenin süresine ve derecesine göre karşılaşılan etkenler değişir. Nötrofil <100 hücre/mm³ olan hastalarda bakteriyemi ihtimali belirgin fazladır. İlk 7 günde bakteriyel enfeksiyonlar sık görülürken nötropeni uzadıkça fungal enfeksiyonlar artmaktadır (27). Klinik dokümanate edilmiş enfeksiyonlarda kaynak genellikle akciğer, deri yumuşak doku ve gastrointestinal sistemdir. Bu hastaların da %10-25'inde bakteriyemi görülür (9,25,27). Üretilen mikroorganizmaların da %80'i endojen flora kaynaklıdır (9,27).

2.4.1. Bakteriyel Patojenler

Febril nötropeni ilk tanımlandığı yıllardan 1980'lere kadar olan yıllarda üretilen mikroorganizmalar özellikle *Pseudomonas spp.* başta olmak üzere daha çok Gram negatif basillerdi (28).

1980'lerden itibaren Gram pozitif mikroorganizmaların sayısında belirgin bir artış saptandı. Beslenme ve kemoterapi uygulamalarında kullanılan kalıcı kateterlerin artması, Gram negatif mikroorganizmalara karşı daha etkin olan trimetoprim sülfametoksazol, flourokinolonlar gibi antibiyotiklerin profilakside kullanılması, proton pompa inhibitörlerinin ve H₂ reseptör antagonistlerinin yaygın kullanımı, sitozin arabinozid gibi yaygın mukozit yapan ajanların kullanımının artması Gram pozitif mikroorganizmaların oranca artmasında rol oynadı (29–31). Stafilokoklar, viridans streptokoklar ve enterokoklar, Gram pozitif mikroorganizmalardan %80-85 oranında en sık karşımıza çıkan bakteriyemi etkenleridir (32). Bunlar arasında da özellikle kateteri olan hastalarda koagülaz negatif stafilokoklar ön planda görülür. Stafilokoklarda dünyada ve ülkemizde giderek artmakta olan metisilin direnci önemli bir sorun teşkil etmektedir. Ayrıca glikopeptitler için minimum inhibitör konsantrasyon değerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (33).

Viridans streptokoklar da yaygın mukozitle ilişkili olarak karşımıza çıkar. Sitozin arabinozid gibi yaygın mukozit yapan protokolleri alan hastalarda, flourokinolon ve trimetoprim sülfametoksazol profilaksisi alan hastalarda viridans streptokoklara bağlı bakteriyemi sık görülür. Özellikle kanser hastalarında saptanan viridans streptokokların ve *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)'nın penisilin dirençli suşlarındaki artışı gösteren çalışmalar bildirilmiştir. En büyük risk faktörü olarak da daha önce beta laktam antibiyotik kullanımı gösterilmiştir (34,35). Ancak bu artışın çok ciddi

oranda olmadığını gösteren çalışmalar da olduğundan empirik tedavi seçeneklerinde henüz ek düzenleme yapılmamıştır (35).

Enterokoklar içinde de büyük çoğunluğu *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*) oluşturur. Ancak son yıllarda daha dirençli olan *Enterococcus faecium* (*E.faecium*) oranında artış saptanmaktadır. Enterokoklardaki diğer bir sorun da giderek artan vankomisin direncidir. Direnç oranı bölgeden bölgeye değişmekte ve hematoloji-onkoloji servisleri, yoğun bakım üniteleri gibi riskli yerlerde salgınlara yol açabilmektedir. Bakteriyemi genellikle kolonizasyonu takiben geliştiğinden dışkıda vankomisin dirençli enterokok (VRE) taraması riskli yerlerde yapılmalıdır. Uzun süreli hastane yatışı, kemoterapi almak, kemik iliği transplantasyonu, uzamış nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı VRE taşıyıcılığını artırmaktadır (33,36).

2000'li yıllarda yapılan araştırmalarda ise yeniden Gram negatif bakteri (GNB) enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Yükselen kinolon direncine bağlı profilaksilerin kesilmesi, kalıcı kateter uygulanmasının azaltılması, verilen kemoterapi rejimlerinin değişmesine bağlı daha az mukozit görülmesi Gram pozitif bakteri (GPB) enfeksiyonlarında azalmaya, Gram negatif mikroorganizmalarda artışa yol açmaktadır.

GNB'lerden genellikle gastrointestinal translokasyona bağlı olarak en sık *Escherichia coli* (*E.coli*) gözlenir. Bölgeden bölgeye değişmekle birlikte bunu *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*) izler (33,37). *P.aeruginosa* daha çok sıcak iklimlerde gözlenmektedir (33,38,39).

Febril nötropenide sık rastlanan mikroorganizmalar Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2: Febril Nötropenide Sık Rastlanan Mikroorganizmalar

Gram negatif bakteriler	Gram pozitif bakteriler	Anaerop bakteriler
<i>Escherichia coli</i>	Koagülaz negatif Stafilokok	<i>Clostridium spp.</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacteriodes spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Prophionibacterium spp.</i>
<i>Citrobacter spp.</i>	Viridans streptokoklar	<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	<i>Corynebacterium spp.</i>	

Empirik antibiyotik seçimi açısından etkenlerin duyarlılık profillerini inceleyen epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur. Kinolon profilaksisinin uygulandığı yıllarda Gram negatif bakteriyemi daha az görülmesine karşın kinolon direncinde belirgin artış saptandı. Ayrıca kinolon direnci birçok bölgede zaten yüksek olduğundan profilakside kullanımının bir fayda sağlamayacağı sonucuna varıldı (35,40). Geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreten *E. coli*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyona yol açarak daha ciddi seyreden bakteriyemilere neden olması, antibiyotik kullanımına bağlı *Clostridium difficile* (*C.difficile*) enfeksiyonlarına yol açması nedeniyle sonraki yıllarda kinolon profilaksi kullanımı birçok merkezde kaldırıldı (35,41,42).

Yapılan çalışmalarda ESBL üreten *Enterobacteriaceae* suşlarında da belirgin artış saptanmaktadır. Daha önce antibiyotik tedavisi almış olmak, yoğun bakım ünitesinde yatış ve uzamış hastane yatışları ile dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon artmakta ve ciddi seyreden bakteriyemiler meydana gelmektedir (33,37,43).

Bu hastalardaki artış karbapenem kullanımını arttırmış olup özellikle karbapenemaz üreten *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşlarının artmasına neden olmuştur. Bu hastalarda uygun antibiyotik zamanında başlanamadığından, panrezistan suşlar da giderek arttığından enfeksiyon kontrol altına alınamamakta ve mortalite belirgin artmaktadır (32,43).

Stenotrophomonas maltophila (*S. maltophila*) ve *Acinetobacter spp.* de son yıllarda giderek artan oranda febril nötropenik hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Hatta zaman zaman yoğun bakım, diyaliz üniteleri ve

hematoloji servislerinde salgınlara yol açmaktadır. Nötropenik olmak, santral venöz kateterin olması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerinin uygulanması, profilaktik kinolon uygulanması bu mikroorganizmalarla enfeksiyon için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (37,43). *S. maltophilia* direnç paterni yönünden göz önünde bulundurulmalıdır. Karbapenemlere intrensek dirençli olan bu mikroorganizma için en iyi tedavi seçeneği trimetoprim sülfametoksazoldür. Ancak yıllar içerisinde trimetoprim sülfametoksazol için de artan direnci gösteren çalışmalar gösterilmiş farklı tedavi arayışları devam etmektedir (44–46).

Anaeroplara nötropenik hastalarda daha seyrek karşımıza çıkar. Ağız ve gastrointestinal florada bulunmaları nedeniyle bakteriyel translokasyona bağlı olarak görülebirlirler. Perianal selülit, nekrotizan gingivit, sinüzit, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlarda rol alabilirler. Etken olarak genellikle *Bacteriodes fragilis* (*B. fragilis*) izlenir. Uzun süreli antibiyotik alan hastalarda da *C. difficile* diyare ve pseudomembranöz enterokolit etkeni olarak görülür (47).

2.4.2. Fungal Patojenler

Febril nötropenide fungal enfeksiyonlar genellikle nötropeninin süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak karşımıza çıkar. Nötropeni süresi 7 günden uzun olan ve nötrofil sayısı <100 hücre/mm³ olan hastalarda, genellikle tedavinin ilerleyen dönemlerinde görülür. Nötropenik hastalarda etken olarak en sık *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.* karşımıza çıkar.

Kandidemi genellikle gastrointestinal sistemde kolonizasyon sonrası mukozal hasara bağlı olarak translokasyon sonucu meydana gelir (48). Bu hastalarda bazen tek bulgu ateş olabilir. Yoğun bakım yatışının olması, abdomen cerrahisi başta olmak üzere cerrahi operasyon geçirmiş olmak, gastrointestinal sistem perforasyonu, anastomoz kaçağı, travma, yanık, yenidoğan dönemi, santral venöz kateter, total paranteral nütrisyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yüksek APACHE skoru, hemodiyaliz gerektirecek akut böbrek hasarı ve immünsüpresyon kandidemi için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (49,50). Yapılan çalışmalarda AML’de indüksiyon kemoterapisini almaya başladıktan sonra median 16. günde (range: 13-25 gün) kandidemi meydana geldiği görülmüştür. Bu süre sitotoksik rejimlere bağlı maksimum epitel hasarının olduğu süre ile uyumlu izlenmektedir (51). Enfeksiyonların büyük çoğunluğunu *Candida*

albicans (*C. albicans*) oluşturur. Non-*albicans*'lardan da *Candida glabrata* (*C.glabrata*), *Candida parapsilosis* (*C.parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida krusei* (*C.krusei*) sık görülmektedir (52,53).

Kandidemi yönünden yüksek riskli olan hematolojik malignite, solid organ transplantasyonu ve hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalara azol veya ekinokandin profilaksisi uygulanabilmektedir (54,55). Profilaksi alan hastalarda kandidemi daha az görülür. Ancak flukonazol profilaksisi alan hastalarda *C.glabrata* ve *C.krusei* için artmış risk bulunmaktadır. Kandidemili hastalar metastatik enfeksiyonlar yönünden araştırılmalıdır. Özellikle kemoterapi sonrası nötropenik hastalarda görülen enfeksiyonlarda hepatosplenik kandidiyazis yaygındır. Yapılan bir çalışmada hepatosplenik kandidiazis gelişme zamanı sitotoksik rejimin ilk gününden itibaren median 26. günde (range:19-31) gerçekleştiği gösterilmiştir (51).

Aspergillus spp.'de havadaki aspergillus sporlarının solunması ile bulaşır. Hematolojik malignite, kök hücre nakli, solid organ transplantasyonu gibi ağır immünsüpresyon yapan hastalarda doku invazyonu yaparak ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Ciddi ve uzamış nötropeni, yüksek doz glikokortikoid kullanımı, HIV enfeksiyonu gibi hücrel immün sistem defekti yapan hastalıklar, kemoterapiler ve biyolojik ajan kullanımları invaziv hastalık için başlıca risk faktörleridir (56–58). Çoğunlukla alt ve üst solunum yollarını tutarak fungal sinüzit ve invaziv pulmoner aspergilloz'a yol açar. Ancak santral sinir sistemi, kemik ve cilt tutulumları da gözlenebilir. En sık *Aspergillus fumigatus* görülür. Bunu takiben *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* izlenir (59).

Yeniden fungus sınıfında değerlendirilen PCP de hücrel immünsistem defektlerinde sık görülür. *Mukormikoz* ve *Fusarium spp.* de nadir de olsa immünsüpresif hastalarda ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden invaziv fungal enfeksiyonlar arasındadır.

2.4.3. Viral Patojenler

Viral etkenlerden de en sık *Herpes simplex virüs* (HSV), *Varicella zoster virüs* (VZV) ve *Sitomegalovirüs* (CMV) karşımıza çıkar. HSV tip 1 ve tip 2 seropozitif hastalarda latent enfeksiyonun reaktivasyonu yoluyla oluşur. Özellikle AML indüksiyon kemoterapisi alan ve hemapoetik kök hücre nakli olan hastalarda antiviral profilaksi uygulanmıyorsa seropozitif hastaların 2/3'ünde reaktivasyon gelişir (60). Özellikle HSV stomatiti ve özofajiti sık

görülür. Dissemine VZV uzun süreli ve yüksek doz steroid alanlarda oluşur. Kök hücre nakli, organ transplantasyonu yapılan hastalarda da CMV sıklıkla görülür.

2.5 KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANI

2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Nötropenik hastalarda inflamasyon bulguları silik olacağından tek başına ateş enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmelidir. Nötropeniye bağlı olarak infiltrasyon olmaksızın pnömoni, piyüri olmaksızın üriner sistem enfeksiyonu, eritem olmaksızın deri yumuşak doku enfeksiyonları, Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları olmaksızın menenjit görülebilir. Bu nedenle hastadan ayrıntılı olarak anamnez alınması, sistem sorgusu yapılması ve fizik muayene çok önemlidir.

Antimikrobiyal profilaksi alıp almadığı, geçirilmiş enfeksiyonlar, patojen bakterilerle kolonizasyon durumu, cerrahi girişim öyküsü, altta yatan diğer hastalıkları mutlaka sorgulanmalıdır. Enfeksiyon olmaksızın ateşe neden olabileceğinden kan ürünleri transfüzyonu yapıp yapılmadığı ve aldığı kemoterapi rejimi öğrenilmelidir.

Fizik muayene ayrıntılı olarak yapılmalı özellikle ağız boşluğu, kateter giriş bölgeleri, kemik iliği biyopsisi gibi invaziv işlem yapılan yerler, perianal bölge mutlaka değerlendirilmelidir (9,10).

2.5.2. Laboratuvar Testleri

Hastayı değerlendirirken hemogram, karaciğer fonksiyon testleri [Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST)], böbrek fonksiyon testleri [kan üre azotu (BUN), kreatinin], elektrolitler, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçleri istenmelidir. Bu parametreleri hastanın takibinde en az üç günde bir görmek hastayı değerlendirmede yol gösterici olur. Nefrotoksik veya hepatotoksik ilaç kullanımı olması halinde daha yakın takibi gerekebilir (9).

2.5.3. Mikrobiyolojik İncelemeler

Febril nötropenik hastalarda çoğu zaman hastaların genel durum bozukluğu olması, eşlik eden trombositopeni olması, yaygın mukozite bağlı

invaziv işlemlerden kaçınılması nedeniyle örnekleme yapılması zordur.

Tüm hastalardan en az iki ayrı venden olmak üzere iki set kan kültürü, varsa eş zamanlı kateterden alınan kan kültürü (santral kateterlerde her bir lümeninden ayrı ayrı olacak şekilde) ve idrar kültürü antibiyotik öncesi alınması önerilir. Kateter giriş yerinde akıntı olan hastalardan akıntidan mutlaka kültür ve Gram boyama yapılmalıdır. Kan kültürü alınırken cilt antisepsisine çok dikkat etmek gerekir. Deri flora bakterileri olan koagülaz negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa hemolitik streptokoklar immünsüpresif konakta enfeksiyon etkeni olarak sıklıkla görülmektedir. Ayrıca genelde 1/5-1/10 olarak bilinen ancak kan kültürü sistemine göre değişiklik gösterebilen kan/ besiyeri oranına göre doğru miktarda kan alınması mikroorganizmayı üretmek yönünden önemlidir. Mantarların kan kültüründen izole edilmesi zordur. Özellikle kandidaların izolasyonu için lizis santrifügasyon yöntemi etkin olarak kullanılır. Yavaş üreyen mantarlar, *Bartonella spp.*, *Brucella spp.* gibi mikroorganizmalar için kan kültürleri daha uzun süre izlenmelidir (9).

Balgam kültürü çoğu kez uygun verilememekte, hasta nötropenik de olduğundan kaliteli balgam örneği ve kontamine materyal ayırt edilememektedir. Bazı mikroorganizmaların tanısı için balgam kültürü tek başına anlamlı olmamaktadır. Örneğin *Aspergillus spp.* tanısını balgam ile koymak için aynı mikroorganizmanın birden fazla numunede gösterilmesi gerekmektedir. PCP tanısında %3 NaCl inhalasyonu ile indüklenmiş balgam örnekleri tanıda koymada daha etkindir. Tüm bu nedenlerden dolayı toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de infiltrasyon varsa bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılarak etken izole edilmeye çalışılır (61). Plevral sıvı varlığında buradan mikrobiyolojik ve sitolojik inceleme alt solunum yolu enfeksiyonları tanısında değerlidir. Ayrıca solunum sistemi semptomları varlığında kış aylarında viral enfeksiyonlar da düşünülmelidir.

Yutma güçlüğü ve retrosternal ağrı olan hastalar özofajit yönünden değerlendirilir. En sık kandida ve herpes özofajiti gözlenir. Tanıda özofagoskopi ile mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler kullanılır. İshal şikayeti olan hastalarda ise öncelikle *C.difficile* toksin gönderilir. Tanı konulamazsa dışkı kültürüyle *Salmonella spp.* ve *Shigella spp.* araştırılır. Bunlara rağmen etken izole edilemez ise *Protozoa*'ların incelenmesi için mikroskopik inceleme istenir.

VRE ve CRE (carbapenem resistant enterobacteriaceae) endemik olan

yerlerde kolonizasyonu görmek amacıyla rektal sürüntü kültürü alınabilir.

Santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülen durumlarda lomber ponksiyon yapılmalı ve BOS'tan gerekli moleküler ve mikrobiyolojik incelemeler gönderilmelidir. Kültür için gönderilen BOS 2 ml'den az olmamalıdır.

Deri yumuşak doku lezyonlarında enfeksiyon şüphesi varsa mikroorganizma tespiti için Gram boyama ve kültür mutlaka yapılmalıdır.

Nötropenik hastalarda klinisyen ve laboratuvar arasındaki iletişim çok önemlidir. Bu hastalarda normal flora üyeleri de enfeksiyona neden olabildiğinden etken izolasyonu bu durum göz önünden bulundurularak yapılmalıdır. Nötropeniden dolayı boyalı incelemelerde lökosit görülmeyebileceğinden numunelerin değerlendirilmesi bu doğrultuda yapılmalı, lökosit olmasa bile ekim yapılmalıdır (9).

2.5.4. Serolojik Testler

İnvaziv fungal enfeksiyon tanısında sürüntü kültürü çoğu kez yeterli olmamakta, endoskopik işlemlerle alınan kazıntı, biyopsi şeklinde doku örnekleri tanıda kullanılmaktadır. Ancak her zaman doku örnekleme mümkün olmamaktadır. Alınan örnekleri de her zaman kültürde üretmek mümkün olmadığından mantar enfeksiyonlarının tanısında serolojik testler de yol gösterici olur. (1-3) beta D glukon ve galaktomannan bu yönde yol gösterici olabilir (62).

Yapılan çalışmalarda galaktomannanın sensitivitesi %85-90, spesifitesi %80-98 olarak gösterilmiştir (63,64). Ancak kandan çabuk elimine edildiğinden yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Diğer funguslarla çapraz reaksiyon, alınan beta laktam antibiyotikler ve bazı besinlerdeki galaktomannana bağlı yanlış pozitiflik de görülebilmektedir (61-63,65). Yanlış pozitiflik yapan nedenler Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Galaktomannan Testinde Yalancı Pozitiflik ve Çapraz Reaksiyon Yapan Nedenler

Çapraz Reaksiyon

Beta laktam/ beta laktamaz inhibitörü içeren bazı antibiyotikler (ampisilin sülbaktam, piperasilin tazobaktam)

Kaspofungin tedavisi

Siklofosfamid tedavisi

Renal yetmezlik ve diyaliz

Otoantikorlar

Bazı Patojenler (*Penicillium chrysogenum*, *Penicillium digitatum*, *Paecilomyces variotii*, *Rhodotorula rubra*, *Bifidobacterium bifidum*)

Yalancı Pozitiflik

Bazı gıdalar (ekmek, kek, makarna, pirinç, mısır gevreği, cips gibi)

(1-3) beta D glukozan *Zygomycetes* ve *Cryptococcus spp.* dışındaki mantarların duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Bu test de invaziv fungal enfeksiyonların tanısında yol gösterici olabilir.

(1-3) Beta D glukozan testinde yalancı pozitifliğe sebep olan nedenler Tablo 2.4'de gösterilmiştir (66).

Tablo 2.4: (1,3)- β -D Glukozan Testinde Yalancı Pozitiflik Yapan Nedenler

Bakteriyel enfeksiyonlar

Beta laktam antibiyotikler

Cerrahi tamponlar

Hemodiyaliz

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

BOS ve serumda *Cryptococcus neoformans* antijenii de %90'ın üzerinde sensitivite ve spesifite ile tanı ve takipte sıklıkla kullanılır (63,65).

2.5.5. Moleküler Testler

Moleküler testler başlıca viral etkenler, mikobakteriler ve atipik pnömoni etkenlerinin tanısında kullanılır. Doku ve steril vücut sıvılarında çalışılırlar. Tek başına tanıda yeri tartışmalıdır. Genellikle diğer tetkiklerle birlikte değerlendirilir (9).

2.5.6. Radyolojik İncelemeler

Hastanın şikayeti, muayene bulguları ve laboratuvar değerlerinin yol gösterdiği şekilde akciğer grafisi, sinüs grafileri, beyin BT, toraks BT, batin BT ve pelvis BT, ultrasonografi ve manyetik rezonans (MR) tanıda yol gösterici olabilir.

Febril nötropenik hastalarda pnömoni bulguları çok siliktir ve çoğu zaman başlangıçta infiltrasyon saptanmaz. Akciğer grafisi ile tanı konulamayan veya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) mutlaka çekilmelidir. Yapılan çalışmalarda akciğer grafisi normal olan hastaların yarısından fazlasında HRCT'de infiltrasyon saptanmıştır. Ayrıca hastalara tanı için invaziv girişim yapılamayan durumlarda bazı radyolojik bulgular tanıda yol gösterici olmaktadır. HRCT'de saptanan halo veya hava-hilal görüntüsü Aspergilloz için tipiktir (62,67).

Nötropenik hastalarda ishal, sağ alt kadranda ağrısı, bulantı-kusma varlığında ise tiflitis düşünülür. İleoçekal bölgede tutulum ile seyreden bu hastalığın mortalitesi yüksek olduğundan erken tanı önemlidir. Şikayetler varlığında ultrasonografi veya BT' de barsak duvarında kalınlık artışı tanı koydurur (68).

2.6 TEDAVİ

Febril nötropenide nötropeni süresinin uzun olması ve nötropenin derinliği enfeksiyon ihtimalini artıran nedenlerin başında gelir. Özellikle AML için indüksiyon kemoterapisi almak ve hematopoetik kök hücre nakli derin ve uzamış nötropeni için başlıca risk faktörüdür. Nötropenik hastalarda yeterli düzeyde inflamasyon oluşturulamadığından çok ciddi enfeksiyonlarda bile silik muayene bulguları görülür. En büyük morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyon olduğundan bu hastaların tanınması, triyajının doğru yapılması, erken ve uygun tedavi başlanması için risk grupları belirlenmiştir. MASCC skoruna göre hasta düşük riskli ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Buna göre empirik tedavi gereken mikrobiyolojik örneklemeler alındıktan sonra zaman kaybetmeksizin başlanır (9).

Empirik tedavini amacı, enfeksiyon etkeni olması beklenen yüksek virülanslı bakterilerin kapsanmasıdır. Hastanın şikayetine ve muayene bulgularına göre olası enfeksiyon etkeninin kapsanması, herhangi bir antibiyotik profilaksisi alıp almadığı, yakın zamandaki antibiyotik kullanımları, yüksek riskli patojenlerle kolonizasyon durumu, antibiyotik alerjisi olup olmadığı, tedavi gördüğü kurumdaki direnç profili göz önünden bulundurularak başlangıç tedavisi seçilir (69). Gram pozitif bakteriler oran olarak daha fazla görülse de özellikle aerobik Gram negatif basillerin kapsanması önemlidir. Bu mikroorganizmaların virülansı yüksek olduğundan hasta hızla sepsise gidebilmekte ve mortal seyretmektedir. Antibiyotik tedavisinin ilk 60 dakikada ve ilk 30 dakikada uygulanması ile ilgili öneriler olup mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanması gerekmektedir (70,71).

Antibiyotiğin uygulanış yolu ve şekli de risk grubuna ve seçilen antibiyotiğe göre değişmektedir. Beta laktam antibiyotikler zamana bağlı etki gösterdiğinden bu tedavilerin uzamış infüzyon yoluyla verilmesi tedavi başarısını artırır (72). Flourokinolonlar ve aminoglikozitler ise konsantrasyona bağlı etki gösterir. Bu hastalarda da doğru doz ayarlaması yapmak önemlidir. Hastalar sınıflandırılırken düşük risk grubundaki hastalar oral tedavilerle hastane yatışı gerekmeksizin tedavi edilebilirken yüksek riskli hastalar sepsis ve diğer komplikasyonlar yönünden yatırılarak yakından izlenmelidir.

2.6.1. Düşük Riskli Hastalarda Tedavi

Düşük riskli olarak belirlenen hasta grubunda daha önce oral flourokinolon profilaksisi almamışsa ve ESBL üreten Gram negatif basillerle kolonizasyon öyküsü yoksa siprofloksasin 2x750 mg ve amoksisilin klavulonik asit 3x 500/125 mg veya 2x 875/125 mg tedavisi empirik olarak başlanabilir. Amoksisilin klavulonik asit ile kombinasyonda siprofloksasin yerine 1x750 mg levofloksasin de kullanılabilir (10).

Penisilin alerjisi olan hasta grubunda levofloksasin 1x750 mg veya moksifloksasin 1x400 mg da empirik tedavide kullanılabilir. Amoksisilin klavulonik asit yerine de 4x300 mg klindamisin kullanılır. Sefalosporinler kullanılabiliriyorsa sefiksim 1x400 mg önerilen tedaviler arasındadır (9,73). Hasta daha önce flourokinolon profilaksisi almış, ESBL üreten Gram negatif basiller ile kolonizasyon öyküsü var ise, daha önceden flourokinolon

dirençli suş ile kolonizasyon öyküsü var ise hasta düşük risk grubuna girse bile verilebilecek uygun oral tedavi rejimi olmadığından hastane yatışı yapılarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır (9,74).

Düşük riskli hasta grubunda iyi bir bilgilendirme çok önemlidir. Acil durumlar geliştiğinde hastaneye başvurulabilir olmalıdır. Hastaların ilk doz tedavisi hastanede uygulanır. En az 4 saatlik bir gözlemden sonra hasta klinik olarak stabil seyrederse oral tedavi ile taburcu edilerek poliklinik izlemine alınır.

2.6.2. Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi

Yüksek riskli olarak belirlenen hasta grubu hastaneye yatırılarak klinik durumu yakından izlenir. Bu hastalarda başlanan empirik tedavi *Pseudomonas spp.*’yi kapsamalıdır (75).

Sefepim 3x2 gr, seftazidim 3x2 gr, piperasilin tazobaktam 4x4,5 gr, imipenem 4x 500 mg, meropenem 3x1gr başlangıç tedavisinde tercih edilen ajanlardır.

Anaerop mikroorganizmalar gastrointestinal sistem florasında yaygın olarak yer kaplamasına rağmen anaerop mikroorganizmalarla enfeksiyon oranı %3,4 gibi az bir oranda olduğundan empirik tedavide anaeroplara karşı etkin spesifik tedaviler yer almaz (76). Nekrotizan sinüzit, nekrotizan mukozit, periodontal selülit, perirektal selülit, tiflitis, pelvik ve intraabdominal enfeksiyon şüphesi durumunda anaerop mikroorganizmalara yönelik tedaviler de empirik olarak başlanır.

Yüksek riskli hasta grubunun tedavisinde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır.

2.6.2.1. Monoterapi

Nötropenin kısa süreceği, komplikasyon gelişme ihtimali az olan hasta grubunda monoterapi önerilir. *Pseudomonas spp.*’ye karşı etkili olan seftazidim, sefepim, piperasilin tazobaktam, imipenem ve meropenem tedavide kullanılan ajanlardır. Kendi aralarındaki tedavi başarısını ve yan etki profilini değerlendiren çok sayıda çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur. Sadece seftazidim monoterapisinin son yıllarda GNB’lerde artan direnç, GPB’lere etkinliğinin kısıtlı olması nedeniyle tek başına kullanımı kısıtlanmıştır (77–79).

Çok ilaca dirençli GNB enfeksiyonlarının sık görüldüğü merkezlerde de başlangıç tedavisinde karbapenemlerin kullanımı önerilmektedir (71).

Bu tedavilerin diğer antibiyotiklerle kombinasyonu tek başına olan etkisini kıyaslayan çok sayıda çalışma yapılmış olup monoterapi kombinasyon tedavilerine eş değer bulunmuştur (80-82).

Ayrıca kombinasyon kolundaki hastalarda daha fazla yan etki görülmesi nedeniyle son yıllarda monoterapi rejimi sıklıkla tercih edilmektedir (83,84).

2.6.2.2. Kombinasyon Tedavileri

Febril nötropenik hastalarda tedavi başarısını artırmak adına çeşitli kombinasyon tedavilerinin monoterapiye üstünlüğü olup olmadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Çoğunlukla kombinasyon tedavilerinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir (85).

Kombinasyon rejimi olarak beta laktam antibiyotik + aminoglikozid, beta laktam antibiyotik+ flourokinolon, çift beta laktam antibiyotik kombinasyonları gibi tedavi seçenekleri vardır. Beta laktam+ aminoglikozid ve beta laktam+ flourokinolon tedavisini kıyaslayan bir çalışmada klinik başarı ve mortalite açısından benzer sonuçlar bulunmuştur (86).

Çift beta laktam antibiyotikli kombinasyonlarla beta laktam+ aminoglikozid kombinasyonunu içeren bir çalışmada da benzer etkinlik bulunmuştur (87).

Vankomisin stafilokoklar ve enterokoklar başta olmak üzere sık kullanıma bağlı artan vankomisin direnci nedeniyle ilk seçenek tedavide yer alması önerilmez. Ancak hastada hipotansiyon, bilinç değişikliği, idrar çıkışında azalma gibi sepsis bulguları, ciddi mukozit, kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu bulguları, pnömoni, selülit gibi lokalize enfeksiyonlar varlığı, MRSA, VRE ve penisilin dirençli streptokoklarla kolonizasyon durumu varsa başlangıç tedavisine vankomisin eklenebilir. Vankomisin önerilen ilk seçenek olmakla birlikte dirençli GPB'lere yönelik olarak yine bir glikopeptit olan teikoplanin verilebilir. Vankomisin dirençli suşlar ile enfeksiyon şüphesi varsa tedavide linezolid ve daptomisin tercih edilir. Daptomisin akciğerde sürfaktandan dolayı inhibe olduğundan pnömoni şüphesi olan olgularda tedavide önerilmez (88). Vankomisinin uygunsuz kullanımından kaynaklı direnç artışı fazla olduğundan empirik tedavide vankomisin başlanan hastalarda takip eden 48 saat içinde Gram pozitif enfeksiyon lehine bulgu elde edilmezse tedavi sonlandırılır. Çok ilaca

dirençli Gram negatif enfeksiyon şüphesi durumunda da aminoglikozit, fluorokinolonlar, kolistin, fosfomisin, tigesiklin gibi ajanlar empirik tedaviye eklenebilir (89,90).

Empirik tedaviden sonra elde edilen klinik ve mikrobiyolojik kanıtlar doğrultusunda tedavi modifikasyonları yapılabilir. Hastada tedavi altında yeni gelişen semptomlar, hemodinamik instabilite varlığında dirençli mikroorganizmalar, GPB'ler ve fungal enfeksiyonlar yönünden değerlendirilir ve eskalasyon yapılır. Ancak hasta klinik olarak stabilse, yeni gelişen şikayetleri ve muayene bulguları yoksa tek başına uzamış ateş varlığında eskalasyon önerilmez.

Tedavi süresi ile ilgili farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bir yanda artan antibiyotik direncine bağlı uzun süreli ve geniş spektrumlu tedaviler önerilmezken diğer yandan immünsüpresif hastalarda nötropeni düzelene kadar güvenli aralıkta kalmayı öneren yayınlar bulunmaktadır. Febril nötropeni yönetiminde kullanılan IDSA (Infectious Diseases Society of America) ve ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) rehberleri bu konuda yol gösterici olmaktadır. IDSA rehberinde enfeksiyon kaynağının belli olduğu durumlarda en az spesifik enfeksiyonun tedavisi için gereken süre kadar olmakla birlikte nötrofil sayısı $>500 /\text{mm}^3$ olana kadar tedavi verilir. Kaynak belli olmayan durumlarda da nötrofil sayısı $>500 /\text{mm}^3$ olup en az 48 saattir ateş yoksa tedavi sonlandırılabilir(9). Nötropeni süresinin uzadığı durumlarda alternatif tedavi yaklaşımı olarak belgelenmiş enfeksiyonlarda hastadaki enfeksiyon bulgularının tümü ortadan kalkmışsa hasta nötropeniden çıkana kadar oral florokinolon profilaksisi verilebilir. ECIL rehberinde ise son yıllarda artan antibiyotik direnci nedeniyle tedaviyi erken sonlandırma adına yapılan çalışmalar dikkate alınmış olup hasta klinik olarak stabilse, 72 saattir IV tedavi almakta olup 48 saattir ateşi yoksa nötrofil sayısına ve beklenen nötropeni süresine bakılmaksızın tedavisinin sonlandırılabilceği önerilmiştir (91–94).

2.6.2.3. Antifungal Tedavi

Nötropenin 7 günden daha uzun sürdüğü durumlarda fungal enfeksiyon riski belirgin olarak artmaktadır. Etken olarak özellikle *Aspergillus spp.* ve *Candida spp.* görülür. Empirik antibiyotik tedavisine rağmen, tedavinin 4-7. günlerinde ateşi devam eden hastalarda empirik antifungal tedavi eklenmesi düşünülebilir. Uzamış nötropeni sonrası ölen hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında hastaların %69'unda fungal enfeksiyon lehinde kanıtlar bulunmuştur (95). Antifungal tedavi eklendikten sonra ateşin %40-50 oranında gerilediğini ve flukonazol profilaksisi altında daha az fungal enfeksiyon geliştiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (96,97).

Empirik antifungal tedavi yerine pre-emptif antifungal tedavi yaklaşımı da önerilen yaklaşımlar arasındadır. Galaktomannan, (1-3) beta-D glukan gibi serum markırları, HRCT sonuçlarına göre fungal enfeksiyon şüphesi varlığında tedavi başlanır.

Herhangi bir antifungal profilaksi almayan hastalarda *Candida spp.*'ye bağlı invaziv fungal enfeksiyonlar sık görülürken, flukonazol profilaksisi alan hastalarda *Aspergillus spp.*, *C.glabrata* ve *C.krusei* enfeksiyonları gözlenir. Empirik antifungal ajan da olası etkenleri kapsamaya yönelik olacağından amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazol önerilebilir. Amfoterisin B deoksikolat nefrotoksitesisi nedeniyle kullanımı kısıtlı olup daha çok lipozomal amfoterisin B tercih edilmektedir.

Hastada sadece uzamış ateş varsa ve fungal profilaksi almıyorsa, muayene bulgularında ve yapılan tetkiklerde fungal enfeksiyon lehinde herhangi bir kanıt yoksa olası etken *Candida spp.* olarak düşünülür ve empirik olarak kaspofungin başta olmak üzere ekinokandinler önerilebilir. Uzamış ateşle birlikte akciğerde nodül, nodüler infiltrasyon gibi fungal enfeksiyon bulguları varlığında ise invaziv küf enfeksiyonuna yönelik vorikonazol ve lipozomal amfoerisin B tercih edilir. Ön planda mukormikozis düşünülüyorsa vorikonazolün etkinliği olmadığından amfoterisin B tercih edilir. Kaspofungin ve diğer ekinokandinlerin *Cryptococcus spp.*, *Trichosporon spp.* ve *Fusarium spp.* 'ye karşı etkinliği yoktur. Aspergillozis'e karşı da in vitro etkinliği olsa da klinik başarısının düşük olduğu bildirilmiştir (98).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamız Ocak 2014- Aralık 2021 tarihleri arasında SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, erişkin Hematoloji Kliniği'nde yatan hastalarda tasarlanmış bir restrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmanın Etik Kurul onayı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Tarih: 26.01.2022, Karar no: 2022/0013). Çalışma retrospektif olduğundan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmamıştır. Çalışma, yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütüldü.

Erişkin Hematoloji Kliniği'nde febril nütropeni tanısıyla yatan ve kan kültürlerinde etken izole edilen, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji hekimleri tarafından günlük vizitlerle takip edilen 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Altta yatan primer hastalığa bağlı ateşi ve nütropenisi olan ancak kemoterapi uygulanmayan hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, onkolojik maligniteye bağlı febril nütropeni gelişmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aynı hastaya ait farklı febril nütropeni ataklarındaki bakteriyemiler ayrı vakalar olarak kabul edildi. Hastaların her bir febril nütropenik ataklarındaki ilk kan kültür üremeleri değerlendirmeye alındı. Koagülaz negatif stafilokoklar, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.* gibi potansiyel cilt kontaminantı olabilecek cilt flora bakterileri; aynı anda iki farklı bölgeden alınan iki kan kültüründe aynı bakteri suşunun izole edilmesi veya her iki kültürün aynı anda alınmış olmak şartıyla bir intravenöz kateterden alınan ve bir periferik kan kültüründen aynı etkenin izole edilmesi durumunda etken olarak kabul edildi.

3.2 TANIMLAR

Febril nötropeni: Kemoterapi uygulanan hastalarda oral olarak ölçülen ateşin tek seferde 38,3°C ve üstü ya da 1 saat boyunca 38 °C ve üzeri olarak tespit edildiği ve mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/mm³ olduğu ya da <1000 hücre/mm³ iken 48-72 saat içinde 500 hücre/mm³ 'ün altında olması beklenen durumlar “Febril nötropeni” olarak isimlendirildi.

Bakteriyemi: Klinik semptom ve bulgular varlığında kan kültüründen patojen mikroorganizma izole edilmesi bakteriyemi olarak tanımlandı.

Polimikrobiyal üreme: Aynı kan kültürü şişesinden birden fazla patojen mikroorganizma izole edilmesi durumu polimikrobiyal üreme olarak kabul edildi.

Breakthrough bakteriyemi: İlk bakteriyemi henüz tedavisi devam ederken ve klinik bulguları mevcut iken aynı nötropeni atağı sürecinde ilk 14 gün içinde gelişen yeni bakteriyemi atakları breakthrough enfeksiyon olarak kabul edildi.

Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu: Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ise eş zamanlı olarak kateterden ve periferik venden alınan kan kültürlerinden kateterden alınan kan kültüründe periferik venden alınan kültürden en az 2 saat önce mikroorganizma üremiş olması olarak tanımlandı.

Empirik antibiyotik tedavisi: Empirik antibiyotik tedavisi, etken mikroorganizma tanımlanmadan ateş geliştikten sonra ilk 24 saat içinde başlanan antibiyotikler olarak tanımlandı.

Uygun antibiyotik tedavisi: Başlanan empirik antibiyotik tedavinin, febril nötropenik atak esnasında alınan kan kültüründen izole edilen bakterilerin in vitro duyarlılığına uygun olması olarak tanımlandı.

Bakteriyeminin geliştiği febril nötropenik atak süresince gelişen ölüm birincil sonlanım noktası olarak kabul edildi.

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastane elektronik veri tabanından retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan ek hastalıkları, hematolojik malignitesi, kemoterapi protokolü, profilaktik antibiyotik kullanımı, kateter varlığı, nötropeni süresi ve derinliği, izole edilen mikroorganizmalar, etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ve direnç durumları, enfeksiyon odağı (kateter enfeksiyonu, deri yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, gastrointestinal sistem enfeksiyonu) empirik tedavi yaklaşımı, başlangıç empirik antibiyotik tedavisinin uygunluğu, tedavi modifikasyonları (eskalasyon, deeskalasyon), laboratuvar değerleri, yoğun bakım yatışı, antibiyotik tedavi süreleri ve hasta akıbeti (febril nötropenik atak süresince gelişen ölüm olup olmaması) hazırlanan excel formuna kaydedilmiştir.

İzole edilen GNB'lerin antimikrobiyal direnç durumları, multidrug rezistant (MDR), extensively drug rezistant (XDR) ve pandrug rezistant (PDR) olarak gruplandırıldı. Multidrug rezistant (MDR): Üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride en az bir ajana karşı direnç olması; Extensively Drug Rezistant (XDR): 2 veya daha fazla antimikrobiyal kategori dışındaki tüm kategorilerde en az bir ajana karşı direnç olması; Pandrug Rezistant (PDR): Tüm antimikrobiyallere direnç olması durumu olarak kabul edildi (99).

Gram pozitif mikroorganizmalarda *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) ve Koagülaz negatif stafilokoklar metisilin direncine göre, *Enterococcus spp.* ise vankomisin ve ampisilin direncine göre sınıflandırıldı.

3.4 MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Hastanemizde anaerop kültür için gerekli donanım bulunmadığından, ateşi olan hastalarda aynı anda iki ayrı periferik venden alınan kan aerop kan kültürü şişesine ekilerek değerlendirme yapıldı. Kültür için alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemeleri Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz, koagülaz, oksidaz vb.) ve MALDI-TOF MS (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) otomatize sistemleri kullanılarak yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST

(European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing) önerilerine göre değerlendirildi ve Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize kültür sistemi kullanıldı. Karbapenem direnci gradient test yöntemi (E-test; bioMérieux, Fransa) ile, kolistin direnci ise mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak doğrulandı.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel testlerde açık kaynaklı istatistik platformu R (İstatistiksel hesaplama için bir dil ve ortam. R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya. URL <http://www.R-project.org/>) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi. Normal olmayan dağılmış sürekli değişkenler, medyan ve çeyrekler arası aralıklar olarak sunuldu. Normallik Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin tek değişkenli karşılaştırmalarında Student's t testi veya Wilcoxon rank-sum testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ki-kare testi veya uygun olduğunda Fisher's exact test kullanıldı.

Çok değişkenli model için değişkenler, tek değişkenli anlamlılığa veya klinik anlamlılığa göre seçildi. Nihai modele girilen bağımsız değişkenler geriye doğru elimine edilerek seçildi. Eşdoğrusallık ve etkileşimler için ortak değişkenler değerlendirildikten sonra nihai lojistik model uygulandı.

BULGULAR

Ocak 2014- Aralık 2021 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği'nde febril nütropeni tanısıyla yatırılarak takip edilen 120 hastada gelişen, 151 bakteriyemi atağı çalışmaya dahil edildi. Vakaların yaş medyan değeri çeyrekler arası (IQR) 54 (39- 63) idi. Toplam 151 vakanın 55 (%36)'i kadın, 96 (%64)'sı erkek idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı

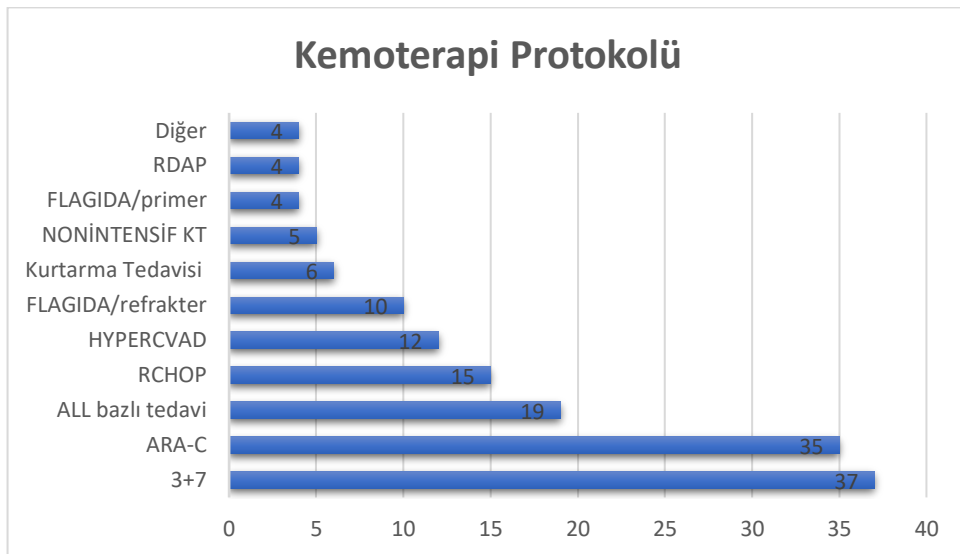
151 vakanın 72 (%47,6)'sinde altta yatan herhangi bir ek hastalık bulunmazken; 34 (%22,5)'ünde hipertansiyon, 22 (%14,6)'sinde diyabetes mellitus, 13 (%8,6)'ünde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 3 (%2)'ünde İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, 1 (%0,7) 'inde Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonu, 6 (%4) vakada ise diğer [2 vaka kronik miyeloid lösemi (KML), 2 vaka mitral valv prolapsusu, 1 vaka koroner arter hastalığı, 1 vaka allojenik kemik iliği transplantasyonu] ek hastalıklar bulunmakta idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Eşlik Eden Hastalıklar

Vakaların hematolojik malignitelerinin dağılımı 89 (%59)'u AML, 37 (%24,5)'si ALL, 25 (%16,5)'i lenfoma şeklinde idi.

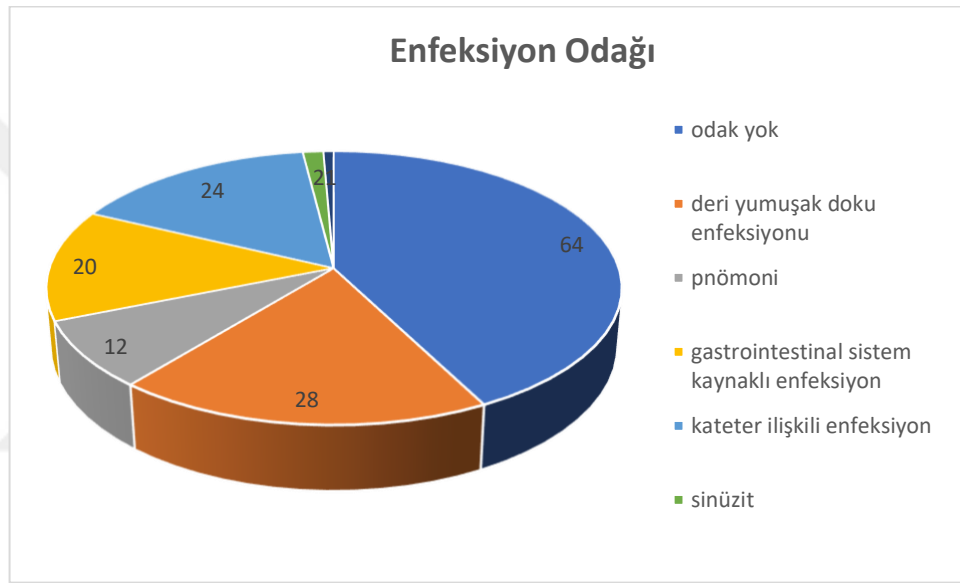
Aldıkları kemoterapi protokolleri incelendiğinde 3+7 protokolü uygulanan 37 (%24,5) vaka, ARA-C alan 35 (%23,2) vaka, ALL bazlı tedavi alan 19 (%12,6) vaka, R-CHOP verilen 15 (%10) vaka, HYPERCVAD uygulanan 12 (%8) vaka, FLAG-IDA/ refrakter hastalık tedavisi verilen 10 (%6,6) vaka, kurtarma tedavisi verilen 6 (%4) vaka, non-intensif kemoterapi uygulanan 5 (%3,3) vaka, R-DHAP uygulanan 4 (%2,6) vaka, FLAG-IDA/primer hastalık tedavisi verilen 4 (%2,6) vaka ve diğer tedaviler uygulanan 4 (%2,6) vaka bulunmakta idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Vakaların Kemoterapi Protokolleri

Otuzdört (%22,5) vaka herhangi bir antibiyotik profilaksisi almazken, 101 (%67) vaka trimetoprim sülfametoksazol, 5 (%3,3) vaka kinolon, 11 (%7,2) vaka ise kinolon ve trimetoprim sülfametoksazol profilaksisini birlikte almakta idi.

Toplam 87 hastada klinik enfeksiyon odağı mevcuttu. Yirmisekiz (%18,5) vakada deri yumuşak doku enfeksiyonu, 24 (%16) vakada kateter ilişkili kan dolaşımı yolu enfeksiyonu, 20 (%13,2) vakada gastrointestinal sistem enfeksiyonu, 12 (%8) vakada pnömoni, 2 (%1,3) vakada sinüzit, 1 (%0,6) vakada üriner sistem enfeksiyonu saptanırken 64 (%42,4) vakada herhangi bir odak belirlenemedi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Enfeksiyon Odağı

Vakaların nötropeni süresi medyan (IQR) 14 (10-24) gün olarak bulundu. Vakalar nötropeni derinliği yönünden kıyaslandığında ise nötrofil sayısı <100 hücre/mm³ olup derin nötropenide olan 131 (%86,8) vaka, nötrofil sayısı >100 hücre/mm³ olan 20 (%13,2) vaka saptandı.

Vakalarda nötropeninin medyan (IQR) 5 (3-10)'inci gününde bakteriyemi gelişmişti.

Aynı nötropeni atağı içerisinde farklı bir etkenle ikinci defa bakteriyemik seyreden olgular breakthrough enfeksiyon olarak değerlendirildi. Toplam 151 atakta eşlik eden 19 (%13) breakthrough bakteriyemi gözlemlendi. Breakthrough bakteriyemi ile primer bakteriyemi arasındaki süre

incelendiğinde ise iki bakteriyemi arası sürenin medyan (IQR) 4 (3-7) gün

olduğu görüldü.

Febril nötropeni atağında uygulanan empirik tedaviler incelendiğinde vakaların 81 (%53,6)'i monoterapi [48 (%59,4)'i piperasilin tazobaktam, 20 (%24,6) 'i imipenem veya meropenem, 7 (%8,6)'i sefoperazon sulbaktam,6 (%7,4)'sı sefepim], 69 (%45,7)'u beta laktam antibiyotiğe (piperasilin tazobaktam, sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem) ilave olarak dirençli Gram pozitif mikroorganizmalar için glikopeptit, daptomisin veya linezolid kombinasyonu, 1(%0,7) 'i ise meropenem + gentamisin rejimlerini almakta idi.

Empirik tedaviler 69 (%45,7) vakada metisilin dirençli Gram pozitif mikroorganizmaları kapsıyordu.

Febril nötropeni için başlanan empirik tedavi ile izole edilen etkenin direnç profili karşılaştırıldığında 151 vakadan 110 (%73)'ünün başlanan empirik tedavisinin izole edilen etkeni kapsadığı görüldü.

Empirik tedavi sonrası vakaların klinik durumuna ve etkenin antimikrobiyal direnç profiline göre 119 (%78,8) vakada tedavi değişimi yapılırken, 32 (%21,2) vakada herhangi bir değişim yapılmadı. Tedavi değişimi gerektiren 119 vakadan 97 (%81,5)'sinde eskalasyon yapılırken 22 (%18,5)'sinde deeskalasyon yapıldı. Empirik tedavinin etken mikroorganizmayı kapsamaması durumunda etkin tedavinin gecikme süresi medyan (IQR) 1 (1-2) gün olarak bulundu.

140 vakada ateş yanıtı alındı. Ateş yanıtı alınan vakalarda yanıt medyan (IQR) 3 (2-4) günde alınmıştı.

Hastaların izleminde 45 (%30) vakada yoğun bakım ünitesi yatışı izlenirken 106 (%70) vakada yoğun bakım ünitesi desteği gerekmedi.

151 vakanın 47 (%31,1)'si mortalite ile sonuçlandı.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerin özeti Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	N = 151 ¹
Yaş	54 (39-63)
Cinsiyet	
Erkek	96 (64%)
Kadın	55 (36%)
Kanser türü	
ALL	37 (24,5%)
AML	89 (59%)
Lenfoma	25 (16,5%)
Derin nötropeni	131 (%86,7)
Tedavi geçikme süresi	1.00 (1.00, 2.00)
Gram (+) kapsama	69 (45,7%)
Empirik tedavi kapsıyor	110 (73%)
Pnömoni	12 (8%)
GIS enfeksiyonu	20 (13,2%)
Breakthrough bakteriyemi	19 (13%)
Nötropeni süresi	14 (10-24)
Öldü	
Hayır	104 (69%)
Evet	47 (31%)

¹ Median (IQR); n (%)

4.1 MORTALİTE İLİŞKİSİ

Ölen vakaların yaşı medyan (IQR) 53 (40-63), sağ kalan vakaların yaşı medyan (IQR) 54 (39-65) idi. Yaş ve mortalite arasında bir ilişki saptanmadı (p=0,642).

Ölen vakalardan 16 (%34)'sı kadın, 31 (%66)'i erkek cinsiyete sahipti. Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,7).

Hipertansiyon vakalarından 5 (%14,7)'inde, diyabetes mellitus vakalarından 6 (%27,3)'sında, KOAH vakalarından 4 (%30,8)'ünde, HIV enfeksiyonu olan vakalardan 1 (%33,3)'inde ve HBV enfeksiyonu olan 1 (%100) vakada ölüm gerçekleşti. Hipertansiyonu olan vakalarda mortalitenin daha düşük olduğu görüldü (p=0,02). Ancak diğer altta yatan hastalıklardan herhangi biri ile

mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı

(p=0,88).

Ölen 47 vakanın primer hematolojik malignite dağılımı 24 (%51) AML, 17 (%36) ALL, 6 (%13) lenfoma şeklinde idi. Altta yatan hematolojik malignite ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,078).

Aldıkları kemoterapi protokolleri incelendiğinde 3+7 tedavisi alan vakaların 17 (%46)'sinde, ARA-C alan vakaların 2 (%5,7)'sinde, ALL bazlı tedavi alan vakaların 8 (%17)'inde, R-CHOP verilen vakaların 4 (%26,6) 'ünde, HYPERCVAD uygulanan vakaların 2 (%16,6)'sinde , FLAG-IDA/ refrakter hastalık tedavisi verilen vakaların 5 (%50) 'inde, kurtarma tedavisi verilen vakaların 4 (%66,6) 'ünde, non-intensif kemoterapi uygulanan vakaların 3 (%60) 'ünde, RDHAP uygulanan vakaların 1 (%25)'inde ve diğer tedaviler uygulanan vakaların 1 (%25) 'inde mortalite gerçekleşti. FLAG-IDA/primer hastalık tedavisi verilen vakalarda mortalite izlenmedi. FLAG-IDA/ primer hastalık tedavisi ve ARA-C alan vakalarda mortalite daha düşük oranda görüldü (p=0,001).

Antibiyotik profilaksisi almayan vakalardan 14 (%41,1)'ünde, trimetoprim sülfametoksazol profilaksisi alan vakalardan 30 (%29,7)'ünde, kinolon profilaksisi alan vakalardan 2 (%40)'sinde, kinolon ve trimetoprim sülfametoksazol profilaksisini birlikte alan vakalardan 1 (%9,1)'inde mortalite gerçekleşti. Herhangi bir antibiyotik profilaksisi almış olmak ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,18).

Deri yumuşak doku enfeksiyonu olan vakalardan 3 (%10,7)'ünde, pnömonisi olan vakalardan 11 (%91,6)'inde, gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyon bulguları olan vakalardan 11 (%55)'inde, kateter ilişkili dolaşım yolu enfeksiyonu olan vakalardan 5 (%20,8)'inde, sinüziti olan vakalardan 1 (%50)'inde ve odak belirlenemeyen vakalardan 16 (%25)'sında mortalite gelişti. Enfeksiyon odağı pnömoni ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu olan vakalarda mortalite daha yüksek bulundu (sırası ile p<0,001 ve p=0,013).

Nötropeni süresi yönünden karşılaştırıldığında ise ölen vakalarda nötropeni süresi medyan (IQR) 22 (10-26) bulunurken, sağ kalan vakalarda nötropeni süresi medyan (IQR) 13 (10-19) saptandı. Nötropeni süresi uzadıkça mortalitenin arttığı görüldü (p=0,005).

Derin nötropenisi olan vakalardan 40 (%30,5)'ında mortalite gerçekleşirken 91 (%69,4)'i sağ olarak izlendi. Nötrofil sayısı >100 hücre/mm³ olan 20 (%13,2) vakadan ise 7 (%35)'sinde mortalite izlenirken, 13 (%65)'ü sağ izlendi. Mortalite ile nötropeni derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,79$).

Nötropenin kaçınıcı gününde bakteriyemi geliştiği yönünden değerlendirildiğinde ölen vakalarda nötropenin medyan (IQR) 8 (3-16)'inci gününde bakteriyemi gelişirken, sağ kalan vakalarda nötropenin medyan (IQR) 5 (3-7)'inci gününde bakteriyemi izlendi. Nötropenin ilerleyen dönemlerinde bakteriyemi gelişmesi halinde mortalitenin arttığı görüldü ($p=0,006$).

Breakthrough bakteriyemisi olan vakalardan 10 (%52,7)'unda mortalite gerçekleşirken 9 (%47,3)'ü sağ olarak izlendi. Breakthrough bakteriyemisi olan vakalarda mortalite daha yüksek bulundu ($p=0,03$).

Breakthrough bakteriyemi ile primer bakteriyemi arasında geçen süre ile mortalite ilişkisi incelendiğinde mortalite gelişen 10 vakanın medyan değeri (IQR) 4 (2,75- 7,25) gün, sağ olan hastaların medyan değeri (IQR) 5 (2,5-6,5) gün olarak görüldü. Mortalite ile iki etken arasında geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,939$).

Mortalite gelişen vakalardan 27 (%57)'sinde, sağ kalan vakalardan ise 42 (%40)'sinde başlangıç empirik tedavide dirençli Gram pozitif mikroorganizmanın kapsandığı görüldü. Mortalite ile empirik tedavinin Gram pozitif mikroorganizmayı kapsamaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,051$).

Ölen 47 vakadan 26 (%55)'sında empirik tedavi etkeni kapsarken, sağ kalan 104 vakadan 84 (%81)'ünde empirik tedavinin etkeni kapsadığı görüldü. Empirik tedavinin uygun olmadığı durumlarda mortalite daha fazla idi ($p=0,001$).

Deeskalasyon yapılan 22 vakanın 5 (%22,7)'inde mortalite gözlenirken, eskalasyon yapılan 97 vakanın 37 (%38,1)'sinde mortalite izlendi. Tedavinin eskalasyon ya da deeskalasyon yönünden değişimi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,172$).

Ateş yanıtları yönünden değerlendirildiğinde ölen vakalarda ateş yanıtı alınan gün medyan değeri (IQR) 4 (3-3,75) olarak saptanırken sağ kalan

vakalarda ateş yanıtı alınan gün medyan değeri (IQR) 2 (2,5-3) olarak bulundu. Ateş yanıtının ölen vakalarda daha geç alındığı görüldü ($p=0,000$).

Yoğun bakım ünitesi desteği gereken 45 vakadan 35 (%77,7)'inde mortalite görülürken; yoğun bakım ünitesi gerekmeyen 106 vakadan 12 (%11,3)'inde mortalite izlendi. Yoğun bakım yatışı gereken hastalarda mortalite daha fazla idi ($p=0,003$).

Mortalite ve ölüm arasında univariate analiz sonuçları Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Hayatta Kalan ve Ölen Hastalar Arasındaki Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Öldü		p-value ²
	Hayır, N = 104 ¹	Evet, N = 47 ¹	
Yaş	54 (39, 65)	53 (40, 63)	0.6
Cinsiyet			0.7
Erkek	65 (62%)	31 (66%)	
Kadın	39 (38%)	16 (34%)	
Kanser türü			0.078
ALL	20 (19%)	17 (36%)	
AML	65 (62%)	24 (51%)	
Lenfoma	19 (18%)	6 (13%)	
Derin nötropeni	91 (87,5%)	40 (85,1%)	0.7
Tedavi geçikme süresi	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 2.00)	0.007
Gram (+) kapsama	42 (40%)	27 (57%)	0.051
Empirik tedavi kapsıyor	84 (81%)	26 (55%)	0.001
Pnömoni	1 (1.0%)	11 (23%)	<0.001
GIS enfeksiyonu	9 (8.7%)	11 (23%)	0.013
Breakthrough bakteriyemi	9 (8.7%)	10 (21%)	0.030
Nötropeni süresi	13 (10, 19)	22 (10, 26)	0.005

¹ Median (IQR); n (%)

² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Çok değişkenli logistik regresyon modeline göre, etkin tedavinin başlanmasındaki gecikme, breakthrough bakteriyemi varlığı, klinik enfeksiyon odağının pnömoni ve gastrointestinal sistem olması ve nötropeni süresinin uzaması mortalite riskini arttıran bağımsız değişkenler olarak, empirik tedavinin etken mikroorganizmayı kapsamaması mortalite riskini düşüren bağımsız değişken olarak bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Mortalitenin Bağımsız Prediktörlerini İçeren Nihai Model

Değişkenler	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Etkin tedavi gecikme süresi	1.61	1.04, 2.52	0.032
Gram (+) kapsama	2.35	0.95, 6.05	0.067
Pnömoni	119	10.4, 40,066	0.006
GIS enfeksiyonu	4.53	1.46, 14.3	0.009
Kanser türü			
ALL	—	—	
AML	2.10	0.24, 24.9	0.5
Lenfoma	12.6	0.91, 229	0.067
Nötropeni süresi	1.19	1.06, 1.38	0.009
Kanser türü * Nötropeni süresi			
AML * Nötropeni süresi	0.88	0.75, 0.99	0.060
Lenfoma * Nötropeni süresi	0.71	0.53, 0.89	0.006

¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

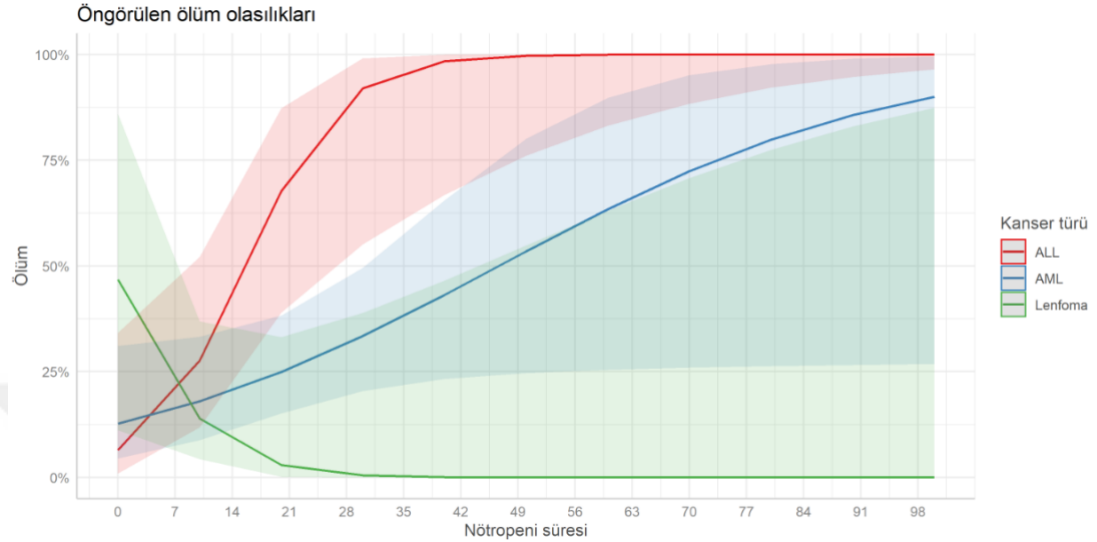
Enfeksiyon odağı olarak pnömoni ve gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonu olan hastalarda mortalite belirgin olarak yüksek görüldü (sırasıyla p=0.006, p=0.009).

Nötropeni süresinin uzun olması da mortaliteyi artıran diğer bir faktör olarak saptandı (p=0.009).

Empirik tedavinin dirençli Gram (+) bakterileri kapsamaması ile mortalite arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p=0.067). Empirik tedavinin etkeni kapsamadığı durumlarda tedavi değişimi ile etkeni kapsama süresinde gecikme oldukça mortalitenin daha fazla görüldüğü saptandı (p=0.032).

Altta yatan hematolojik hastalığın türü ile mortalite arasında bir fark saptanmadı. Ancak nötropeni süresi ile birlikte değerlendirildiğinde ALL vakalarında nötropenin özellikle 14. günden sonra belirgin belirgin

mortalite artışı saptanmaktadır. AML vakalarında ise nötropenin 19. gününden sonra mortalite artışı anlamlı hale gelmektedir ($p=0.060$). Lenfomada ise nötropeni süresinin uzaması mortaliteyi belirgin olarak artırmamaktadır ($p=0.006$) (Şekil 4.5).



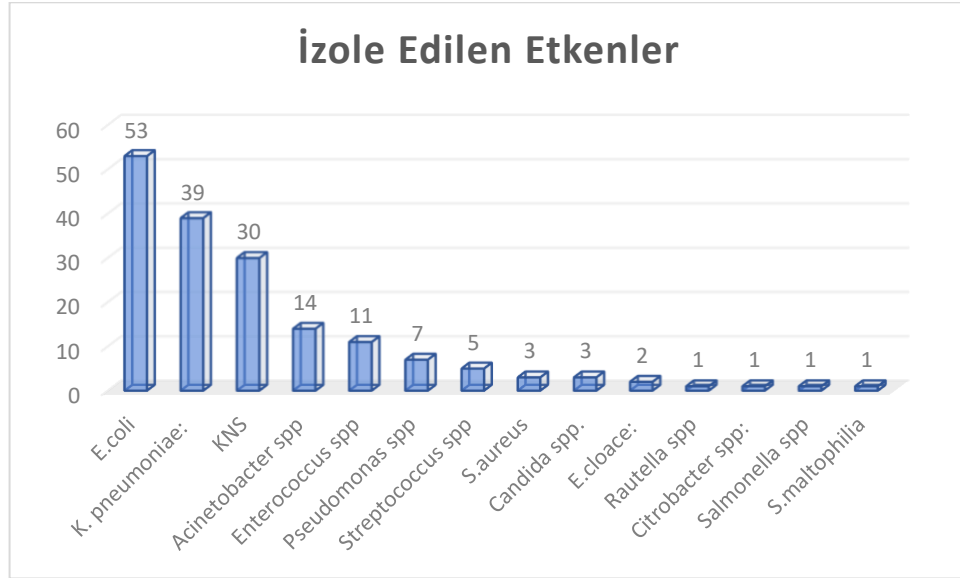
Şekil 4.5: Nötropeni Süresi ve Altta Yatan Hastalığa Göre Mortalite ilişkisi

4.2 ETKEN MİKROORGANİZMALAR

151 febril nötropeni atağının 131 (%86,7)'inde monomikrobiyal üreme saptandı. Bu vakalardan 37 (%28,2)'sinde GPB, 93 (%71,0)'ünde GNB ve 1 (%0,8)'inde maya saptandı.

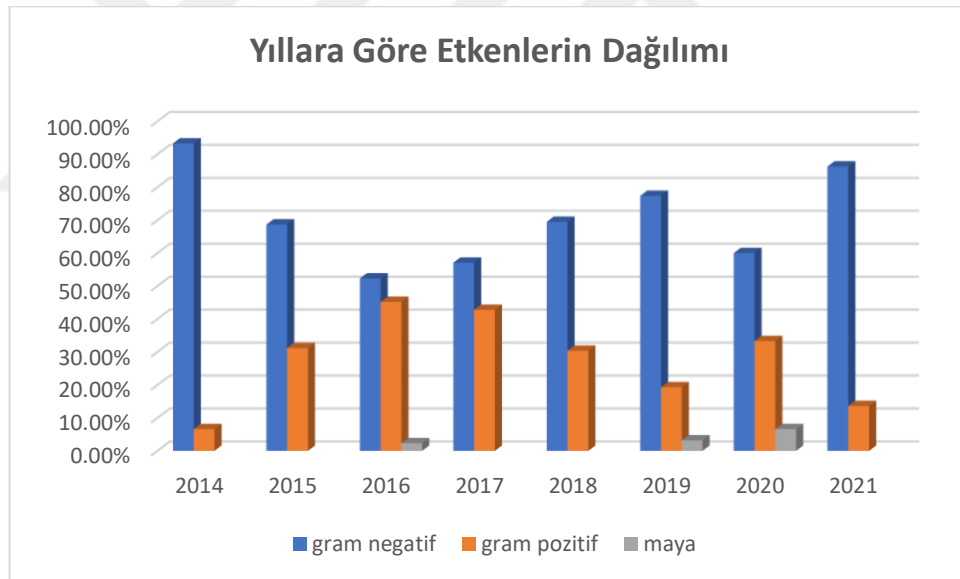
Vakaların 20 (%13,3)'sinde polimikrobiyal üreme saptandı. Polimikrobiyal üreme saptanan vakalardan 6 (%30)'sı GPB + GNB, 10 (%50)'ü GNB+GNB, 2 (%10)'si GPB+GPB, 2 (%10)'si ise GPB+maya şeklindeydi.

Primer bakteriyemide kan kültüründen izole edilen toplam 171 etkenin 119'u (%69,6) GNB, 49'u GPB (%28,7) ve 3'ü (%1,7) maya idi. Etkenlerin dağılımı; *E. coli*: 53 (%31,0), *K. pneumoniae*: 39 (%22,8), *Koagülaz negatif stafilokoklar*: 30 (%17,5), *Acinetobacter spp.*: 14 (%8,2), *Enterococcus spp.*: 11 (%6,4), *Pseudomonas spp.*: 7 (%4,1), *Streptococcus spp.*: 5 (%2,9), *S. aureus*: 3 (%1,8), *Candida spp.*: 3 (%1,8), *Enterobacter cloacae (E.cloacae)*: 2 (%1,1), *Salmonella spp.*: 1 (%0,6), *Rautella spp.*: 1 (%0,6), *Citrobacter spp.*: 1 (%0,6), *S.maltophilia*: 1 (%0,6) olarak saptandı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: Primer Bakteriyemide İzole Edilen Etkenler

Gram pozitif ve Gram negatif etkenlerin yıllar içerisindeki dağılımı ise Şekil 4.7’de gösterildi.



Şekil 4.7: Yıllara Göre Etkenlerin Dağılımı

GBP’lerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4.4’de, GNB’lerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.4: Gram Pozitif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

ANTİBİYOTİK	Direnç profili	Koagülaz negatif stafilokok [n:30, (%)]	<i>Enterococcus</i> spp. [n:11, (%)]	<i>S.aureus</i> [n:3,(%)]
Ampisilin	duyarlı	26 (%86,7)	4 (%36,4)	-
	dirençli	4 (%13,3)	7 (%63,6)	-
Sefoksitin	duyarlı	9 (%30)	-	2 (%66,7)
	dirençli	21 (%70)	-	1 (%33,3)
Amikasin	duyarlı	-	11 (%100)	-
	dirençli	-	0 (%0)	-
Gentamisin	duyarlı	20 (%66,7)	11 (%100)	2 (%66,7)
	dirençli	10 (%33,3)	0 (%0)	1 (%33,3)
Levofloksasin	duyarlı	12 (%40)	10 (%90,9)	3 (%100)
	dirençli	18 (%60)	1 (%9,1)	0 (%0)
Siprofloksasin	duyarlı	11 (%36,7)	2 (%18,2)	2 (%66,7)
	dirençli	19 (%63,3)	9 (%81,8)	1 (%33,3)
Klindamisin	duyarlı	14 (%46,7)	6 (%54,5)	3 (%100)
	dirençli	16 (%53,3)	5 (%45,5)	0 (%0)
Vakomisin	duyarlı	30 (%100)	8 (%72,7)	3 (%100)
	dirençli	0 (%0)	3 (%27,3)	0 (%0)
Teikoplanin	duyarlı	29 (%96,7)	9 (%81,8)	2 (%66,7)
	dirençli	1 (%3,3)	2 (%18,2)	1 (%33,3)
Linezolid	duyarlı	30 (%100)	11 (%100)	3 (%100)
	dirençli	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
TMP-SXT	duyarlı	15 (%50)	3 (%27,3)	2 (%66,7)
	dirençli	15 (%50)	8 (%72,7)	1 (%33,3)
Tetrasiklin	duyarlı	10 (%33,3)	-	2 (%66,7)
	dirençli	20 (%66,7)	-	1 (%33,3)

Tablo 4.5: Gram Negatif Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

ANTİBİYOTİK	Direnç profili	<i>K.pneumoniae</i> [n:39,(%)]	<i>E.coli</i> [n:53,(%)]	<i>Acinetobacter</i> <i>spp</i> [n:14,(%)]	<i>Pseudomonas</i> <i>spp</i> [n:7,(%)]	<i>E. cloace</i> [n:2,(%)]	Diğer [n:4,(%)]	Toplam [n:119(%)]
Ampisilin	duyarlı	-	11 (%20,8)	-	-	-	2 (%50)	-
	dirençli	-	42 (%79,2)	-	-	-	2 (%50)	-
Ampisilin/ Sülbaktam	duyarlı	-	50 (%94,4)	12 (%85,7)	-	-	4 (%100)	-
	dirençli	-	3 (%5,6)	2 (%14,3)	-	-	0 (%0)	-
Amoksisilin/ Klavulonat	duyarlı	16 (%41)	19 (%35,8)	-	-	1 (%50)	3 (%75)	-
	dirençli	23 (%59)	34 (%64,2)	-	-	1 (%50)	1 (%25)	-
Sefuroksim	duyarlı	16 (%41)	31 (%58,5)	-	-	2 (%100)	3 (%75)	-
	dirençli	23 (%59)	22 (%41,5)	-	-	0 (%0)	1 (%25)	-
Seftriakson	duyarlı	17 (%43,6)	36 (%68)	-	-	2 (%100)	4 (%100)	-
	dirençli	22 (%56,4)	17 (%32)	-	-	0 (%0)	0 (%0)	-
Seftazidim	duyarlı	18 (%46,1)	34 (%64,2)	3 (%21,4)	4 (%57,1)	2(%100)	4 (%100)	65 (%54,6)
	dirençli	21 (%53,9)	19 (%35,8)	11 (%78,6)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	54(%45,4)
Sefepim	duyarlı	18 (%46,1)	34 (%64,2)	9 (%64,3)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	71(%59,6)
	dirençli	21 (%53,9)	19 (%35,8)	5 (%35,7)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	48(%40,4)
Piperasilin/ tazobaktam	duyarlı	22 (%56,4)	39 (%73,6)	8 (%57,1)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	79(%66,4)
	dirençli	17 (%43,6)	14 (%26,4)	6 (%42,9)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	40(%33,6)
İmipenem	duyarlı	37 (%94,9)	53 (%100)	6 (%42,9)	5 (%71,4)	2 (%100)	4 (%100)	107(%90)

ANTİBİYOTİK	Direnç profili	<i>K.pneumoniae</i> [n:39,(%)]	<i>E.coli</i> [n:53,(%)]	<i>Acinetobacter spp</i> [n:14,(%)]	<i>Pseudomonas spp</i> [n:7,(%)]	<i>E. cloace</i> [n:2,(%)]	Diğer [n:4,(%)]	Toplam [n:119(%)
Meropenem	dirençli	2 (%5,1)	0 (%0)	8 (%57,1)	2 (%28,6)	0 (%0)	0 (%0)	12(%10)
	duyarlı	32 (%82)	52 (%98,1)	4 (%28,6)	6 (%85,7)	2 (%100)	4 (%100)	100(%84)
	dirençli	7 (%18)	1 (%1,9)	10 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)	19(%16)
Sİprofloksasin	duyarlı	27 (69,2)	28 (%52,8)	6 (%42,9)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	71(%59,6)
	dirençli	12 (%30,8)	25 (%47,2)	8 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	48(%40,4)
Levofloksasin	duyarlı	27 (%69,2)	52 (%98,1)	6 (%42,9)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	95(%79,8)
	dirençli	12 (%30,8)	1 (%1,9)	8 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	24(%20,2)
Kolistin	duyarlı	37 (%94,9)	53 (%100)	14 (%100)	7 (%100)	2 (%100)	4 (%100)	117(%98,3)
	dirençli	2 (%5,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2(%1,7)
Tigesiklin	duyarlı	33 (%84,6)	52 (%98,1)	12 (%85,7)	6 (%85,7)	1 (%50)	3 (%75)	107(%90)
	dirençli	6 (%15,4)	1(%1,9)	2 (%14,3)	1 (%14,3)	1 (%50)	1 (%25)	12(%19)
Amikasin	duyarlı	31(%79,5)	48(%90,6)	10(%71,4)	6 (%85,7)	2 (%100)	3 (%75)	100(%84)
	dirençli	8 (%20,5)	5(%9,4)	4(%28,6)	1 (%14,3)	0 (%0)	1 (%25)	19(%16)
Gentamisin	duyarlı	10 (%25,6)	32(%60,4)	7(%50)	6 (%85,7)	2 (%100)	3 (%75)	60(%50,4)
	dirençli	29 (%74,4)	21(%39,6)	7(%50)	1 (%14,3)	0 (%0)	1 (%25)	59(%49,6)
TMP/SXT	duyarlı	12 (%30,8)	11(%20,8)	6(%42,9)	-	1 (%50)	3 (%75)	-
	dirençli	27 (%69,2)	42(%79,2)	8(%57,1)	-	1 (%50)	1 (%25)	-

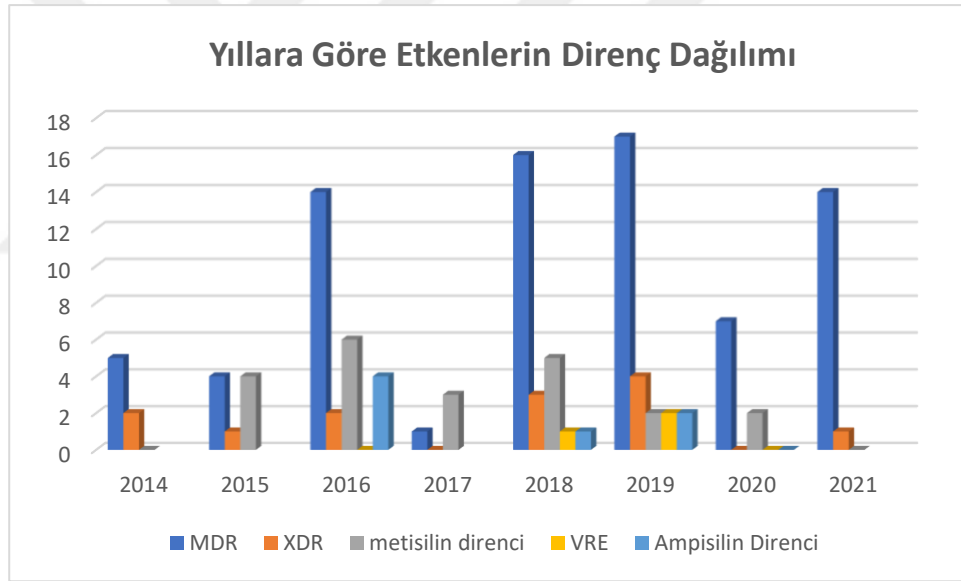
İzole edilen 119 (%69,5) GNB direnç durumu yönünden değerlendirildiğinde 78 (%65,5)'i MDR bakteri, 13 (%10,9)'ü XDR bakteri ve 1 (%0,84)'i ise PDR bakteri olarak saptandı.

S. aureus olarak tanımlanan 3 (%1,8) izolat ve koagülaz negatif stafilocok olarak tanımlanan 30 (%17,5) izolat metisilin direnci yönünden değerlendirildiğinde 22 (%66,6)'sinde metisilin direnci görüldü.

Enterococcus spp. olarak tanımlanan 11 (%6,4) izolat ise vankomisin ve ampisilin direnci yönünden ele alındı. İzolatların 3 (%27,2)'ünde vankomisin direnci, 7 (%63,6)'sinde ise ampisilin direnci saptandı.

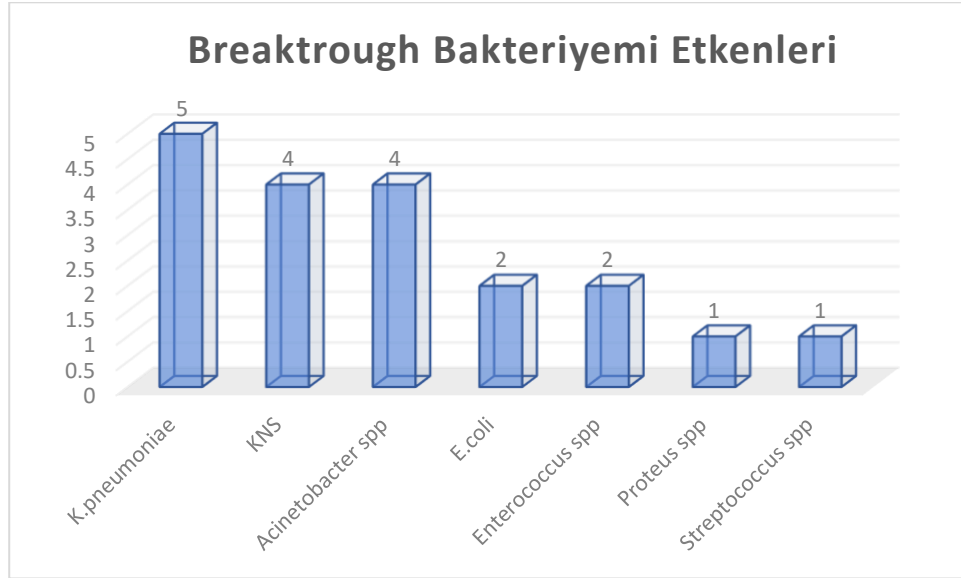
Streptococcus spp. olarak tanımlanan 5 (%2,9) izolatın 3 (%60)'ünde penisilin direnci, 2 (%40)'sinde seftriakson direnci, 1(%20)'inde ise levofloksasin direnci görüldü.

Etkenlerin yıllara göre direnç dağılımı Şekil 4.8'de gösterildi.



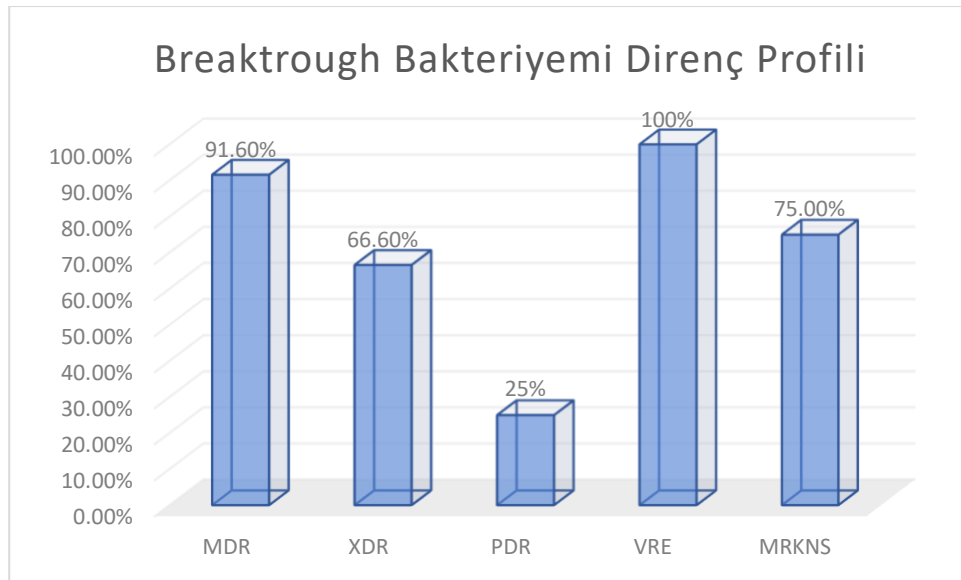
Şekil 4.8: Yıllara Göre Etkenlerin Direnç Dağılımı

Breakthrough bakteriyemi etkenlerinin (toplam 19 etken) dağılımı; *K. Pneumoniae* 5 (%26,2), Koagülaz negatif stafilocoklar 4 (%21,1), *Acinetobacter spp.* 4 (%21,1), *E.coli* 2 (%10,5), *Enterococcus spp.* 2 (%10,5), *Proteus spp.* 1 (%5,3), *Streptococcus spp.* 1 (%5,3) şeklinde idi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: Breakthrough Bakteriyemi Etkenleri

Breakthrough bakteriyemi etkenleri direnç dağılımı yönünden incelendiğinde ise 11 (%91,6)'ı MDR, 8 (%66,6)'ı XDR, 3 (%25)'ü PDR olarak saptandı. Koagülaz negatif stafilokokların 3 (%75)'ünde metisilin direnci saptanırken, *Enterococcus spp.*'nin 2 (%100)'sinde vankomisin ve ampisilin direnci saptandı (Şekil 4.10). *Streptococcus spp.*'de ise penisilin ve seftriakson direnci görülürken, levofloksasine duyarlı saptandı.



Şekil 4.10: Breakthrough Bakteriyemi Etkenlerinin Direnç Profili

4.3 MİKROORGANİZMA MORTALİTE İLİŞKİSİ

Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı ile mortalite ilişkisi incelendiğinde; Gram negatif etkenlerde; etkenin MDR olması durumunda vakaların 30 (%38,4)'unda, XDR olması durumunda vakaların 9 (%69,2)'unda mortalite gerçekleşti. İzole edilen etkenin MDR ya da XDR olmasının mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p=0,005$ - $p=0,001$). Bir (%2,12) vakada ise PDR bakteri izole edildi ve bu vakada mortalite gerçekleşti.

Gram pozitif etkenlerde; metisilin direnci olan 3 (%13,6) vakada ölüm gerçekleşti. Metisilin direnci ve mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,593$).

Enterococcus spp'de vankomisin direnci görülen 3 (%27,2) vakanın 3 (%100)'ünde mortalite gerçekleşti. Vankomisin direncinin mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p=0,027$). Ampisilin direnci görülen 7 (%63,6) vakadan ise 4 (%57,1)'ünde mortalite görüldü. Ampisilin direnci ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,338$).

Breakthrough bakteriyeminin direnç profili mortalite yönünden değerlendirildiğinde ise MDR patojene sahip olmayan 1(%100) vakada mortalite görülürken; MDR patojene sahip vakalardan 7 (%63,6)'sinde mortalite görüldü. Breakthrough bakteriyemi etkeninin MDR olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,667$). Breakthrough bakteriyemide XDR patojene sahip vakaların ise 6 (%75)'sında mortalite görülürken, XDR olmayan patojene sahip vakalardan 2 (%50)'sinde mortalite görüldü. Breakthrough bakteriyemi etkeninin XDR patojen olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,547$). Breakthrough bakteriyemide PDR patojene sahip vakalardan ise 2 (%66,6)'sinde mortalite izlenirken; PDR olmayan patojene sahip vakalardan 6 (%66,6)'sında mortalite izlendi. Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok'a sahip vakalardan 1 (%33,3)'inde mortalite görüldü. Metisilin direnci saptanmayan koagülaz negatif stafilokok'a sahip vakalardan 1(%100)'i ise sağ olarak izlendi. Vankomisin ve ampisilin dirençli *Enterococcus spp* izole edilen 1 (%50) vakada mortalite izlendi.

4.4 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Vakalar febril nötropeni anındaki biyokimyasal değerler ve diğer kan parametreleri yönünden de incelendi.

151 vakanın lökosit değeri incelendiğinde lökosit medyan değeri (IQR) 200 (100- 400) hücre/mm³ olarak görüldü. Nötrofil medyan değeri (IQR) 0 (0-40) hücre/mm³ saptandı. Trombosit medyan değeri (IQR) 18000 (8800-28000) hücre/mm³ olarak saptandı.

Akut faz reaktanları yönünden incelendiğinde ise CRP medyan değeri (IQR) 154 (76,45- 202,85) mg/L olarak saptandı. Prokalsitonin düzeyi medyan değeri (IQR) 3,155 (1,08-16,645) µg/L olarak saptandı.

Karaciğer fonksiyon testleri yönünden değerlendirildiğinde AST düzeyi medyan değeri (IQR) 16 (11-26,75) U/L, ALT düzeyi medyan değeri (IQR) 22 (15-41)U/ olarak saptandı. Böbrek fonksiyon testleri yönünden incelendiğinde ise kreatinin medyan değeri (IQR) 0,76 (0,63- 0,98) mg/dL olarak görüldü.

Biyokimyasal değerlerin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; Ölen 47 vakadaki lökosit medyan değeri (IQR) 100 (100-300) hücre/mm³ saptanırken, sağ kalan 104 vakadaki lökosit medyan değeri (IQR) 200 (100-400) hücre/mm³ olarak saptandı. Ölen vakaların lökosit değeri daha yüksek bulundu (p=0,036). Ölen 47 vakadaki nötrofil medyan değeri (IQR) 0 (0-60) hücre/mm³, sağ kalan 104 vakadaki nötrofil medyan değeri (IQR) 10 (0-30) hücre/mm³ olarak görüldü. Nötrofil sayısı ile mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,432). Ölen vakalardaki trombosit medyan değeri (IQR) 16000 (7000-28000) hücre/mm³, sağ kalan vakalardaki trombosit medyan değeri (IQR) 18200 (9075-26950) hücre/mm³ olarak görüldü. Trombosit sayısı ile mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,674).

Akut faz reaktanları yönünden incelendiğinde CRP düzeyleri ölen vakalarda medyan değeri (IQR) 166,45 (114,4- 230,25) mg/L saptanırken, sağ kalan vakalarda medyan değeri (IQR) 145,75 (71-194,45) mg/L olarak bulundu. Mortalite ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,144). Prokalsitonin düzeyleri ölen vakalarda medyan değeri (IQR) 105 (1,05-19,122) µg/L olarak saptanırken sağ kalan vakalarda medyan değeri (IQR) 3,155 (1,06-15,5) µg/L olarak bulundu. Prokalsitonin düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,851).

Karaciğer fonksiyon testleri yönünden değerlendirildiğinde ölen vakalarda AST medyan değeri (IQR) 20 (14-33) U/L, sağ kalan vakalarda AST medyan değeri (IQR) 15(10-21) U/L olarak bulundu. AST düzeyi ölen vakalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,012$). ALT düzeyi ise ölen vakalarda medyan değeri (IQR) 22 (14-39)U/L, sağ kalan vakalarda medyan değeri (IQR) 22 (15-42)U/L olarak bulundu. Mortalite yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,936$).

Böbrek fonksiyon testleri yönünden incelendiğinde ölen vakalarda kreatinin medyan değeri (IQR) 0,75 (0,57- 1,01) mg/dL, sağ kalan vakalarda kreatinin medyan değeri (IQR) 0,76 (0,64-0,95) mg/dL olarak saptandı. Kreatinin değeri ile mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,474$).



TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda Hematoloji Kliniği'nde yatan bakteriyemik seyirli febril nötropenik hastalarda büyük oranda (yaklaşık üçte ikisi) GNB'lerin etken olduğunu tespit ettik. GNB'lerin %66'sını MDR, %11'ini ise XDR bakteri olarak belirledik. *Staphylococcus spp.*'de metisilin direncini %67 (22/33) olarak tespit ettik. GNB'lerde tedavi de kullanılan antibiyotiklerden sefepime %40, seftazidime %45, piperasilin tazobaktama ise %34 oranında direnç tespit ettik. 151 vakanın üçte biri mortalite ile sonuçlandı. Bakteriyemik seyirli febril nötropenik hastalarda etkin tedavinin başlanmasındaki gecikme, breakthrough bakteriyemi varlığı, klinik enfeksiyon odağının pnömoni veya gastrointestinal sistem olması, ve nötropeni süresinin uzamasını mortalite riskini arttıran bağımsız değişkenler olarak tespit ettik. Başlanan empirik tedavinin etken mikroorganizmayı kapsamamasını ise mortalite riskini düşüren bağımsız değişken olarak tespit ettik.

Son yıllarda geliştirilen yeni kemoterapi protokolleri hematolojik maligniteli hastaların sağ kalımını artırmış olmakla birlikte neden olduğu uzamış immünsüpresyon, uzun süreli hastane bakımına ihtiyaç duyulması ve artan girişimsel işlemlere bağlı enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalitede artış görülmektedir. Hastalar yeterli inflamatuvar yanıtı veremediğinden enfeksiyonun bulguları silik olmakta bu da tanıyı zorlaştırmaktadır. Tek başına ateş altta yatan ciddi bir hastalığın göstergesi olabilir. Bundan dolayı febril nötropenin zamanında tanınması ve doğru yönetilmesi bu hastaların sağ kalımında önemli rol oynamaktadır. Başlangıçta risk grupları doğru tanımlanmalı ve antibiyotik tedavisi vakit kaybetmeksizin başlanmalıdır. Febril nötropenik hastalarda tüm müdahalelere rağmen mortalite %11-%38 arasında görülmektedir (100,101).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde febril nötropeni olan hastaların yaklaşık %10-30'unda bakteriyemi gözleendiği bildirilmektedir (9,21,38). Kemoterapiye bağı oral ve gastrointestinal sistemde mukozit gelişen ve cilt bariyeri ortadan kalkan hastalar bakteriyemi açısından artmış riske sahiptir. Benzer şekilde artmış girişimsel işlemler de mikroorganizmalara giriş kapısı oluşturmakta ve bakteriyemiye sebep olmaktadır. Hematolojik malignitenin gerek kendisinden kaynaklı gerekse uygulanan tedavilere bağı immün sistem yeterli yanıtı verememekte ve enfeksiyon kontrolü güçlkle sağlanabilmektedir. Bundan dolayı bakteriyemi gelişen vakalarda mortalite daha yüksek görölmektedir. Tumbarello ve arkadaşları hematolojik malignitesi olan ve bakteriyemik seyreden vakalarda yaptıkları çalışmada 30 günlük mortaliteyi %20,3 olarak bildirmişlerdir (102). Al-Tawfiq ve arkadaşları hematolojik maligniteli vakalarda gelişen febril nötropeni ataklarını inceledikleri çalışmada bakteriyemi yokken mortaliteyi %12,4 saptarlarken bakteriyemi varlığında mortaliteyi %24,4 olarak saptamışlardır (103) . Jacob ve arkadaşları hematolojik maligniteli vakalarda yapmış oldukları araştırmada kan kültürü negatif olan hastalarda mortaliteyi %8,5 olarak saptarken bakteriyemi olması halinde mortaliteyi %31,3 olarak bulmuşlardır (104) . Biz çalışmamızda mortaliteyi %31 olarak saptadık. Çalışmaya hematolojik malignitelisi olan ve bakteriyemik seyreden febril nötropeni olguları dahil edildiğinden mortalite oranımız diğr çalışmalarla benzer bulundu.

Hematolojik maligniteli hastalarda yetersiz immün yanıtın yanında hastane florasına bağı dirençli ve virölansı yüksek mikroorganizmalarla enfeksiyon sık olarak görölmektedir. Bu hastalarda hızlı tanıyla birlikte ilk doz antibiyotik tedavisinin gecikmesizin verilmesi hastanın sağ kalımında önem taşımaktadır. Hastanenin direnç profili ve hastanın dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon durumunun bilinmesi etkin tedavi verilmesine yol gösterici olmaktadır. Febril nötropeni tanısı konulduğı zaman ilk doz antibiyotik tedavisinin en geç 60 dk içinde uygulanması önerilmekle birlikte mümkün olan en erken sürede tedavisi verilmelidir. Rosa ve arkadaşları febril nötropenili hastalarda yapmış oldukları çalışmada ilk doz antibiyotik 30 dk içinde uygulanan vakalarda mortaliteyi %3 olarak bulurken, 30-60 dk içinde uygulanan vakalarda mortaliteyi %18,1 olarak belirtmişlerdir (70). Fletcher ve arkadaşları febril nötropenili çocuk hastalarda yapmış oldukları çalışmada antibiyotik tedavisini ilk 60 dk'da alan hastalarda tedaviyi 61-120 dk arası alanlara göre daha düşük

komplikasyon ve mortalite görüldüğünü saptamışlardır (105). Lynn ve arkadaşları da febril nütropenisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada ilk doz antibiyotığın geç verilmesinin bu hastalarda görülen ciddi komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (106). Çalışmamızda empirik tedavi etkeni kapsamadığı durumlarda tedavi değişimiyle etkin tedavi verilene kadar geçen sürenin uzun olması ile mortaliteyi ilişkili bulduk.

Çalışmamızda beklenildiği şekilde empirik tedavinin etkeni kapsadığı durumlarda mortaliteyi daha düşük bulduk. Trearichi ve arkadaşları da hematolojik malignitesi ve *P. aeruginosa* 'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada yetersiz empirik tedavinin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (107). Yine Trearichi ve arkadaşlarının hematolojik malignitesi ve kan dolaşımı yolu enfeksiyonu olan hastalarda yapmış oldukları bir başka çalışmada hastalara uygun antibiyotik verilmesi durumunda mortaliteyi %10,1 olarak saptarken, uygunsuz tedavi almaları halinde mortaliteyi %22,5 olarak göstermişlerdir (101). Ancak Zimmer ve arkadaşları hematolojik malignitesi ve kan dolaşımı yolu enfeksiyonu olan febril nütropenili hastalarda yapmış oldukları çalışmada empirik tedavinin etkeni kapsayıp kapsamaması ile kritik hastalık olarak tanımlanan (vazopressör desteği, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm) durumlar ile herhangi bir ilişki saptamamışlardır (108).

Hematolojik maligniteli hastalar tedavi sürecinde uzun süreli hastane yatışı gerekmesi, uygulanan tedavilerin komplikasyonları ve invaziv girişimler nedeniyle herhangi bir antibiyotik tedavisi ya da profilaksisi alsalar bile araya giren enfeksiyonlar yönünden her zaman risk altındadır. Febril nütropenide kan kültüründen polimikrobiyal kan kültür üremeleri tesbit edileceği gibi sonrasında breaktrough enfeksiyonlar da sıklıkla gelişmektedir. Tumbarello ve arkadaşları hematolojik maligniteli ve kan dolaşımı yolu enfeksiyonu olan hastalarda mortalite ile ilgili yapmış oldukları çalışmada nazokomiyal bakteriyemi gelişen hastalarda mortaliteyi daha yüksek bulmuşlardır. Etkenler incelendiğinde ise GPB'lere bağlı mortaliteyi %14,6 GNB'lere bağlı mortaliteyi %23 saptarlarken polimikrobiyal kan kültürü üremesi olan hastalarda mortaliteyi %37,5 olarak göstermişlerdir (102). Trearichi ve arkadaşları da hematolojik malignitesi ve kan dolaşımı yolu enfeksiyonu olan hastalarda yaptıkları çalışmada mortaliteyi %13,2 saptarken polimikrobiyal üreme olan hastalarda %14,4 olarak saptamışlardır (101).

Breakthrough bakteriyemiler antibiyotik tedavisi altında geliştiğinden tanınması zordur. Genellikle dirençli mikroorganizmalarla meydana gelir. Papadimitriou-Olivgeris ve arkadaşları nütropenik olmayan hastalardaki breakthrough bakteriyemi için risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmada immünsüpresif tedavi almayı breakthrough bakteriyemi için risk faktörü olarak tanımlamışlardır (109). Çalışmamızda breakthrough bakteriyemi gelişmesini mortalite ile ilişkili bulunduk. Benzer şekilde Tsai ve arkadaşları yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişen breakthrough bakteriyemileri değerlendirdiği çalışmada tüm bakteriyemilerin %7,6'sını breakthrough bakteriyemilerin oluşturduğunu ve enfeksiyona bağlı komplikasyonları primer bakteriyemide %10,2 olarak saptarlarken breakthrough bakteriyemide %23,2 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada primer bakteriyemilerde mortalite %6,4 olarak bulunurken breakthrough bakteriyemide %16,7 olarak bulunmuştur ve breakthrough bakteriyemi ile mortalite ilişkili saptanmıştır (110). Ancak Micozzi ve arkadaşları yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalardaki karbapenem dirençli *K.pneumoniae* bakteriyemileri ile ilgili yaptıkları çalışmada bakteriyemilerin %71'inin breakthrough enfeksiyon olarak meydana geldiğini ve %80'inde mortalite geliştiğini göstermişlerdir. Breakthrough bakteriyemi ile mortalite arasında ilişki saptamamışlardır (111).

Pnömoni toplumda ve hastane kökenli enfeksiyonlar arasında önemli bir yere sahiptir ve yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. İmmünsüpresif konakta fırsatçı patojenler ve invaziv fungal enfeksiyonlara bağlı pnömoniler de sık görülür. Hastalar nütropenik olduğundan tanı konulması zordur ve çoğunlukla hastane kaynaklı dirençli mikroorganizmalarla meydana geldiğinden tedavisi zordur. Tiflitis (nütropenik enterokolit) nütropenik hastalarda sitotoksik ajanların barsak mukozasında oluşturduğu hasar sonrasında aerop ve anaerop bakterilerce meydana gelen, ileoçekal bölge başta olmak üzere barsak duvarında meydana gelen inflamasyondur. Ateş, karın ağrısı ve ishal ile prezente olur. Morbiditesi ve mortalitesi yüksektir. Barsaktan translokasyonla meydana gelen bakteriyemiler de genellikle Gram negatif mikroorganizmalar etken olup virülansları ve mortaliteleri yüksektir. Ghosh ve arkadaşları hematolojik malignitesi olan febril nütropenili hastalarda yapmış oldukları çalışmada en sık enfeksiyon odağı olarak pnömoni ve gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonları bulmuşlar ve pnömonisi olan hastalarda mortaliteyi daha yüksek saptamışlardır (38). Kuderer ve arkadaşları febril nütropeni hastalarındaki

mortalite üzerine yaptıkları araştırmada pnömoniye mortalite için risk faktörü olarak tanımlamışlardır (21). Lynn ve arkadaşları febril nötropenik hastalarda yaptıkları çalışmada pnömoni ve enterokolit gelişmesini ciddi komplikasyonlarla ilişkili risk faktörü olarak göstermişlerdir (106). Benzer şekilde Çalık ve arkadaşları da febril nötropenisi olan hematolojik maligniteli hastalarda yapmış oldukları çalışmada pnömoni ve gastrointestinal sistemle ilişkili enfeksiyon gelişmesi durumunda mortaliteyi daha yüksek saptamışlardır (112). Gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyonlar ve pnömoni bizim çalışmamızda da mortaliteyi artıran faktörler arasında bulundu.

Nötrofiller bakteri ve mantar enfeksiyonlarının savunmasında rol aldığından nötrofil sayısının <500 hücre/ mm^3 olmasının ve nötropeni süresinin 7 günden uzun olmasının enfeksiyonlara yatkınlık oluşmasında önemli rol oynadığı bilinir (9). Ayrıca verilen kemoterapilere bağlı nötrofillerde fonksiyon bozukluğu da meydana gelmektedir. Bizim çalışmamızda nötropeni süresinin uzaması mortalite artışı ilişkili bulundu. Benzer şekilde Tumbarello ve arkadaşları hematolojik malignitesi ve bakteriyemisi olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada uzamış nötropenisi (>10 gün) olan hastalarda mortaliteyi daha yüksek saptamışlardır (102). Çalık ve arkadaşları da hematolojik malignitesi olan hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarını inceledikleri çalışmada uzamış nötropeniyi (7 gün) ve total nötrofil sayısı <100 hücre/ mm^3 olan hastalarda mortalitenin daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir (112). Jacob ve arkadaşları ise febril nötropenili hastalarda yaptıkları çalışmada (%54,5'i hematolojik maligniteli) hastaların %33,3'ünde uzamış nötropeni (>7 gün) olup mortalite ile ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir (104).

Çalışmamızda nötropeni derinliği ile mortalite arasında ilişki saptamadık. Benzer şekilde Al-Tawfiq ve arkadaşları febril nötropenisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada (%56,6 hematolojik malignite) nötrofil sayısı ile mortalite arasında ilişki bulmamışlardır (113). Ancak Ghosh ve arkadaşları hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda yapmış oldukları çalışmada total nötrofil sayısı <200 hücre/ mm^3 olan hastalarda mortaliteyi daha yüksek saptamışlardır (38). Mathur ve arkadaşları hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda yapmış oldukları çalışmada nötrofil sayısı 0-200 hücre/ mm^3 olan hastalarda mortaliteyi %46,1 saptarken, nötrofil sayısı 400-500 hücre/ mm^3 olan hastalarda mortaliteyi

%46,1 olarak bildirilmişlerdir ve nütropeni derinliği ile mortaliteyi ilişkili bulmuşlardır (47).

Febril nütropenik hastalarda ilk tanımlandığı yıllardan 1980'li yıllara kadar olan süreçte Gram negatif mikroorganizmalar sıklıkla izole edilirken 1980'li yıllardan 2000'li yıllara kadar olan dönemde Gram pozitif mikroorganizmaların oranında artış görülmektedir. Gram pozitif mikroorganizmaların izole edilmesinde artan kateter uygulamaları, kinolon ve trimetoprim sülfametoksazol profilaksileri, yaygın mukozite sebep olan kemoterapötik ajanların kullanımının artmasının rolü vardır. 2000'li yıllardan sonra ise yeniden Gram negatif mikroorganizmaların oranında artış bildiren çalışmalar mevcuttur (32,33,114) (Tablo 5.1). Bizim çalışmamız da 2014-2021 yılları arasını kapsamakta olup GNB'ler %70, GPB'ler %29 oranında izole edildi.

Tablo 5.1: Çalışmalardaki Gram Pozitif ve Gram Negatif Mikroorganizmaların Dağılımı

Yayınlar/Tarih	Gram pozitif bakteri (%)	Gram negatif bakteri (%)
Mathur ve ark /2002	%44	%46
İrfan ve ark/2006	%54	%41
Klastersky ve ark/2007	%57	%34
Kjellender ve ark/2008	%53	%47
Chang ve ark/2009	%46	%48
Chen ve ark/2009	%33	%60
Tumbarello ve ark/2009	%57	%38
Cattare ve ark/2010	%34	%57
Gudiol ve ark /2010	%41	%49
Gedik ve ark/2014	%26	%74
Mikulska ve ark/2014	%60	%40
Trecarichi ve ark/2014	%47	%53
Moghnieh ve ark/2015	%43	%57
Conn ve ark/2017	%20	%76
Al-Tawfiq ve ark./2018	%40	%50
Çalık ve ark/ 2018	%20	%80
Mert ve ark/2019	%24	%76
Zimmer ve ark/2022	%49	%47
Bizim Çalışmamız	%29	%70

Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı ile ilgili yapılan çalışmalarda yıllar içerisinde dirençli suşların arttığı görülmektedir. Kullanılan antibiyotik profilaksileri, gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımları direnci arttıran faktörlerin başında gelmektedir. Sağlık bakımı ile ilişkili olarak dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon da artmakta olup bu suşlarla bakteriyemi meydana gelmesi kolaylaşmaktadır. Empirik tedavi ile dirençli suşların kapsanamadığı durumlarda mortalite de artış görülmektedir. Akılcı antibiyotik kullanımı ve empirik tedavinin olası etkenleri kapsamına yönelik tedavi uygulanması arasındaki dengeyi iyi kurmak gerekir. Hastanelerin kendi epidemiyolojik verilerini belirli aralıklarla saptaması bu konuda yol gösterici olur. Trecharichi ve arkadaşları yapmış oldukları derlemede Dünya'nın çeşitli bölgelerinde yapılan (Türkiye, Malezya, Tayvan, Japonya, Hindistan, Çin, İsveç, İtalya) 10 adet çalışmayı analiz etmişler ve mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını göstermişlerdir (37). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu (Tablo 5.2).

Tablo 5.2: Duyarlılık Profilinin Diğer Çalışmalar ile Kıyaslanması (37)

Bakteri	Duyarlılık	İmipenem Mean (%)	Meropenem Mean (%)	Piperasilin tazobaktam Mean (%)	Sefepim Mean (%)	Seftazidim Mean (%)	Amikasin Mean (%)	Gentamisin Mean (%)	Flourokinolon Mean (%)
<i>E.coli</i> (Trecharichi ve arkadaşlarının derlemesi)		%98,2	%96,4	%82,8	%68,1	%46,7	%74,6	%64,1	%47,2
<i>E.coli</i> (Bizim çalışmamız)		%100	%98,1	%73,5	%64,1	%64,1	%90,5	%60,3	%52,8
<i>Klebsiella spp.</i> (Trecharichi ve arkadaşlarının derlemesi)		%98,7	%98,5	%71,8	%68,7	%54,7	%80,3	%58,7	%61,1
<i>Klebsiella spp</i> (Bizim çalışmamız)		%94,8	%82	%56,4	%%46,1	%46,1	%79,4	%25,6	%66,2
<i>Acinetobacter Spp.</i> (Trecharichi ve arkadaşlarının derlemesi)		%61,8	%48	%53,5	%42,6	%64,1	%54,6	-	%58,1
<i>Acinetobacter Spp</i> (Bizim çalışmamız)		%42,8	%28,5	%57,1	%64,2	%21,4	%71,4	-	%42,8
<i>Pseudomonas spp.</i> (Trecharichi ve arkadaşlarının derlemesi)		%71,4	%50,1	%78,3	%53,6	%62,3	%61,8	%78,3	%51,6
<i>Pseudomonas spp</i> (Bizim Çalışmamız)		%71,4	%85,7	%57,1	%57,1	%57,1	%85,7	%85,7	%57,1

Çalışmamızda tek değişkenli analizde MDR ve XDR patojenlerle bakteriyemi gelişmesi mortalite ile ilişkili bulundu. Gudiol ve arkadaşları hematolojik maligniteli nütropenik hastalardan kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda yapmış oldukları çalışmada aynı merkezde 1991-1996 yılları arasında (ilk dönem) izole edilen mikroorganizmalar ve duyarlılık profili ile, 2006-2010 yılları arasında (ikinci dönem) izole edilen mikroorganizmalar ve duyarlılık profilini kıyaslamışlar ve MDR suşların oranını ilk dönem %1 saptarlarken, ikinci dönemde %6 olarak bildirmişlerdir. 30 günlük mortalite ilk dönemde %19, ikinci dönemde %15 saptanmasına karşın, erken dönem mortalite (ilk 48 saat) (%2-%5], yoğun bakım ünitesine yatış (%3-%11) ve mekanik ventilasyon desteği (%2-%6) ikinci dönemde daha fazla görülmüştür (35).

Trecharichi ve arkadaşları hematolojik malignitesi olan *P. aeruginosa* bakteriyemisi olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada MDR suşlarla enfekte hastalarda mortaliteyi %40,1 saptarlarken, non-MDR suşlarla enfekte olanlarda %9,1 olarak saptamışlardır. Ancak MDR mikroorganizma ile enfekte olmak, empirik tedavi ve mortalite birlikte değerlendirildiğinde MDR mikroorganizmaya sahip olmanın mortaliteyi etkilemediği, yetersiz empirik tedavi ile mortalitenin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (107).

Moghnieh ve arkadaşları da Gram negatif bakteriyemisi olan febril nütropenik hastalarda yapmış oldukları çalışmada 4 günden uzun piperasilin tazobaktam veya meropenem kullanımını MDR mikroorganizma ile enfeksiyon için risk faktörü olarak tanımlanmışlar ve MDR patojen ile enfekte olmayı sepsis ve mortalite ile ilişkili bulmuşlardır (114).

Çalışmamız hastanemiz hematoloji kliniğinde yatan febril nütropenik hastalarda bakteriyemi etkenlerinin epidemiyolojik verilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Limitasyonu ise retrospektif çalışma olmasından dolayı hastaların bakteriyemi gününe ait vital bulgularına ulaşılamamasıdır.

5.2 SONUÇ

Çalışmamızda Hematoloji Kliniği'nde yatan hastalarda büyük oranda (yaklaşık üçte ikisi) GNB'lerin etken olduğunu tespit ettik. GNB'lerin %66'sının MDR, %11'inin ise XDR bakteri olduğunu belirledik. *Staphylococcus spp.*'de metisilin direncini %67 (22/33) olarak belirledik. Hastanemizde antibiyotik direnç oranlarının yüksek olduğunu tespit ettik. Vakaların üçte biri mortal seyirli idi. GNB'lerde sefepime %40, seftazidime

%45, piperasilin tazobaktama ise %34 oranında direnç tespit ettik. Bu durum merkezimiz için daha duyarlı olarak tespit ettiğimiz, karbapenemlerin empirik tedavide tercih edilmesinin daha doğru bir seçenek olduğunu gösterdi. Başlanan empirik antibiyotik tedavisinin etkeni kapsaması durumunda mortalitenin anlamlı oranda azaldığını tespit ettik. Empirik tedavi seçiminde hastane epidemiyolojik verilerini bilerek tedavi başlamak doğru ve etkin tedavi için çok önemlidir. Hastanedeki epidemiyolojik verilerin ve direnç profillerinin belirli aralıklarla taranarak takip edilmesi gerekir. Ancak empirik tedavi seçiminde dirençli olabilecek mikroorganizmaları göz önünde bulundururken akılcı antibiyotik kullanımından da uzaklaşmamak gerekmektedir.



Kaynaklar

1. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 16];40:240–5. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S240/437116
2. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer* [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2022 May 16];100(2):228–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.11882>
3. Ruiqiang Z, Yifen Z, Ziqi R, Wei H, Xiaoyun F. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021, interpretation and expectation. Vol. 33, *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021. 1159–1164 p.
4. O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in Patients with Hematological Cancer: Recent Developments I. MUCOSAL DAMAGE: A MAJOR RISK FACTOR FOR SEVERE COMPLICATIONS AFTER CYTOTOXIC THERAPY? [Internet]. Available from: http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2003/1/438/1713872/438_472a.pdf
5. Brown AE, Koll BS. The Changing Epidemiology of Infections at Cancer Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 1993;17:S322–8.
6. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(6–7):455–64.

7. Obermeyer Z, Samra JK, Mullainathan S. Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *BMJ* [Internet]. 2017;359:5468. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5468>
8. Blain H, Tuailon E, Gamon L, Pisoni A, Miot S, Picot MC, et al. (No Title). 2021; Available from: <https://jamanetwork.com/>
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256>
10. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 10;36(14):1443–53.
11. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich E. Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med*. 1996;64:328–40.
12. SILVER RT, BEAL GA, SCHNEIDERMAN MA, McCULLOUGH NB. The role of the mature neutrophil in bacterial infections in acute leukemia. *Blood*. 1957 Sep 1;12(9):814–21.
13. Ziepert M, Schmits R, Trümper L, Pfreundschuh M, Loeffler M. Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2008 Apr;19(4):752–62.
14. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia. [cited 2022 May 18]; Available from: www.TheOncologist.com
15. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Vol. 90, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 190–9.
16. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Salar A, Peris J, Grañ Ena A, et al. Prognostic Factors Influencing Mortality in Cancer

- Patients with Neutropenia and Bacteremia. Vol. 18, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Springer-Verlag; 1999.
17. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4302-11.
 18. Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. 2021;4(4):1-71.
 19. Voog E, Bienvenu J, Warzocha K, Moullet I, Dumontet C, Thieblemont C, et al. Factors That Predict Chemotherapy-Induced Myelosuppression in Lymphoma Patients: Role of the Tumor Necrosis Factor Ligand-Receptor System. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Jan 1;18(2):325-325.
 20. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic Patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):43-9.
 21. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients BACKGROUND. Hospitalization for febrile neutropenia (FN) in cancer patients is. 2006; Available from: www.interscience.wiley.com
 22. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Feb 10;33(5):465-71.
 23. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. for the Study Section on Infections of Multinational Association for Supportive Care in Cancer. Vol. 18, *J Clin Oncol*. 2000.
 24. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. Vol. 78, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2011. p. 185-94.

25. The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient Report of a Consensus Panel [Internet]. 1990. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>
26. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol*. 2009 Jul;46(3):259–68.
27. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens [Internet]. *Susceptibility Profiles in Bacteremia • CID*. 2004. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/39/Supplement_1/S25/400603
28. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas Bacteremia Retrospective Analysis of 410 Episodes [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
29. Holland T, Fowler VG, Iii SAS. Invasive Gram-Positive Bacterial Infection in Cancer Patients. 2014; Available from: https://academic.oup.com/cid/article/59/suppl_5/S331/281059
30. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States [Internet]. Vol. 36, *BSI in Patients with Malignancies • CID*. 2003. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/36/9/1103/311433>
31. Zinner SH. Changing Epidemiology of Infections in Patients with Neutropenia and Cancer: Emphasis on Gram-Positive and Resistant Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 1999 Sep;29(3):490–4.
32. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection*. 2014;68(4):321–31.
33. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: A systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Vol. 32, *European*

- Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013. p. 841–50.
34. Carratalfi J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, Corbella X, Linares J, Gudiol F. Bacteremia Due to Viridans Streptococci That Are Highly Resistant to Penicillin: Increase Among Neutropenic Patients with Cancer Downloaded from [Internet]. 1995. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>
 35. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):474–9.
 36. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, Bloodstream Infection, and Mortality Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007 May;13(5):615–21.
 37. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: Current epidemiology and clinical impact. Vol. 27, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2014. p. 200–10.
 38. Ghosh I, Raina V, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, Thulkar S, et al. Profile of infections and outcome in high-risk febrile neutropenia: Experience from a tertiary care cancer center in India. *Medical Oncology*. 2012 Jun;29(2):1354–60.
 39. Saghir S, Faiz M, Saleem M, Younus A, Aziz H. Characterization and anti - Microbial susceptibility of gram - Negative bacteria isolated from bloodstream infections of cancer patients on chemotherapy in Pakistan. *Indian J Med Microbiol*. 2009 Oct 1;27(4):341–7.
 40. Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, Hernández Navarrete MJ, et al. Surveillance and outbreak reports A Asensio (aasensio [Internet]. Vol. 16, *Euro Surveill*. 1999. Available from: www.eurosurveillance.org/pii=19983. Availableonline:<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19983>

41. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Nonhospitalized Patients. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar;42(3):1089–94.
42. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the Risk for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitalized Patients¹. *Emerg Infect Dis*. 2003 Nov;9(11):1415–22.
43. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Patients With Cancer. 2014;
44. En CYCH, Tsay W, Ie N HFT, Ha N G 1 A N D SCC, Ue H S. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268809991208>
45. Ansari SR, Hanna H, Hachem R, Jiang Y, Rolston K, Raad I. Risk Factors for Infections With Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in Patients With Cancer. Available from: www.interscience.wiley.com
46. Safdar A, Rolston K v. *Stenotrophomonas maltophilia*: Changing Spectrum of a Serious Bacterial Pathogen in Patients with Cancer. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/45/12/1602/303963>
47. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, Kapil A, Dhawan B. A Study of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients at a Tertiary-Care Hospital with Special Reference to Anaerobes. *Medical Oncology*. 2002;19(4):267–72.
48. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. Vol. 20, *Clinical Microbiology Reviews*. 2007. p. 133–63.
49. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(7):1993–8.

50. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Oct 8;373(15):1445–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1315399>
51. Bow EJ, Meddings JB. Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2006;20(12):2087–92.
52. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612–8.
53. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39(4):665–70.
54. Cornely O, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Uzun O, Kibbler C, et al. Epidemiology and Outcome of Fungemia in a Cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031) Donnelly on behalf of the EORTC Infectious Diseases Group 1 Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases. 2015.
55. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov A v., et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: A 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 2005 Dec 1;43(12):5848–59.
56. Maus M v., Lionakis MS. Infections associated with the new “nibs and mabs” and cellular therapies. Vol. 33, *Current opinion in infectious diseases*. NLM (Medline); 2020. p. 281–9.
57. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 22;378(12):1107–20.

58. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G, et al. Brief Report LYMPHOID NEOPLASIA Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib on behalf on the French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL group [Internet]. 2018. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/17/1955/1405910/blood818286.pdf>
59. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients [Internet]. Vol. 909, Clinical Infectious Diseases. 2002. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/7/909/316117>
60. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, Angelopoulos CM, Diane PA, Griffin E, et al. Acyclovir Prophylaxis Against Herpes Simplex Virus Infection in Patients with Leukemia A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study 773 Downloaded From: <https://annals.org/> by a Nagoya U Med User on 08/01/2018 [Internet]. Vol. 99, Annals of Internal Medicine. 1983. Available from: <https://annals.org/>
61. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/30/4/696/422084>
62. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002 Jan 1;49(suppl_1):11–9.
63. Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T, Lagrou K, van Eldere J. Advances in the serological diagnosis of invasive Aspergillus infections in patients with haematological disorders.
64. Leeflang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
65. Einsele H, Loeffler J. REVIEW Contribution of new diagnostic approaches to antifungal treatment plans in high-risk haematology patients.
66. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the

- diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jun;47(6):846–54.
67. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998 Jun 1;41(suppl 4):51–5.
68. Hsu TF, Huang HH, Yen DHT, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *American Journal of Emergency Medicine*. 2004;22(4):276–9.
69. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36:3043–54. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO>.
70. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3799–803.
71. Vossen MG, Milacek C, Thalhammer F. Empirical antimicrobial treatment in haemato-/oncological patients with neutropenic sepsis. Vol. 3, *ESMO Open*. BMJ Publishing Group; 2018.
72. Laporte-Amargos J, Gudiol C, Arnan M, Puerta-Alcalde P, Carmona-Torre F, Huguet M, et al. Efficacy of extended infusion of β -lactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in haematologic patients: Protocol for a randomised, multicentre, open-label, superiority clinical trial (BEATLE). *Trials*. 2020 May 18;21(1).
73. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, Bethe U, Schwonzen M, Reichert D, et al. Once-Daily Oral Levofloxacin Monotherapy versus Piperacillin/Tazobactam Three Times a Day: A Randomized Controlled Multicenter Trial in Patients with Febrile Neutropenia. *Int J Hematol*. 2004 Jan 1;79(1):74–8.
74. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010 May;21(SUPPL. 5).

75. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2019 Jan 1;15(1):19–24.
76. Couliond D, van der Auwera P, Viot M, Lasset C, Roussel-Delvallez M, Klastersky J, et al. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer)*. Vol. 1, Support Care Cancer. 1993.
77. Raad II, Escalante C, Hachero RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: A prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):1039–47.
78. Kim PW, Wu Y te, Cooper C, Rochester G, Valappil T, Wang Y, et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Aug 15;51(4):381–9.
79. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem Versus Ceftazidime in the Treatment of Cancer Patients With Febrile Neutropenia: A Randomized, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Nov 1;18(21):3690–8.
80. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, Bock R de, del Favero A, et al. Monotherapy with Meropenem versus Combination Therapy with Ceftazidime plus Amikacin as Empiric Therapy for Fever in Granulocytopenic Patients with Cancer. Vol. 40, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*. 1996.
81. Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, Warren' R, Newtamf AC, Blnf AJ, et al. A comparative study of imipenem versus piperadllin pins gentamidn in the initial management of febrile neotropenic patients with haematological malignancies [Internet]. Vol. 30, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/>
82. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A Randomized Trial Comparing Ceftazidime Alone with Combination Antibiotic Therapy in Cancer Patients with Fever and Neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 1986 Aug 28;315(9):552–8.

83. Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism: Systematic review of randomised trials. Vol. 37, International Journal of Antimicrobial Agents. Elsevier B.V.; 2011. p. 491–503.
84. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
85. Heffernan AJ, Sime FB, Sun J, Lipman J, Kumar A, Andrews K, et al. β -lactam antibiotic versus combined β -lactam antibiotics and single daily dosing regimens of aminoglycosides for treating serious infections: A meta-analysis. Vol. 55, International Journal of Antimicrobial Agents. Elsevier B.V.; 2020.
86. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a β -lactam for the treatment of febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc. 2005;80(9):1146–56.
87. Jiao Y, Moya B, Chen MJ, Zavascki AP, Tsai H, Tao X, et al. Comparable Efficacy and Better Safety of Double -Lactam Combination Therapy versus -Lactam plus Aminoglycoside in Gram-Negative Bacteria in Randomized, Controlled Trials. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(7).
88. Silverman JA, Mortin LI, G VanPraagh AD, Li T, Alder J, Ave H. Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. J Infect Dis [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 7];191:2149–52. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/191/12/2149/842668>
89. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica. 2013 Dec 1;98(12):1836–47.

90. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 May 10;32(14):1463–71.
91. Kayaaslan B, Üniversitesi YB, Fakültesi T, Hastalıkları İ, Mikrobiyoloji K, Dalı A, et al. Febril Nötropenik Hasta Takibinde Kılavuzlar: IDSA ve ECIL Karşılaştırması The Guidelines for Febril Neutropenic Patients: The Comparison of Guidelines of IDSA and ECIL.
92. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Dec 1;4(12):e573–83.
93. le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, Ianotto JC, Nicol C, le Calloch R, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis*. 2018 Jul 3;50(7):539–49.
94. van de Wyngaert Z, Berthon C, Debarri H, Bories C, Bonnet S, Nudel M, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy in adult neutropenic haematology patients: A prospective cohort. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Jun 1;53(6):781–8.
95. Pattengale PK, Schneider BK, Parker JW. Surface immunoglobulin on leukemic, leukomoid, and normal granulocytes [Internet]. Vol. 72, *J Natl Cancer Inst*. Immunoglobulins; 1976. Available from: <http://ajcp.oxfordjournals.org/>
96. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Prevention and Early Treatment of Invasive Fungal Infection in Patients with Cancer and Neutropenia and in Stem Cell Transplant Recipients in the Era of Newer Broad-Spectrum Antifungal Agents and Diagnostic Adjuncts [Internet]. Vol. 44, *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>

97. Klastersky J. Antifungal Therapy in Patients with Fever and Neutropenia-More Rational and Less Empirical? [Internet]. Available from: www.nejm.org
98. Powers JH. Empirical Antifungal Therapy in Febrile Neutropenic Patients: Caution about Composite End Points and the Perils of *P* Values. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Dec;39(11):1738–9.
99. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:268–81.
100. Conn JR, Catchpoole EM, Runnegar N, Mapp SJ, Markey KA. Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection. *PLoS One*. 2017 May 1;12(5).
101. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: An Italian multicentre prospective survey. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Apr 1;21(4):337–43.
102. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2009;64(3):320–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.02.008>
103. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health*. 2019 May 1;12(3):364–6.
104. Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, Suresh TM, Lokanatha D, Sinha M, et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian J Cancer* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Aug 4];51(4):464–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842163/>

105. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Aug;60(8):1299–306.
106. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol*. 2013;31(4):189–96.
107. Trecarichi EM, Tumbarello M, Caira M, Candoni A, Cattaneo C, Pastore D, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with hematologic malignancies. Vol. 96, *Haematologica*. 2011.
108. Zimmer AJ, Stohs E, Meza J, Arnold C, Baddley JW, Chandrasekar P, et al. Bloodstream Infections in Hematologic Malignancy Patients With Fever and Neutropenia: Are Empirical Antibiotic Therapies in the United States Still Effective? *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2022 Aug 4];9(7). Available from: [/pmc/articles/PMC9277632/](https://pmc/articles/PMC9277632/)
109. Papadimitriou-Olivgeris M, Kolonitsiou F, Solomou A, Karamouzou V, Anastassiou ED, Christofidou M, et al. Breakthrough bloodstream infections in critically ill non-neutropenic patients: higher incidence and better survival than non-breakthrough infections. *J Med Microbiol*. 2019;68(10):1544–51.
110. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Breakthrough bacteremia in the neonatal intensive care unit: Incidence, risk factors, and attributable mortality. *Am J Infect Control*. 2015;43(1):20–5.
111. Micozzi A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Ballarò D, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: Factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 10;17(1).
112. Çalık Ş, Arı A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in

- febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Saudi Med J. 2018 Sep 1;39(9):878–85.
113. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. J Infect Public Health. 2019 May 1;12(3):364–6.
114. Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A, Jisr T, Abdallah DI, Ziade F, et al. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation w. Front Cell Infect Microbiol. 2015;5(FEB):1–9.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.01.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropenik ataklarda kan kültür üremelerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yasemin Çağ- Dr. Naciye Betül Baysal-Uzm Dr. Özlem Aydın-Prof. Dr. Haluk Vahaboğlu- Dr. Öğretim Üyesi Erman Öztürk			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐			
		FAZ 2 ☐			
		FAZ 3 ☐			
	FAZ 4 ☐				
	Gözlemsel ilaç çalışması ☐				
	Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐				
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐				
	İlaç dışı klinik araştırma ☐				
	Retrospektif ☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	ILAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0013	Tarih: 26.01.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI: _____ Tarih: 26.01.2022
KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropenik ataklarda kan kültür üremelerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bôr	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi