

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2015 -2020 YILLARI ARASINDA KTÜ TIP FAKÜLTESİ
HEMATOLOJİ SERVİSİNDE HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON
ETKENLERİNİN, ANTİMİKROBİYAL TEDAVİLERİN VE
TEDAVİ YANITLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Hazırlayan: Dr. Uğur YILDIRIMKAYA

TRABZON 2023

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2015 -2020 YILLARI ARASINDA KTÜ TIP FAKÜLTESİ
HEMATOLOJİ SERVİSİNDE HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON
ETKENLERİNİN, ANTİMİKROBİYAL TEDAVİLERİN VE
TEDAVİ YANITLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Hazırlayan: Dr. Uğur YILDIRIMKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlen BALTA

Trabzon-2023

ÖNSÖZ

Gerek İç Hastalıkları öğrenimimde gerekse tez danışmanım olarak değerli katkıları, önerileri ve yönlendirmeleri için değerli hocam sayın Prof. Dr. Özlen BALTA'ya

Uzmanlık eğitimimin büyük kısmında ve tez aşamasında değerli katkıları, önerileri ve yönlendirmeleri için değerli hocam Doç. Dr. Serdar Durak'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren, yanımda olan değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, bugünlere gelmemde çok büyük role sahip olan annem, babam ve kardeşlerime,

Her anımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da beni hep destekleyen, sevgili eşim Berçin YILDIRIMKAYA, kızım Ece YILDIRIMKAYA ve oğlum Mert YILDIRIMKAYA'ya

En içten sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Uğur YILDIRIMKAYA

Trabzon, 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda akademik ve etik kurallara bağlı kalarak gerçekleştirdiğimi, etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Uğur YILDIRIMKAYA

Trabzon, 2023

ÖZET

2015 -2020 Yılları Arasında KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Servisinde Hematolojik Maligniteli Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkenlerinin, Antimikrobiyal Tedavilerin ve Tedavi Yanıtlarının Retrospektif İncelenmesi

Genel Bilgiler: Hematolojik malignitelerde febril nötropeni tıbbi acil bir durumdur. Ateş çoğu zaman ilk ve tek belirtidir. Morbidite ve mortalitenin önüne geçmek için en geç 1 saat içerisinde kurumlarda belirlenen protokole uygun olarak ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır.

Amaç: Bu çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni atakları incelenerek ateş nedenlerini araştırmak, etken mikroorganizmaları tespit etmek, bunların antimikrobiyal tedavilere cevaplarını değerlendirmek, tedavi modifikasyonlarını incelemek ve tüm bunların morbidite ve mortaliteye etkisini kıyaslayarak lokal uygulamaları geliştirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yaptığımız çalışmaya 2015-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji servisinde yatarak tedavi gören hematolojik malignite tanısı olan, febril nötropeni tanılı hastalar değerlendirildi. 197 hasta ve 541 febril nötropeni atağı incelendi. Hastaların demografik özellikleri, primer tanıları, nötropeni süreleri, başlanan ampirik antibiyotikleri, antibiyotik tedavi modifikasyonları, G-CSF alma durumları, etken üreme yerleri ve üreyen etkenlerin ne olduğu, ateş nedenleri (mikrobiyolojik dökümante edilmiş ateş, klinik dökümante edilmiş ateş, nedeni bilinmeyen ateş), hastaların komorbiditeleri ve taburculuk son durumları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 197 hastada 541 FEN atağı incelendi. 41 (%7.57) hastada mortalite gelişti. Mortalite açısından MDE (mikrobiyolojik dökümante enfeksiyon) ve NBA (nedeni bilinmeyen ateş) ile KDE (klinik dökümante enfeksiyon) ve NBA arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.007$). Ortalama MASCC skoru 21.14 ± 2.34 idi. MASCC skoru 21'in altında olan 74 (%13.7) atak varken, 21 ve üstünde olan 467 atak (%86.3) mevcuttu. Atakların 146'sında (%27) kanda üreme

saptanırken, 395’inde (%73) üreme saptanmadı. Kanda üreme saptanan atakların 103’ünde (%70.5) Gram (-), 43’ünde (%29.5) Gram (+) bakteri üremesi olmuştu. Mortalite açısından fark istatistiksel açıdan anlamsızdı. Kanda üreme saptanan ataklarda en sık Gram (-) etkenler *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, en sık Gram (+) etkenler *Streptococcus mitis* ve *Enterococcus faecium* idi. 72 adet multi-drug rezistan üreme mevcuttu. En sık MDRO (multidrug-rezistan organizma) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas Aeruginosa* idi. En sık ateş nedenleri; 118 (%32.2) bakteriyemi, 67 (%18.3) pnömoni şeklindeydi. 174 atakta ateş nedeni tespit edilemedi. 541 febril nötropenik atağın 290’ında 3 basamakta olmak üzere tedavi modifikasyonu yapılmıştı. Antibiyotik tedavi modifikasyonu gerekliliği ve mortalite ilişkisine bakıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.001$).

Sonuç: Klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyon, protokol dışı ampirik antibiyotik başlanma ihtiyacı olan hastalık, tedavi modifikasyonu ihtiyacı olması, uzamış yatış süresi olan hastalar, nötropeni süresi >7 gün olması, uzamış ateşli gün sayısı, MASCC skoru <21 olması, katater mevcudiyeti, bakteriyemi gelişmesi, ABY gelişmesi, CRP ve prokalsitonin yüksekliği gelişen ataklarda prognoz daha kötü seyretmektedir ve mortalite ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, hematolojik malignite, ampirik antibiyoterapi

ABSTRACT

Retrospective Investigation of Infection Factors, Antimicrobial Treatments, and Treatment Responses in Febrile Neutropenic Patients with Hematological Malignancies in the Hematology Service of KTU Faculty of Medicine between 2015 -2020

Introduction: Febrile neutropenia in hematological malignancies is a medical emergency. Fever is often the first and only symptom. In order to prevent morbidity and mortality, empirical antibiotic therapy should be given within 1 hour in accordance with the protocol determined in the institutions.

Aim: In this study, its aimed to investigate the causes of fever, to detect the causative microorganisms, to evaluate their response to antimicrobial treatments, examining treatment modifications and to improve local applications by comparing the effects of all these on morbidity and mortality.

Materials and Methods: Patients with hematological malignancy and febrile neutropenia who were hospitalized in the Hematology Service of the Department of Internal Medicine of Karadeniz Technical University between 2015 and 2020 were evaluated. 197 patients and 541 attack of febrile neutropenia were analyzed. Demographic characteristics of patients, primary diagnosis, duration of neutropenia, empirical antibiotics initiation, antibiotic therapy modifications, G-CSF intake status, culture positive sites, positive causative factors, causes of fever (microbiologically documented fever, clinically documented fever, unexplained neutropenic fever), comorbidities and final discharge status were reviewed retrospectively.

Results: 541 FEN attacks in 197 patients were analyzed. Mortality developed in 41 (7.57%) patients. There was a significant difference in mortality between MDE (microbiologically documented infection) and UNF (unexplained neutropenic fever), and between CDE (clinically documented infection) and UNF ($p<0.001$, $p=0.007$, respectively). The mean MASCC score was 21.14 ± 2.34 . While there were 74 (13.7%) attacks with a MASCC score below 21, there were 467 attacks (86.3%) with a MASCC score of 21 and above. Culture positivity was detected in the blood in 146 (27%) and negative culture results were detected in 395 (73%) of the attacks. Gram

(-) bacteria were encountered in 103 (70.5%), and Gram (+) bacteria were observed in 43 (29.5%) of the episodes in blood culture analysis. In terms of mortality, the difference was statistically insignificant. The most common Gram (-) agents were *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, and the most common Gram (+) agents were *Streptococcus mitis* and *Enterococcus faecium* in blood culture positive attacks. There were 72 multi-drug resistant bacteria growths. The most common MDRO (multidrug-resistant organism) were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas Aeruginosa*. The most common causes of fever were 118 (32.2%) bacteremia and 67 (18.3%) pneumonia. The cause of fever could not be determined in 174 attacks. In 290 of 541 febrile neutropenic attacks, treatment modifications were made in 3 steps. When the relationship between the necessity of antibiotic treatment modification and mortality was examined, the difference was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: The prognosis and higher mortality were related to the clinically or microbiologically documented infection, disease requiring empirical antibiotics other than regular protocol, need for treatment modification, patients with prolonged hospital admission, more than 7 days of neutropenia duration, number of days with fever, MASCC score below 21, the presence of a catheter, development of bacteremia, ARF (acute renal failure) development, high CRP and procalcitonin in the attack.

Keywords: Febrile neutropenia, hematological malignancy, empirical antibiotic therapy

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numarası

ÖNSÖZ	
BEYAN	
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Hematolojik maligniteler	2
2.1.1 Akut myeloid lösemi.....	2
2.1.2 Akut lenfoblastik lösemi.....	3
2.1.3 Hodgkin lenfoma	4
2.1.4 Non-Hodgkin lenfoma	5
2.1.5 Multipl myelom.....	5
2.1.6 Miyelodisplastik sendrom.....	6
2.2 Febril nötropeni.....	7
2.2.1 Febril nötropenide nötropeni	7
2.2.2 Febril nötropenide ateş	7
2.2.3 Febril nötropenide nötropenik ateş sendromları.....	8
2.2.4 Febril nötropenide risk değerlendirmesi.....	9

2.2.5 Febril nötropenide patogenez.....	12
2.2.6 Febril nötropenide izole edilen mikrobiyolojik etkenler.....	12
2.2.7 Febril nötropenide ilk değerlendirme.....	15
2.2.8 Febril nötropeni labaratuvar özellikler.....	15
2.2.9 Febril nötropenide tedavi.....	17
2.2.10 Febril nötropenide antibiyotik profilaksisi.....	27
2.2.11 Febril nötropenide hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı.....	28
2.2.12 Febril nötropenide çevresel önlemler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta seçimi.....	30
3.2. Çalışma protokolü.....	30
3.3. Verilerin toplanması ve kaydedilmesi	30
3.4. Hastaların klinik ve labratuvar bulgularının değerlendirilmesi	31
3.5. İstatistiksel Metot.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

PET: Pozitron emisyon tomografi

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut myeloid lösemi

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-reaktif protein

G-CSF: Granülosit - koloni uyarıcı faktör

E.COLİ: Escherichia Coli

ESBL: Extended spektrum beta laktamaz

FEN: Febril nötropeni

GIS: Gastrointestinal sistem

HL: Hodgkin lenfoma

IDSÄ: Infectious Diseases Society of America

IV: İntravenöz

KLL: Kronik lenfositik lösemi

KML: Kronik myeloid lösemi

KNS: Koagölaz - negatif Stafilokok

KPC: Klebsiella Pneumoniae karbapenemazı

MASCC: Multinational association for supportive care in cancer

MDS: Myelodisplastik sendrom

MNS: Mutlak n6trophil sayısı

MRKNS: Metisilin diren7li koag6laz - negatif Stafilokok

MRSA: Metisilin rezistans Staphylococcus Aureus

MSKNS: Metisilin duyarlı koag6laz - negatif Stafilokok

MSSA: Metisilin duyarlı Staphylococcus Aureus

MM: Multipl Myelom

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

NK: Natural kiler

PCT: Prokalcitonin

PCR: Polimeraz zincir reaksiyon

SSS: Santral sinir sistemi

VRE: Vankomisin diren7li Enterokok

WHO: World Health Organization

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzunda göre yüksek risk kriterleri	11
Tablo 2: Febril nötropeni ataklarında en sık görülen etkenler.....	14
Tablo 3: Gram (+) bakterilere yönelik antibiyotik başlama endikasyonları.....	19
Tablo 4: MASCC skoru.....	32
Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri.....	34
Tablo 6: Febril nötropenik atakların primer tanıların ve aldıkları kemoterapi türlerinin enfeksiyon kategorilerine göre kıyaslanması.....	35
Tablo 7: Febril nötropenik atakların fizik muayene bulguları.....	35
Tablo 8: Başlanan ampirik antibiyoterapi oranları.....	36
Tablo 9: Kan kültürü dışındaki üreme yerleri ve üreyen etkenlerin ana grupları.....	37
Tablo 10: Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	39
Tablo 11: Kan kültüründe izole edilen etkenlerin Gram boyama ayrımına göre tablosu.....	41
Tablo 12: Kan kültüründe üreme saptanan ve saptanmayan atakların klinik özellikleri.....	42
Tablo 13: Spesifik ateş nedenleri.....	43
Tablo 14: Tedavi modifikasyonları ve nedenleri.....	45
Tablo 15: Gram pozitif tedavi başlama endikasyonları.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1: Ateşin ve nötropeninin birinci basamak yönetimi 21

Şekil 2.a. Düşük riskli hastada ampirik antibiyotik tedavisinden
sonra yeniden değerlendirme 24

Şekil 2.b. Yüksek riskli hastada ampirik antibiyotik tedavisinden
sonra yeniden değerlendirme 25

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hematolojik malignitelerin tedavisinde sitotoksik ajanların gelişmesiyle sağkalım oranları artmış, ölüm oranları azalmıştır ancak bu olumlu etkiyle aynı paralellikte yan etki ve komplikasyonlarda da artış gözlenmektedir. Özellikle miyelosupresyon ve sekonder immun yetmezlik sonucunda infeksiyonlar ve febril nötropeni önemli komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (1,2).

Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni önemli mortalite ve morbidite nedenidir (2). Febril nötropenide ateş, klinik olarak saptanabilecek bir odak olmadan, bir labaratuvar parametresi referans aralıktan sapmadan ve pozitif bir kültür sonucu olmadan en erken ve tek belirti olabilir (2,3).

Febril nötropeni, tıbbi acil bir durumdur ve ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin hızlıca, 1 saat içerisinde eğer mümkün ise ilk 30 dakikada başlanmasını gerektirir (4). Ampirik antibiyotik seçilirken birçok faktör değerlendirilmelidir. Bunlardan en önemlileri; hastanın primer hastalığı, aldığı kemoterapi protokolü, MASCC skoru gibi bir skollama ile risk değerlendirmesi, nötropenin düzeyi ve süresi, muhtemel enfeksiyon odağı, klinik bulguları, kurumsal mikrobiyolojik epidemiyoloji, yani hastanın bulunduğu sağlık merkezinde en çok hangi etkenlerin ürediğı ve bunların antibiyotik dirençleri, hastanın daha önceki febril nötropeni ataklarındaki üremeleri ve kullanılan antibiyotikler, hasta açısından alerji veya potansiyel toksisitelerin varlığıdır (2). Febril nötropenide tüm bu parametlerin sistematik bir şekilde yönetilebilmesi için kılavuzlar geliştirilmiştir (3)

Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi hematoloji servisinde yatan hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni atakları incelenerek ateş nedenlerini araştırmak, etken mikroorganizmaları tespit etmek, bunların antimikrobiyal tedavilere cevaplarını değerlendirmek, tedavi modifikasyonlarını incelemek ve tüm bunların morbidite ve mortaliteye etkisini kıyaslayarak lokal uygulamaları geliştirmek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Hematolojik maligniteler

Dolaşımdaki kan hücreleri, hematopoez adı verilen bir süreçle kemik iliğinde oluşur. Kemik iliği kararlı durumda saatte 10^{10} eritrosit and $10^8/10^9$ lökosit üretmektedir (5). Bu üretim hematopoetik kök hücrelerin ve progenitör hücrelerin koordineli yenilenme, farklılaşma ve çoğalma dengesiyle elde edilir (6). Hematopoetik kök hücreler multipotenttir ve periferik kandaki 10 farklı hücre serisine (eritrosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfositler, doğal öldürücü hücreler (NK) ve dendritik hücreler) farklılaşabilme özellikleri vardır (7). Hematopoetik kök hücrelerin, 10.000–200.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle hematopoez her zaman poliklonaldır. Tek bir hematopoetik kök hücreden kaynaklanan bir klonun, hematopoietik hücrelerin geri kalanına baskın olması klonal hematopoez olarak adlandırılır ve bu durum tüm hematolojik maligniteler için mutlaka gereklidir (6).

Hematolojik maligniteler; 2022 yılında, Dünya Sağlık Örgütü 5. Baskı Hematolenfoid Tümörler Klasifikasyonu Miyeloid ve Histiyositik/Dendritik Sınıflandırma (8) ve Lenfoid Sınıflandırma (9) olarak 2 ayrı konsensüs şeklinde kategorize edilmiştir.

2.1.1 Akut myeloid lösemi

Akut miyeloid lösemi (AML), hemotopoetik hücrelerden miyeloid serinin anormal farklılaşması sonucu miyeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal ekspansiyonu ile karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir (10,11). Santral sinir sistemi dahil ekstrapedüller tutulum da söz konusudur (12). Yetişkinlerde en sık görülen akut lösemi türüdür, ABD'deki yeni kanser vakalarının %1.3'ünü oluşturur (10). Herhangi bir yaş grubunda görülmekle birlikte ağırlıklı olarak yaşlı erişkinlerde görülür ve ortalama tanı yaşı 68'dir (13). Hala tam olarak anlaşılamamış olsa da, akut miyeloid lösemisinin hemopoietik kök hücrenin onkojenik transformasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (14). Fakat patogeneze alt tipleri arasında oldukça farklıdır, bu nedenle tek bir patogeneze modelinin tüm vakaları açıklaması mümkün değildir (15).

En sık görülen tekrarlayan genomik mutasyonlar FLT3, NPM1, CEBPA, KİT, DMT3A, IDH1, IDH2, NRAS, TET2, ASXL1, RUNX1, TP53 şeklindedir (10). Akut miyeloid lösemi tanısı, periferik kan veya kemik iliğinde %20 veya daha fazla blastın görülmesiyle konur (10). Alt tipler akım sitometri ile immünofenotipleme yapılarak ayırt edilir (16). 2022 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) miyeloid neoplazm ve akut lösemi sınıflamasına göre 11 alt tipi bulunur (17).

Tedavi, 7 günlük sitarabin ve 3 günlük antrasiklin kombinasyonundan oluşan 7+3 remisyon indüksiyon standart tedavisi ile başlar (18). Bu tedavi ile 60 yaş altı hastalarda %60-85 ve 60 yaş üzeri hastalarda %40-60 oranında remisyon elde edilir (19). Sonrasında yüksek doz sitarabin bazlı konsolidasyon tedavisi verilir (20). Optimal konsolidasyon kür sayısı net belirlenmemiş olsa da standart yaklaşım olarak 3 kür konsolidasyon tedavisi verilir. 60 yaş altı hastalarda remisyon indüksiyon ve 3 kür konsolidasyon ile tam remisyona ulaşma oranı yaklaşık %50'dir (21).

2.1.2 Akut lenfoblastik lösemi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliği ve lenfoid dokularda olgunlaşmamış lenfoid hücrelerin anormal çoğalması ile karakterize biyolojik ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur (22). Onkogenlerin upregülasyonu ya da tümör süpresör genlerin kaybı gibi genetik mutasyonlara çevresel faktörlerin eklenmesi sonucu ortaya çıkar (23). ALL'nin teşhisi ve sınıflandırılması morfoloji, sitokimya, immünofenotip, sitogenetik, moleküler genetik, immünooglobulin ve T-hücre reseptörü gen sekanları, çoklu ilaç direnci ve genomik profil incelemelerine dayalı olarak çok basamaklı bir süreçtir (24). WHO sınıflandırmasına göre ALL tanısı için kemik iliğinde %20'dan fazla lenfoblast olması gerekmektedir (9). Yetişkin ALL hastalarının yaklaşık %75'i B hücre, %25'i T hücre kökenlidir (22). ALL, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yeni teşhis edilen tüm kanserlerin %0.4'ünü oluşturmaktadır. Tanı yaşı ortanca 15'tir . ALL tanısı alan hastaların yalnızca %20'si 55 yaş üstüdür ve ALL ile ilişkili ölümlerin %51'i $\geq$ 55 yaşındaki hastalarda meydana gelir (25). 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %20'dir (26). Philadelphia kromozomu (Ph) ALL'li yaşlı hastaların yaklaşık üçte birinde bildirilmiştir. Diğer sık görülen sitogenetik mutasyonlar t(8;14), kompleks karyotip, düşük hipodiploidi ve t(14;18), TP53, IKZF1 olarak karşımıza çıkar (27–30).

Tedavide indüksiyon rejimi olarak 5 ilaç içeren PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) protokolü ile ilgili çalışmalarda indüksiyon mortalitesi %70 ve remisyon oranı %30 olarak bulunmuştur. Asparajinaz ve siklofosamid çıkarılarak revize edildikten sonra indüksiyon mortalitesi %20'lere düşmüştür (33). Hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doxorubisin ve deksametazon içeren HyperCVAD indüksiyon protokolü ile %84'lük remisyon oranları bildirilmiştir (26). Tirozin kinaz inhibitörlerinin indüksiyon tedavisi sırasında erken uygulanması, Ph-pozitif ALL'li yaşlı hastalarda remisyon oranlarını iyileştirmiş ve indüksiyon mortalitesini düşürmüştür (34).

2.1.3 Hodgkin lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL) 55 üstü erişkinlerde ve genç erişkinlerde olmak üzere 2 yaş grubunda pik yapan, genellikle servikal bölge olmak üzere lenf nodlarında tutulum ile kendini gösteren bir lenfoid neoplazmdır (9,35). ABD'de her yıl yaklaşık 9.000 yeni hasta görülmektedir (36). Ailesel yatkınlık, özellikle Epstein-Barr virüs gibi viral enfeksiyonlar ve immün supresyon ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte nedeni tam olarak bilinmemektedir (35). HIV pozitif hastalarda da sıklığı anlamlı şekilde artar. Hastalar sıklıkla servikal, anterior mediastinal, supraklaviküler ve aksiller lenf nodu tutulumu ile başvururken, inguinal alanlar daha az sıklıkta tutulur. En sık tutulan ektranodal bölgeler dalak, akciğerler, karaciğer ve kemik iliğidir (35). Hastaların yaklaşık üçte biri ateş, gece terlemesi ve kilo kaybını içeren sistemik semptomlar gösterir (35). Kesin tanı malign Reed-Sternberg hücrelerinin biyopside gösterilmesiyle konur. Klasik Hodgkin lenfoma baskın olan alt tiptir ve daha sık dökümanate edilmektedir (35). Nodüler lenfosit predominant tipte klasik Reed-Sternberg hücreleri görülmez, bunların yerine lenfositik ve histiyositik olarak adlandırılan çekirdeği lobule ve katlantılı geniş anormal neoplastik hücreler görülür. Bu hücreler CD20 pozitifdir (9,37).

Hodgkin lenfoma, Cotswolds modifikasyonları ile Ann Arbor evreleme sisteminden oluşturulan Lugano sınıflandırmasına göre evrelendirilir. Tedavi evreleme, prognostik skorlar ve histolojik alt tipe göre planlanır (38).

2.1.4 Non-Hodgkin lenfoma

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), %85-90'ı B lenfositlerinden, kalan kısmı T lenfositlerden ve NK hücrelerinden kaynaklanan heterojen hematolojik malignite grubudur. Genelde lenf nodunda gelişmekle birlikte, başta gastrointestinal sistem olmak üzere neredeyse her dokuda gelişebilir. Hastaların üçte ikisinden fazlası 60 yaş ve üzerindedir. NHL gelişimi için en iyi bilinen risk faktörü immünsupresyondur. HIV'li hastalarda risk yüksektir. Artmış risk altındaki diğer gruplar transplantasyon uygulanmış hastalar, yüksek doz kemoterapi görmüş hastalar, kalıtsal immün yetmezlik sendromları ve otoimmün hastalığı olanlardır. Klinik varyasyonlar tutulan bölgeye, NHL alt tipine ve B semptomlarının (>%10 kilo kaybı, gece terlemeleri, ateş >38°C) varlığına bağlıdır. Hastaların üçte ikisi, ağrısız lenfadenopati ile başvurur. Düşük dereceli lenfomalar tipik olarak boyutları değişebilen periferik lenfadenopati ile ortaya çıkar. Daha agresif lenfomalar fulminan semptomlara ve belirtilere neden olabilir (39).

NHL tanısı, klinik ile korele bir şekilde histolojik, immünofenotipik, sitogenetik, pozitron emisyon tomografi (PET) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme ve moleküler çalışmaların kapsamlı olarak değerlendirilmesine dayanır (9). Evrelemede Lugano sınıflaması kullanılır. Uluslararası prognostik indeks (IPI), foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI) gibi skorlamalar ile prognoz hesaplanır (40). Yaş, kötü prognozla ilişkili önemli bir parametredir (41).

2.1.5 Multipl myelom

Multipl miyelom (MM) kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin kontrolsüz büyümesi ile karakterizedir. İşlevsiz immünoglobulinlerin veya immünoglobulin zincirlerinin aşırı üretimine neden olur. İmmünoglobulinlerin birikmesi ve anormal monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğindeki diğer hücrelerle etkileşimi sonucu anemi, kemik lezyonları, enfeksiyonlar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, yorgunluk ve ağrı gelişir. MM ikinci en sık görülen hematolojik malignitedir (42). Hematolojik maligniteden ölümlerin yaklaşık %20'sinin ve tüm

kanserlerden ölümlerin %2'sinin nedenidir (43). Yaş arttıkça MM gelişme riski artar (42). Genelde premalign bir monoklonal plazma hücre proliferasyonu olan önemi belirsiz monoklonal gamapati (MGUS)'den gelişir (44). Epidemiyolojik veriler, genetik bir yatkınlığın yanı sıra ileri yaş, immünsupresyon ve çevresel maruziyetler dahil olmak üzere diğer potansiyel risk faktörlerinin varlığını ortaya koymaktadır (43).

Tanı, laboratuvar tetkikleri, idrar analizleri, kemik iliği aspirasyon - biyopsisi ve radyolojik görüntülemelerin birlikte değerlendirilmesiyle konur (45). Konvansiyonel sitogenetik ve del13, del17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16) ve 1q21 amplifikasyonu için FISH analizi ile genetik risk hesaplanır (46). Patognomonik kemik lezyonlarının dökümanite edilmesi tanıda faydalıdır (47). Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemi (R-ISS) ile evreleme yapılır. Tedaviye risk sınıflaması ve hastalık son durumuna göre karar verilir (43).

2.1.6 Miyelodisplastik sendrom

Miyelodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik kök hücrelerde mutasyonlar ve klonal hematopoezin söz konusu olduğu, bir veya daha fazla seride sitopeni ve anormal hücrel maturasyon ile giden bir grup hematolojik neoplazmdır (48,49). Etiyoloji çoğu zaman bilinmemekle birlikte, sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon veya çevresel toksinlere (örn. tütün, benzen gibi) maruz kalma ile ilişkilidir (50). Vakaların %90'ında en sık rastlanan mutasyonlar DNMT3A, TET2, IDH, ASXL1, TP53, RUNX1, SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2 mutasyonlarıdır (51,52). Yaşlı erişkinlerin hastalığıdır ve ortanca görülme yaşı 70'tir (53). Tüm popülasyonda yılda 1-5/100.000 olarak görülürken, >70 yaş popülasyonda 20/100.000 şeklinde görülmektedir (54). Tanı diğer nedenler dışlandıktan sonra bir veya daha fazla seride sitopeni varlığında, kanda ya da kemik iliğinde hücrelerin >%10'da displazi, <%20 blast ve / veya beraberinde karakteristik sitogenetik ve moleküler bulguların eşlik etmesiyle konur (55).

Sınıflandırmada WHO 2022 MDS sınıflandırması kullanılır. Prognostik skorlama için revize edilmiş uluslararası prognostik puanlama sistemi (IPSS-R) kullanılır (17,56). Tedavi, semptomlar ve sitopeni derecesi, MDS sınıflandırması,

prognostik skor puanı ve hasta tercihine göre belirlenir (57–59).

2.2 Febril nötropeni

Hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapinin neden olduğu nötropeni, sık görülen, hastaları ciddi enfeksiyonlara yatkın hale getiren, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir toksisitedir. Febril nötropenide majör komplikasyon oranı yaklaşık %25-30'dur ve bazı hasta gruplarında mortalite %11'e kadar çıkmaktadır (60).

2.2.1 Febril nötropenide nötropeni

Mutlak nötrofil sayısının (MNS) <500 hücre/mm³ olması veya 48 saat içerisinde <500 hücre/mm³'e düşmesi beklenen nötrofil seviyesi olarak ifade edilir. Derin nötropeni ise MNS <100 hücre/mm³ olduğu nötropeni seviyesini tarif etmek için kullanılmaktadır (3,4). Derin nötropeni saptandığında periferik yayma ile doğrulamak gerekir (3). Fonksiyonel nötropeni ise normal nötrofil sayısına rağmen nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle oluşan durumdur ve bu hastalarda da artmış enfeksiyon riski nedeniyle ateş durumunda febril nötropeni gibi yaklaşılmalıdır (3).

Nötrofiller, enflamatuar yanıtın birinci hücresel bileşeni ve doğal bağışıklığın anahtar bileşeni olarak enfeksiyona karşı ilk savunma hattıdır. Nötropeni, yeni ortaya çıkan enfeksiyonlara karşı enflamatuar yanıtı baskılayarak bakteriyel çoğalma ve invazyona imkan doğurur (61)

2.2.2 Febril nötropenide ateş

Ateş, vücut sıcaklığının ağızdan tek ölçüm ile ≥ 38.3 °C (101°F) olması veya 1 saatlik periyotta birkaç ölçümde ≥ 38 °C (100.4°F) seyretmesi şeklinde tanımlanmaktadır (62).

Febril nötropeni protokolünün başlatılmasında yarım santigrat derecelik fark bile çok önemlidir. Çünkü yarım santigrat derecelik farktan dolayı olası yanlış verilecek karar, tedavi edilmesi gerekirken hızlıca tedavi edilmeyen yüksek riskli

hastalarda ciddi komplikasyon riskini, mortaliteyi ve morbiditeyi artırabilir. Diğer taraftan henüz tedavi almaması gereken düşük riskli hastalarda verilen zamansız antibiyoterapi potansiyel toksisiteyi, antimikrobiyal direnci, gereksiz hastaneye yatış oranını ve antimikrobiyal tedavi maliyetlerini artırabilir. Bu nedenle vücut ısısını ölçmek için kullanılan yöntemin güvenilir olması gerekir (62). Koltuk altı ateş ölçümleri, çevresel faktörlerden etkilenebileceği için, rektal ölçümler ise sitotoksik tedaviler ile bütünlüğü bozulan bağırsak mukozasından, normal bağırsak florasının invazyon ya da translokasyon riskinden dolayı ölçüm yöntemi olarak önerilmemektedir (3,4)

Kemoterapi ile oluşan nötropeni nedeniyle ortaya çıkan ateş, hematolojik maligniteli hastaların %80'inde kemoterapi döngüleri sırasında bir veya daha fazla kez görülecektir (3,63). Febril nötropenide ateş, henüz klinik bir odak olmadan, bir labaratuvar parametresi referans aralıktan sapmadan ve pozitif bir kültür sonucu olmadan en erken ve tek belirti olabilir (2,3). İleri yaş veya başka bir nedenden zaten immüsupresif olan (örneğin steroid kullanımı) bazı özel hasta gruplarında ise ateş yanıtı baskılanmış olabilir. Bu hasta gruplarında, vital bulgular, bilinç durumu gibi enfeksiyonun diğer bulguları açısından dikkatli olmak gerekir (64). Enfeksiyon ile uyumlu bulgu veya semptomları olan afebril nötropenik hastalar febril nötropenik hastalar gibi değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (65).

Febril nötropeni tıbbi bir acil durumdur ve ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin hızlıca, en geç 1 saat içerisinde başlanmasını gerektirir (4).

2.2.3 Febril nötropenide nötropenik ateş sendromları

1) Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA): Klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon bulgusu olmayan olgulardır. Bu grup, febril nötropenilerin %40'ını oluşturur.

2) Klinik Olarak Dökümanite Edilmiş Enfeksiyon (KDE): Klinik olarak odak belirlenen fakat mikrobiyolojik olarak tanımlanmış patojenin gösterilemediği olgulardır. Bu grup, febril nöbetlerin %20-30'undan sorumludur. En sık tutulan yerler gastrointestinal sistem, akciğerler ve deridir.

3) Mikrobiyolojik Olarak Dökümanite Edilmiş Enfeksiyon (MDE):

Çalışılan kültürlerden herhangi biri pozitif ancak klinik odağı tanımlanamamış ya da klinik odakla birlikte mikrobiyolojik olarak patojenin tanımlandığı olgulardır. Bu grup, febril nötropenilerin %30 kadarını oluşturur (66,67).

Klinik ya da mikrobiyolojik enfeksiyöz bir etiyoloji, febril nötropenilerin yalnızca %40-60'ında tanımlanır ve bunların %10-30'unda bakteriyemi vardır (65).

2.2.4 Febril nötropenide risk değerlendirmesi

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların çoğu aldıkları geniş spektrumlu ampirik antibiyotikler nedeniyle yaşamı tehdit eden ciddi bir enfeksiyon geçirmeyecek ve az bir kısmı yaşamı tehdit eden bir süreç geçirecektir (68,69).

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda en önemli risk faktörü miyelosupresesyonun dolayısıyla nötropenini kendisidir (70). Nötropeni süresi de bir diğer önemli risk faktörüdür. Özellikle lösemilerde verilen indüksiyon tedavileri ile görülen 7 gün ve üzeri nötropeni süreleri enfeksiyon görülme ve mortalite oranlarında ciddi artışa sebep olmaktadır. Hastalara sıvı ve nutrisyon desteği yapmak, damar yolu ve venöz kateter kullanmak, üriner sonda takılması, endotrakeal entübasyon, kemik iliği aspirasyonu gibi uygulamalar anatomik bariyerlerin bütünlüğünün bozulmasına neden olarak invaziv enfeksiyon riskini artırır. Trombositopeni nedeniyle, oluşan doku hasarlarının onarılması gecikir ve enfeksiyona yatkınlık artar (71).

FEN geliştiğinde, uygulanacak ampirik antibiyotik tedavi çeşidini, tedavi için yatış gerekliliğini ve tedavinin süresini belirlemek için yüksek - düşük risk değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır (3). Bu değerlendirme enfeksiyona ilişkin gelişebilecek komplikasyonlar, morbidite ve mortalite açısından da çok önemlidir (3).

MASCC skoru febril nötropenik hastalarda komplikasyon ve ölüm riskini hasta gruplarına ayırarak tanımlayan bir skora sistemidir. Düşük riskli hastalar 21 puan ve üzeri alırken, yüksek riskli hastalar 21 puanın altında skor alırlar (72). Düşük

riskli hastaları göstermede daha başarılı olan MASCC skoru, $MNS < 500$ hücre/ mm^3 'ün olma şartı ile nötropenin derinliği ve süresinden bağımsız bir skorlama sistemidir (73). MASCC skoru > 21 ve üzerinde olan hastalarda mortalite %3 olarak gözlenirken MASCC skoru < 21 olan hastalarda bu oran %19'dur. MASCC skoru < 15 olan hastalarda ise %30 oranında mortalite bildirilmiştir (74).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzunda göre yüksek risk kriterleri belirtilmiştir (Tablo 1) (3).

Yüksek riskli hastalar birinci basamak ampirik antibiyoterapi için hastaneye yatırılmalıdır. Düşük riskli hastalar ise oral antibiyoterapi ile ayaktan takip edilebilir (73).

Düşük riskli hastalar, MASCC skoru 21 ve üzeri olan, beklenen nötropeni süresi 7 günün altında olan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları yeterli olan ve aktif tıbbi komorbiditesi olmayan hastalardır. Genel yaklaşım olarak düşük risk kriterlerini tam olarak karşılamayan hastalar yüksek riskli hasta kategorisine dahil edilerek tedavi edilmelidir (73).

Tablo 1. IDSA 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzunda göre yüksek risk kriterleri

Ciddi Komplikasyon Riski Yüksek Hastalar		
Aşağıdaki Durumlardan Herhangi Birinin Varlığı	YA DA	MASCC<21 Olması
7 günden fazla sürmesi beklenen derin nötropeni (MNS<100 hücre/mm³)	1) Febril nötropeni semptomların yaygınlığı	
	-Asemptomatik	5
	-Hafif semptom	5
Hemodinamik instabilite	-Orta derece semptom	3
	-Ağır derecede semptom / ölümcül	0
Ağır mukozit	2) Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı <90mmHg)	5
Bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal (GİS) belirtileri	3) KOAH olmaması	4
Yeni gelişen mental durum değişikliği	4) Solid tümör varlığı veya hematolojik malignitesi olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
Kateter enfeksiyonu	5) İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyonun olmaması	3
Yeni pulmonar infiltrat / Hipoksi / Kronik akciğer hastalığı	6) Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Karaciğer yetmezliği (aminotransferazların normalin >5x olması)	7) Yaş <60	2
Böbrek yetmezliği (Kreatin klerensi <30ml/dk olması)	TOPLAM	26

*MNS:Mutlak nötrofil sayısı, GİS:Gastrointestinal sistem, MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

2.2.5 Febril nötropenide patogenezi

Hematolojik maligniteli hastalarda doğuştan ve/veya kazanılmış immun bozukluk olabilir. Miyeloid seri anormalliklerinden köken alan malignitelere sahip olan hastalar disfonksiyone, immatür veya neoplastik granülositlere sahiptir. Ayrıca nötrofillerin fagositik aktivitesinde de azalma mevcuttur. Hematolojik maligniteler immünoglobulin diskrazileri ile de ilişkili olabilir. Disfonksiyonel neoplastik olmayan B lenfositler, fonksiyonel hipogamaglobinemiye yol açar ve malignitenin ileri evrelerinde artan antikör katabolizması, dolaşımdaki düşük immünoglobulin seviyelerini şiddetlendirir (75).

Primer hastalığın etkisi gibi sitotoksik ajanlar da kemotaksis ve fagositozu bozabilir ve nötrofillerin hücre içi mikroorganizmaları ortadan kaldırma özelliklerini azaltabilir. Yüksek doz kurtarma kemoterapisi alan hastalarda 4 haftayı aşan şiddetli nötropeni dönemleri sıkça görülür. Ayrıca bu durum hastalarda nötrofil sayılarındaki artışta da gecikmeye sebep olur. Sitotoksik ajanlar barsakta kolonize bakterilere anatomik bariyer görevi yapan mukoza hücrelerine de zarar verir ve oluşan mukozit tüm sindirim sistemini tutabilir. Böylece gastrointestinal sistemdeki endojen floradan invazyon yoluyla bakteriyemilere neden olur (75).

Nötrofil disfonksiyonuna yol açabilecek diğer faktörler arasında hematolojik maligniteli hastalarda sıkça oluşabilen tedavi ya da komplikasyonlara sekonder gelişen uzun süreli hipoksemi, hiperglisemi, şiddetli asidoz ve hipovolemi gibi durumlar da yer alır (75).

2.2.6 Febril nötropenide izole edilen mikrobiyolojik etkenler

Sitotoksik tedavilerin gelişmesiyle birlikte izole edilen etkenlerin yoğunluğu ve oranları yıllar geçtikçe değişkenlik göstermiştir. FEN hastalarında mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş etkenler incelendiğinde 1960'lı yıllarda Gram (-) etken oranları daha fazla iken 1980'li yıllarda Gram (+) etkenler daha fazla saptanır hale gelmiştir (76). Bu değişimin nedeni kalıcı santral venöz kateterlerin daha yaygın kullanılması, ampirik antibiyotik tedavi tercihleri, Gram (-) etkenler açısından kullanılan profilaktik antibiyotikler ve kemoterapi protokollerindeki değişiklikleridir (77). Çoğunluğu endojen flora etkenleri olmak üzere, mortal

seyreden hasta grubunda bakteriyel etkenler, mantarlar ve virüslere oranla daha fazla izole edilmektedir (78).

Koagülaz - negatif stafilokoklar (KNS) birçok merkezde halen en çok izole edilen mikroorganizmalardır. KNS izole edilen pozitif kan kültürü örnekleri genellikle kontaminasyon nedeniyle gerçekleşmektedir. KNS'lerden sonra Gram (+) olarak *Staphylococcus aureus* (S. Aureus) ve streptokoklar (özellikle viridans grubu) diğer sık görülen bakterilerdir (79). Gram (-) bakterilerde ise Enterobacteriaceae grubu (Enterobacter grubu, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* grubu) ve non-fermente Gram (-) çomaklar (Pseudomonaslar gibi) sık görülen gruplardır (80–83). Gram (+) ve Gram (-) etkenler arasında güncel verilere göre oran belirtmek gerekirse, 3/2 Gram (+) etkenler lehine bir üstünlük söz konusudur. Ancak son yıllardaki çalışmalar Gram (+) üstünlük devam etmekle birlikte Gram (-) tarafında bir artış olduğunu da göstermektedir (76).

Staphylococcus epidermidis çok yaygın bir Gram (+) etken olmakla birlikte diğerlerine göre mortalitesi oldukça düşüktür. S. Aureus, viridans grubu streptokoklar ve enterokoklar (özellikle vankomisine dirençli olanlar) ise hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (84). Özellikle viridans streptokoklar, mukozit ve diş enfeksiyonu şeklinde görülmektedir. S. pneumonia ve viridans grubu streptokoklar daha az görülmekle birlikte ağır akciğer enfeksiyonlarına neden olabilirler (85). İnvaziv işlemlerin giderek sıklaşması, uzayan yatışlar ve yoğun bakım ünitelerinin şartlarının gelişmesi ile birlikte metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli Enterokok (VRE) gibi dirençli Gram (+) enfeksiyonlarda artış söz konusudur (84,86).

Dirençli Gram (-) etkenler giderek artan seviyede görülmektedir ve özellikle *Klebsiella* ve E. Coli olmak üzere sahip oldukları genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) geni nedeniyle giderek artan beta-laktam antibiyotik direnci göstermektedirler (87). Ayrıca özellikle *Klebsiella* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın karbapenemaz üreten suşları imipenem ve meropenem karşı dirençli enfeksiyon oluşturmalar (88,89).

Birden fazla etkenin izole edildiği enfeksiyonlar ve anaerobik enfeksiyonlar

nadir görülür (78). Febril nötropeni ataklarında en sık görülen etkenler Tablo 2’de belirtilmiştir (90) (Tablo 2).

Tablo 2. Febril nötropeni ataklarında en sık görülen etkenler (90)

Sık Görülen Bakteriyel Etkenler	Daha Az Görülen Bakteriyel Etkenler	
Gram Negatif	Gram Negatif	
Escherichia coli	Proteus spp	
Klebsiella spp	Haemophilus spp	
Enterobacter spp	Serratia spp	
Pseudomonas aeruginosa	Neisseria meningitidis	
Citrobacter spp	Capnocytophaga canimorsus	
Acinetobacter spp	Legionella spp	
Stenotrophomonas maltophilia	Moraxella spp	
Gram Pozitif	Gram Pozitif	
Coagulase-negative staphylococci	Bacillus spp	
Staphylococcus aureus	Listeria monocytogenes	
Enterococcus spp	Stomatococcus spp	
Viridans group streptococci	Corynebacterium jeikeium	
Streptococcus pneumoniae		
Streptococcus pyogenes		
Diğer		
Clostridioides difficile		
Anaerobes		
Mycobacteria		

2.2.7 Febril nötropenide ilk değerlendirme

Febril nötropenide ateş en erken ve tek belirti olabilir (2,3). Bu nedenle ayrıntılı anemnez (hastanın primer tanısı ve aldığı kemoterapi protokolüne de dikkat edilerek), detaylı fizik muayene, hastanın risk durumu, varsa hastanın antimikrobiyal profilaksi kullanımı, şüpheli enfeksiyon temasları, varsa hastanın önceki üremeleri ve bunların antibiyotik dirençleri, önceki klinik enfeksiyon odakları, bilinen etken kolonizasyonu, transfüzyon öyküsü, tıbbi özgeçmişi (özellikle cerrahi?) ve komorbid durumların tespiti bu hasta grubunda çok önemlidir (3)

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda fizik muayenede cilt, kateter bölgeleri, akciğerler, sinüsler, ağız, karın, perianal bölge ve nörolojik sisteme özel dikkat gösterilmelidir (65). Pozitif muayene bulgusu olması durumunda ilave kan tetkikleri, görüntülemeler ve bölgeye uygun yöntemlerle kültürler çalışılmalıdır (3).

Klinik ya da mikrobiyolojik enfeksiyöz bir etiyoloji, febril nötropenilerin yalnızca %40-60'ında tanımlanır ve bunların %10-30'unda bakteriyemi vardır (65). Kateterle ilişkili bakteriyemi febril nötropenisi olan hastalarda önemli bir enfeksiyon nedenidir (65).

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda klinik ya da mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen en sık enfeksiyon odakları orofarenks, solunum sistemi, yumuşak doku ve kateterler, perianal bölge, üriner sistem, burun ve sinüsler, gastrointestinal sistem olarak görülmektedir (65).

2.2.8 Febril nötropeni labaratuvar özellikler

Febril nötropenili hastalarda öncelikle eğer varsa santral venöz kateterden ve periferik kandan eş zamanlı olarak birer set olmak 2 set kan kültürü (1 aerobik, 1 anaerobik kültür şişesi 1 set oluşturmak üzere) alınmalıdır. Santral venöz kateter yok ise 2 set de periferik venden çalışılmalıdır. Alınan kan miktarı da önem arz etmektedir, bu nedenle hastanın kan hacminin yaklaşık %1'i kadar kan alınmalıdır. Eğer ampirik antibiyoterapi sonrası ateş devam ediyorsa 48 saate bir olacak şekilde

aynı protokolle kan kültürü tekrarlanmalıdır. Eğer ampirik antibiyoterapi sonrası ateş geriledi ve bir süre sonra yeniden yükseldiyse yine aynı sistemle kan kültürleri tekrar çalışılmalıdır (91,92). Alınan 2 set kan kültüründe, eğer mevcutsa patolojenlerin %80-90'ı tespit edilir (93).

Hematolojik maligniteli hastalarda santral venöz kateter enfeksiyonları önemli bir sorundur (94). Eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla 120 dakika önce pozitif hale gelen santral venöz kateter kültürü, kateterin muhtemel enfeksiyon kaynağı olduğunu düşündürür (95). En sık KNS, S. Aureus ve Candida etkenleri (deri ve mukozada kolonize etkenler) izole edilmektedir (96).

Kan kültürü alındığı sırada tam kan sayımı, kreatinin, BUN, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, CRP ve prokalsitonini içerecek şekilde diğer laboratuvar tetkikleri de çalışılmalıdır ve tedavi süresince en geç her 3 günde 1 olacak şekilde tekrarlanmalıdır. Gerekli endikasyon halinde günlük tekrardan kaçınılmamalıdır (3).

CRP'nin, enfeksiyon dışı nedenlerle de yükselebilmesi ve uzun yarı ömrü nedeniyle duyarlılığı düşüktür. Prokalsitonin daha özgüdür ve bakteriyemi / sepsiste daha güvenilir sonuçlar vermektedir (97).

Şüpheli bir odak varsa buralardan uygun yöntemlerle alınmış kültürler çalışılmalıdır. Hastada üriner semptom, üriner kateter mevcutsa ya da tam idrar tetkikinde patolojik bulgular varsa idrar kültürü, hastanın öksürüğü varsa balgam kültürü gönderilmelidir. Lüzum halinde bronkoalveolar lavaj (BAL) incelenmelidir. İshali olan hastalarda gaita kültürü, Clostridium Difficile toksini, dışkıda parazit incelenmelidir. Nörolojik semptomları varsa lomber ponksiyon ile elde edilen beyin omurilik sıvısından (BOS) hemogram ve kültür çalışılmalıdır. Cilt lezyonları var ise sürüntü kültürleri, Gram boyama çalışılmalıdır (3). Solunum yolu belirtileri olan hastalar direk akciğer grafisi ile değerlendirilmeli, gerekli hallerde akciğer tomografisi görülmelidir (3). Karın ağrısı, diyare, batında hassasiyet olan hastalar tiflitis açısından batın ultrasonografisi (USG) ile değerlendirilmeli ve ileus ya da perforasyon şüphesi olanlara kontrastlı batın BT çektirilmelidir (3).

2.2.9 Febril nötropenide tedavi

Febril nötropeni tespit edildikten hemen sonra biri periferik venöz kandan ve biri varsa santral venöz kateterden olmak üzere en az iki set kan kültürü alındıktan sonra, diğer tetkikler ve değerlendirmeler yapılmadan hızlıca ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ampirik antibiyoterapi, ateş için henüz mikrobiyolojik veya klinik herhangi bir odak bulunmadan febril nötropeniye karşılayan hastalara verilen antibiyotik tedavisidir. Ampirik antibiyoterapinin hızlıca başlanması sepsise ilerlemeyi ve mortaliteyi önleme açısından hayati öneme sahiptir. Güvenilir bir yöntemle ateş tespit edildikten sonra nötrofil sayısından emin olunmalı ve hastanın risk değerlendirmesi hızlıca yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede (1 saatin altında olmak üzere) ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır (98). Ampirik antibiyoterapiye başlamadaki her bir saatlik gecikme, 28 günlük mortaliteyi %18 artırır. Ayrıca ampirik antibiyoterapi başlama süresi $\leq$ 30 dakika olan hastalar, ampirik antibiyoterapi başlama süresi 31 dakika ile 60 dakika arasında olanlara göre daha düşük ölüm oranlarına sahiptir (77). Ampirik antibiyotik seçimi birkaç önemli faktöre bağlı olmakla birlikte bunlardan en önemlisi yerel ve kurumsal koşulların farkında olmaktır. Ampirik antibiyoterapinin amacı, en sık görülen, en ciddi komplikasyonlara yol açan, en mortal seyreden patojenleri kapsayabilmektir. Bu, hem kombinasyon rejimleri ile hem de monoterapilerle başarılabilir ve bunların birbirlerine üstünlükleri yoktur. Ampirik antibiyoterapi seçiminde yerel sık görülen etkenler ile birlikte hastanın önceki üremeleri ve duyarlılık paternleri, hastanın risk grubu, febril nötropeni anındaki aktif şikayetleri, fizik muayene bulguları, santral venöz kateteri varlığı, hastanın primer hastalığı, eşlik eden komorbid durumları tedavi seçiminde önemli hususlardır (98).

Febril nötropenili hastalarda en sık izole edilen grup koagülaz negatif stafilokoklar olmakla birlikte bu grup, sınırlı virülansa sahiptir. Aksine Gram (-) etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlar hızla sepsise gitme eğilimindedir ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Hatta ampirik antibiyotik almayan nötropenik hastalarda dolaşımda karşılanmamış Gram (-) bakteriyemi, %70'e varan bir ölüm oranına sahiptir. Bu nedenle tercih edilecek ampirik antibiyoterapi *Pseudomonas Aeruginosa* ve hastanın olduğu kurumda yaygın olan diğer Gram (-)

etkenleri kapsamalıdır. Ampirik antibiyoterapinin özellikle *Pseudomonas Aeruginosa*'yı kapsaması tedavi protokolünde ana bileşeni oluşturmaktadır (65).

Kan kültürleri pozitif olmasa bile ampirik antibiyotiklere devam edilmesi febril nötropenik hastalarda olası gizli enfeksiyonların önlenmesinde hayati önem taşımaktadır. Ampirik tedavi rejimlerinin birbirilerine net üstünlükleri kanıtlanamamıştır. Tüm ampirik antibiyoterapi rejimlerinin temel özellikleri yüksek bakterisidal aktivite, anti psoudomonal etkinlik ve minimal toksisitedir (3).

Yüksek riskli hastalarda birinci basamak ampirik antibiyoterapi

Yüksek riskli hastalar *Pseudomonas Aeruginosa* ve hastanın olduğu kurumda yaygın olan diğer gram-negatif organizmaları kapsayacak şekilde yatarak intravenöz geniş spekturumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Kılavuzlarda önerilen ve etkinlik yönüyle kendini ispatlamış ajanlar arasında sefepim, piperasilin-tazobaktam, seftazidim veya antipsödomonal karbapenemler (imipenem veya meropenem) bulunur ve bu ajanlardan seçilen bir monoterapi, kombinasyon rejimleri kadar etkilidir ve toksisite yönüyle daha güvenilirdir (3).

Gram (-) etkinlik açısından artan direnç oranları ve streptokoklar gibi bazı Gram (+) etkenlere sınırlı etkisi nedeniyle genellikle seftazidim monoterapisini ön planda tercih etmemek gerekir (99).

Dirençli Gram (-) etkenlerin görülme sıklığı artmaktadır ve özellikle *Klebsiella* ve *E. Coli* başta olmak üzere sahip oldukları genişletilmiş spekturumlu beta laktamaz (ESBL) geni nedeniyle giderek artan beta-laktam antibiyotik direnci göstermektedirler (87). Hastanın önceki üremelerine göre veya bu durumun oluşması için ek risk faktörleri söz konusu ise ampirik antibiyoterapiye karbapenemler ile başlanmalıdır (3). Ayrıca özellikle *Klebsiella* ve *Pseudomonas Aeruginosa*'nın karbapenemaz üreten suşları imipenem ve meropeneme karşı dirençli enfeksiyon oluştururlar. Karbapenemaz üreten suşlar aynı zamanda beta-laktam antibiyotiklere de dirençlidirler ve bunlar kolisitin veya tigesiklin ile tedavi edilmelidirler (88).

Sık görülmelerine rağmen düşük virulanslı olmaları nedeniyle, özellikle

KNS'lere bağı bakteriyemilerde, ampirik antibiyoterapi başlangıç rejiminde vankomisin (veya diğr gram-pozitif etkili ajanlar) önerilmemektedir (3). Çalışmalarda ampirik antibiyoterapide vankomisin içeren ve içermeyen gruplar karşılaştırıldığında mortalitede fark saptanmamıştır (100). Vankomisinin başlangıç rejiminde kullanılma endikasyonları veya tedavi modifikasyonu gerekliliğı halinde tedaviye eklenme endikasyonları Tablo 3'de verilmiştir (3). Sefepim, piperasilin + tazobaktam, karbapenemler viridans grubu streptokoklar açısından yeterli koruma sağlamakta ve hastanın oral mukoziti olsa bile tedaviye vankomisin ekleme gereksinimini ortadan kaldırmaktadır (3). Ancak beta-laktamlara ve florokinolonlara dirençli viridans grubu streptokoklara bağı bakteriyemilerde hızlıca sepsise ilerleme ihtimali olabilir. Bu nedenle bu hastalarda erken dönemde ampirik antibiyoterapide vankomisin tercih etmek mortaliteyi azaltabilir (101). Eğer klinik bir odak nedeniyle vankomisin ampirik antibiyoterapiye eklendi veya baştan başlandıysa kültür sonuçlarında etken izole edilememesi halinde 2 gün sonra kesilmelidir. Linezolid, kinopisirstin, dalfopiristin, tigesiklin, televansin ve daptomisin gibi diğr Gram (+) etkili ajanlar da ampirik antibiyoterapide kullanılmamalıdır. Linezolidin gereksiz kullanımı nedeniyle linezolid dirençli suşlar oluşmaktadır. Dalfopristin ve kinopiristin ise ağır ataljiler oluşturabilmektedir. MRSA kolonizasyonu olan bir febril nötropenik atak söz konusu ise ampirik antibiyoterapide vankomisin kullanılabilir. Streptococcus Pneumoniae hemen bulgu vermeyebilir ve fulminan enfeksiyonlara neden olabilir bu nedenle antibiyogram sonuçları görölene kadar bu hastalarda ampirik antibiyoterapide vankomisin başlanması uygun olabilir (3,102).

Tablo 3: Gram (+) bakterilere yönelik antibiyotik başlama endikasyonları (3)

Hemodinamik instabilite veya sepsis
Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni
Gram (+) kan kültürü varlığı
Şüpheli ya da kanıtlanmış kateter enfeksiyonu
Deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
MRSA, VRE veya penisiline dirençli Streptococcus Pneumonia varlığı
Ağır mukozit

Santral venöz kateter enfeksiyonlarında eğer etken KNS ise, virölansları düşük olduğundan, kateterin çıkarılmasına gerek olmadan, enfekte kateter lümeninden verilen vankomisin ile tedavi edilirler. Aksine S. Aureus, Gram (-) basil türlerinde antibiyoterapi ile birlikte kateterin de çıkarılması gerekmektedir (103,104). Tedavi süresi, kateterin çekilme durumuna, 72 . saatte antibiyotik tedavisine verilen yanıtı, santral venöz kateter enfeksiyona bağlı komplikasyon (derin doku enfeksiyonu, tromboz,endokardit) varlığına bağlı olarak değişmektedir. Genelde kateter uzaklaştırılırsa, 14 günlük antibiyotik tedavi süresi yeterlidir ancak komplikasyon gelişmişse tedavi 4-6 haftaya uzatılmalıdır (96).

Penisilin alerji öyküsü olan hastalarda siprofloksasin + klindamisin veya aztreonam + vankomisin gibi beta laktam ve karbapenem içermeyen bir kombinasyon ampirik antibiyoterapi olarak başlanabilir (105).

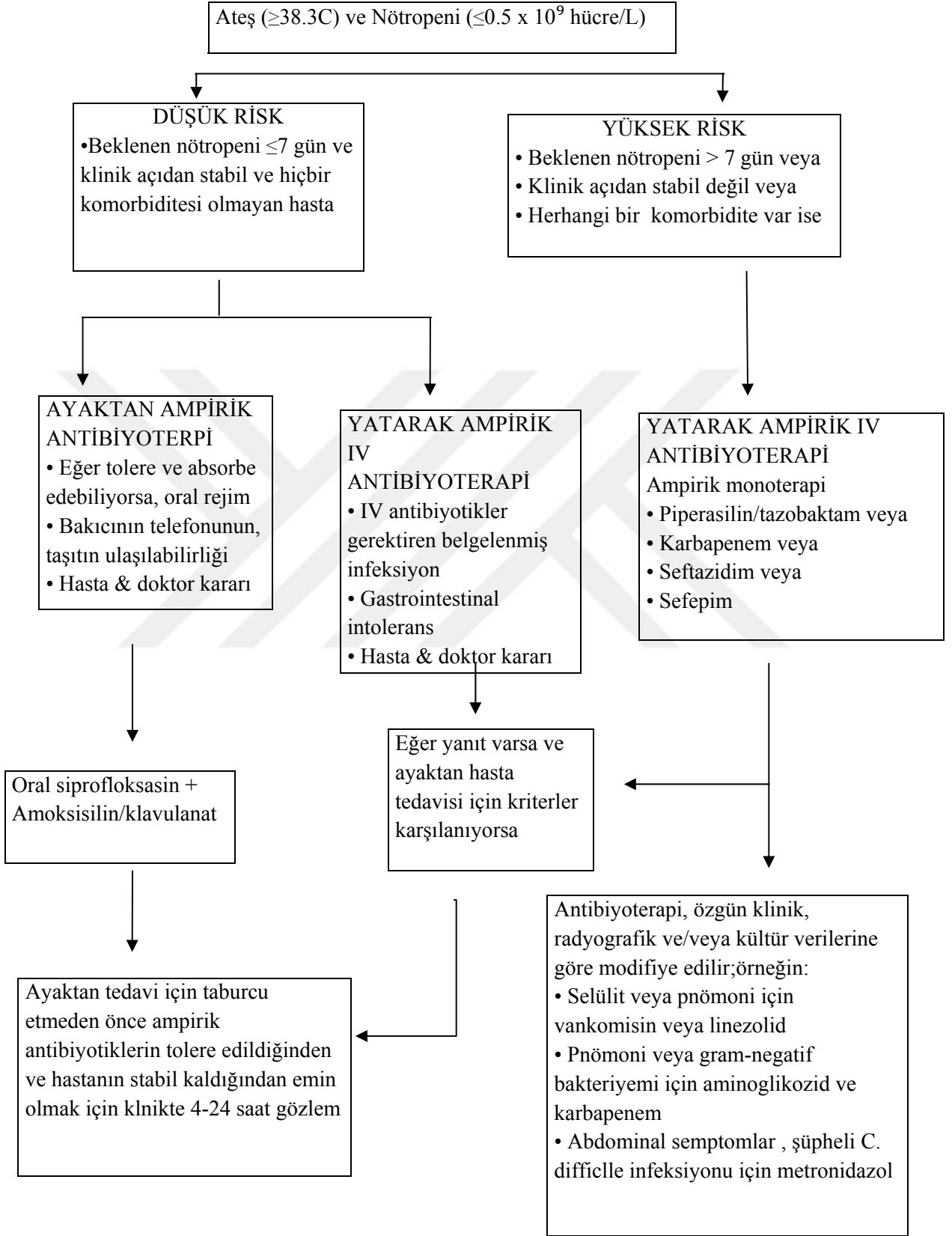
Aminoglikozid ile monoterapi hızlı direnç gelişmesi nedeniyle önerilmemektedir (3). Florokinolonların, zayıf Gram (+) etkinlikleri nedeniyle monoterapide kullanılmaları uygun değildir (106). Kombine beta-laktam tedavileri toksisite ve maliyetleri nedeniyle kullanılmamalıdır (107). Anaerobik bakteriler gastrointestinal sistemde bol miktarda bulunmasına rağmen, başlangıç ampirik antibiyoterapisine spesifik anaerobik antibiyotik eklenmesi önerilmemektedir (3).

Ayrıca hemodinamik açıdan instabil olan, şiddetli sepsis ile başvuran veya dirençli bakterilerle kolonize olduğu bilinen hastalarda deskalasyon yaklaşımı da düşünülebilir. Çoklu ilaca dirençli olgularda Gram (-) ve Gram (+) etkenleri kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi başlanabilir. Hasta iyileşmeye başladığında ve kültürler çoklu ilaca dirençli bir organizma açısından negatif olduğunda tedavi spektrumunu daraltılabilir (65).

Enfeksiyon ile uyumlu bulgu veya semptomları olan afebril nötropenik hastalar da febril nötropenik hastalar gibi değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (65).

Tüm bu anlatılanlar ışığında IDSA 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzunda bahsedilen febril nötropenipe birinci basamak yönetimi Şekil 1'de özetlenmiştir (Şekil 1) (3)

Şekil 1. Ateşin ve nötropenin birinci basamak yönetimi (3)



Düşük riskli hastalarda birinci basamak ampirik antibiyoterapi

Düşük risk kriterlerine göre düşük riskli olduğu belirlenen hastalar geniş spekturumlu oral antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Siprofloksasin ve amoksisilin - klavulanat kombinasyonu tercih edilmelidir (108). Oral tedavinin maliyeti düşüktür, kalıcı IV kanül ihtiyacı yoktur, hasta açısından daha ergonomiktir ve toksisite açısından daha güvenilirdir (109). Zaten florokinolon profilaksisi alan hematolojik maligniteli hastalar febril nütropeni geliştiğinde ampirik antibiyoterapi olarak florokinolon almamalıdır. Ateşin tekrarlaması ya da yeni bir şikayet gelişmesi durumunda hastanın yatışı ve intravenöz antibiyotik tedavi başlanması gerekmektedir (3).

Tedavi modifikasyonu

Febril nütropeni nedeniyle ampirik antibiyoterapi başlanan hastalar; tedavi yanıtı, olası yan etki gelişimi, sekonder enfeksiyonlar, klinik ya da mikrobiyolojik yeni odak, antibiyogram sonucu açılarından yakın takip edilmelidir. 48-72 saat içerisinde çalışılan tetkiklerde kültür, mikroskopi, laboratuvar tetkikleri ve/veya radyolojik incelemeler sonuçlanabileceğinden daha fazla klinik bulgu elde edilebilir. Günlük şikayetlerin sorgulanması, günlük fizik muayene bulguları, laboratuvar parametrelerin takibi, görüntülemelerin takibi yapılmalı, lüzumu halinde yeni tetkikler, görüntülemeler ve kontrol kültürler çalışılmalıdır. Başlanan ampirik antibiyoterapi rejimi klinik veya mikrobiyolojik gereklilik halinde yeni bir ajan eklenmesi, başka bir ajana geçilmesi ya da desakalasyon şeklinde modifiye edilmelidir (3,65)

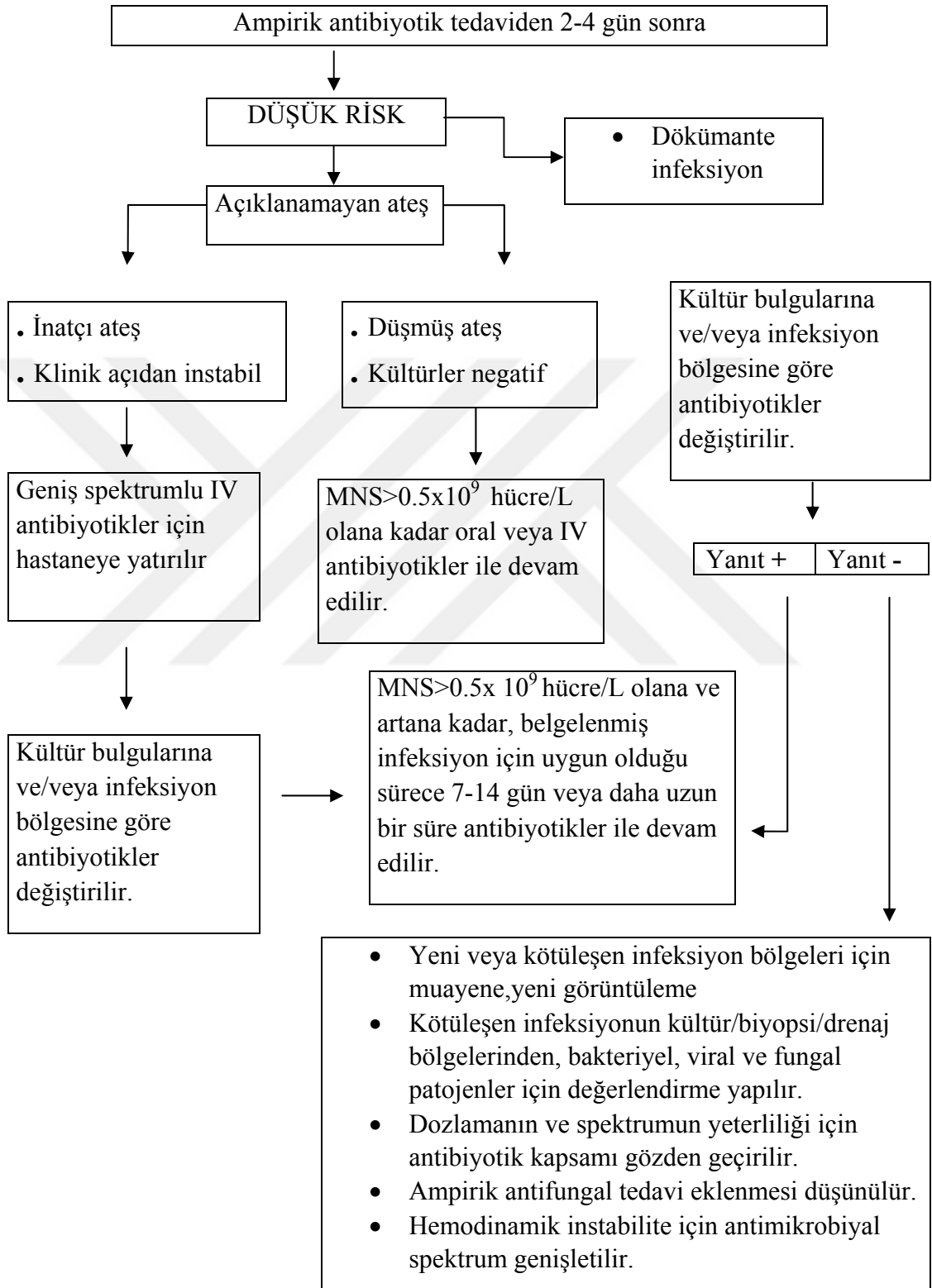
Ampirik antibiyoterapiye ateş yanıtı olan hastalarda tedavi MNS>500 hücre/mm³ olana kadar devam edilebilir. Bu hastalara tekrar risk değerlendirmesi yapılır, eğer düşük risk sınıfına girerlerse oral antibiyotiklere geçilebilir (63).

Hematolojik maligniteli febril nütropenik hastalara başlanan ampirik antibiyoterapide ateş düşüşü gözlenene kadar geçen medyan süre yaklaşık olarak 5 gündür (110). Hastanın inatçı ateş dışında klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak durumu stabil ise nadiren tedavi modifikasyonuna ihtiyaç duyulur. Ancak hastalar devam eden ateş nedeniyle, özellikle 72 saatten uzun süren, inatçı veya nüks eden

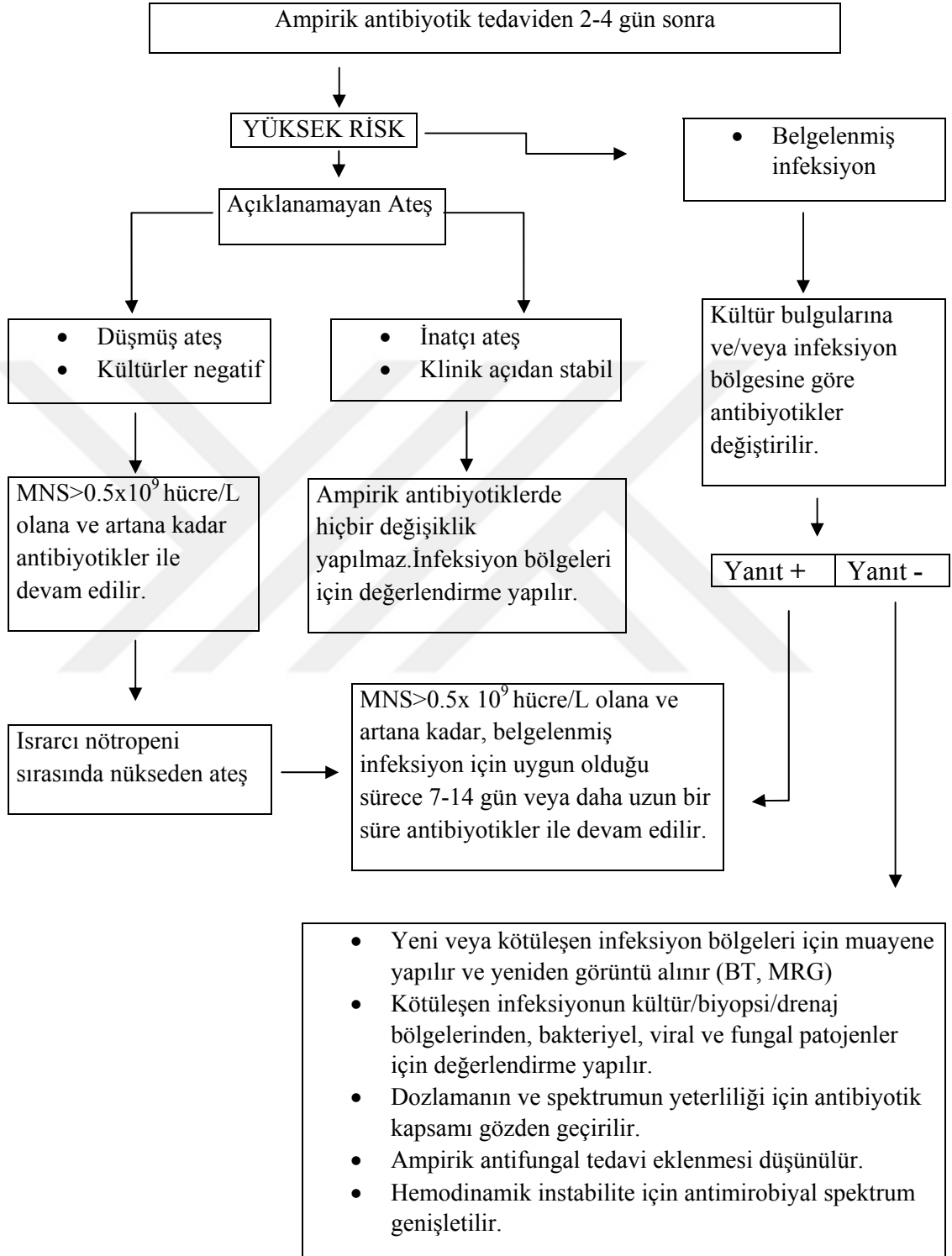
vasıfta ise yeniden değerlendirilmelidir. Yeniden değerlendirmede öncelikle yeni kan kültürü alınması ve sonrasında semptomla göre yeni tanı testleri ile kapsamlı bir enfeksiyon odağı araştırılmalıdır. Karın ağrısı ve/veya ishal olması durumunda olası enterokolit açısından batın tomografisi faydalı olabilir. Göğüs ve sinüs tomografileri de mantar enfeksiyonlarını ekarte etmek açısından faydalı olabilir. İlaç ateşi, tromboflebit, maligniteye bağlı ateş, hematoma gibi non-enfeksiyöz ateş nedenleri açısından da dikkatli olunmalıdır. Tüm bu değerlendirmelerde yeni bulgu saptanması halinde ya da değerlendirmeler normal olup hemodinamik açıdan instabil hastaların tedavileri mantarları, dirençli Gram (-) bakterileri, dirençli Gram (+) bakterileri ve anaerobik bakterileri içerecek şekilde genişletilmelidir. Tedavi, glikopeptid, aminoglikozid, siprofloksasin veya aztreonam eklenmesi ya da birinci basamak sefalosporinden imipenem, meropenem gibi anti-psödomonal karbanepeneme geçiş ya da antifungal ajana geçiş şeklinde planlanabilir (3,65). 48 – 72 saat sonra yeniden değerlendirme, IDSA 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzunda anlatıldığı şekilde Şekil 2a ve Şekil 2b’de ayrıntılı olarak verilmiştir (3).

Ampirik antibiyoterapi sonrası Gram (+) bakteriler açısından Tablo 3’de bahsedilen endikasyonlardan herhangi birinin oluşması halinde tedaviye glikopeptid eklenmelidir. Herhangi bir nedenle tedaviye glikopeptidler dahil edildiyse, kültür sonuçlarında etken izole edilememesi halinde 2 gün sonra kesilmelidir (3). Glikopeptid direnci olan bir etkenin izole edilmesi halinde linezolid, kinopisirstin, dalfopiristin, tigesiklin, televansin ve daptomisininden herhangi biri, hastanın antibiyogram sonucuna ve komorbid durumlarının uygunluğuna göre başlanmalıdır (111). Kültür antibiyogramda MRSA izole edilmesi durumunda tedaviye vankomisin, linezolid veya daptomisin; VRE izole edilmesi durumunda linezolid veya daptomisin eklenmelidir (3).

Şekil 2.a. Düşük riskli hastada ampirik antibiyotik tedavisinden sonra yeniden değerlendirme (3)



Şekil 2.b. Yüksek riskli hastada ampirik antibiyotik tedavisinden sonra yeniden değerlendirme



Febril nötropenik hastalarda gelişen pnömoni, hastane kökenli pnömoni olarak kabul edilmeli ve çoklu ilaca dirençli etkenleri kapsayacak şekilde ampirik antibiyoterapide yer alan beta-laktam veya karbapenem yanına aminoglikozid yada anti-pseudomonas florokinolon eklenmelidir. Radyolojik olarak kanıtlanmış infiltratlar içeren ya da hipoksi ile seyreden bir pnömoni tablosu olması durumunda veya MRSA şüphesi varsa tedaviye vankomisin ya da linezolid eklenmelidir. Hasta açısından şartlar uygun olduğunda bronkoskopi yapılarak bronkoalveolar lavaj (BAL) ve biyopsi ile değerlendirilmelidir (3,112).

Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş Gram (+) bakteriyemi ya da yumuşak doku enfeksiyonu varlığında antibiyogram sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisine vankomisin, linezolid veya daptomisin eklenmelidir. Linezolid'in >14 gün kullanımı ile kemik iliği baskılaması, daptomisin ile miyalji, artralji gelişebilir (113,114).

Mikrobiyolojik olarak Gram (-) bakteriyemi tespit edildiyse olası direnç açısından spektrumun genişletilmesi için ampirik olarak başlanan beta-laktam veya karbapenemlere aminoglikozidler veya florokinolonlar eklenebilir (115). Bu hastalar hasta stabil olduğunda ya da antibiyogram sonucuna göre deskalasyon uygulanabilir (116). Eğer hastanın kültür antibiyogramında genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreten bir Gram (-) etken izole edildiyse ampirik antibiyoterapiye karbapenemler dışında bir antibiyotikle başlandıysa karbapenemlere geçilmelidir. Eğer hastanın kültür antibiyogramında karbapenemaz (KPC) üreten Gram (-) etken izole edildiyse bunlar aynı zamanda beta-laktam antibiyotiklere de dirençli olduklarından tedaviye kolistin veya tigesiklin eklenmelidir (88).

Antifungal tedavi, geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi ile 4-7 gün ateşi devam eden ve dökümanite edilen klinik ya da mikrobiyolojik odağı olmayan yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir (3).

Karın ağrısı gelişen hastalarda tiflitis açısından batın tomografi çekilmeli ve eğer ampirik antibiyoterapide başka ajan alıyorsa piperasilin-tazobaktam veya karbapenem veya anti psödomonal selalosporin + metranidazol ile değiştirilmelidir. Vankomisin eklemenin kanıtlanmış yararı yoktur (117).

Oral ülserleri ve özofajiti olan hastalara olası HSV açısından uygun antiviral tedavi başlanmalıdır (3). İshal ve abdominal belirtiler varsa, tetkikler sonuçlanmadan ampirik olarak oral vankomisin veya metranidazol ile Clostridium difficile tedavisi başlanabilir (118). Anaerobik bakteriler gastrointestinal sistemde bol miktarda bulunmasına rağmen, başlangıç ampirik antibiyoterapisine spesifik anaerobik antibiyotik eklenmesi önerilmemekle birlikte nekrotizan etrekolit, tifilitis, sinüzit, periodontal selülit, perianal selülit, intrabdominal enfeksiyon, pelvik enfeksiyon veya anaerobik bakteriyemi şüphesi veya kanıtı varsa eklenmelidir (3).

Klinik ya da mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış febril nötropenilerin antibiyoterapi tedavi süreleri en az nötropeni süresi kadar olmalıdır, klinik gereklilik halinde uzatılabilir. Bu süre bakteriyemi, yumuşak doku enfeksiyonu ve pnömoniler için 10-14 gündür. Oral alım bozukluğu olmayan hastalarda ateş geriledikten ve nötrofil sayıları >500 hücre/mm³ olduktan sonra oral antibiyoterapi ile devam edilebilir (3). Nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle antibiyoterapi alan yüksek riskli febril nötropeni hastalarında ateş ve nötropeni devam ederken antibiyotik tedavisi kesilemez. En az 2 gün ateşsiz seyir görülene, nötrofil sayısı >500 hücre/mm³ olana ve nötropeni sayısında düzenli artış eğilimi olana kadar antibiyoterapiye devam edilmelidir (3).

2.2.10 Febril nötropenide antibiyotik profilaksisi

Hematolojik malignitelerde ateşsiz nötropeni dönemlerinde en güçlüsü florokinolonlar olmak üzere profilaktik antibiyotik kullanımı febril nötropeni atağını ve dökümanite edilmiş enfeksiyon oranlarını azaltmaktadır (119,120). Özellikle uzun süre (>7 gün) ve derin nötropeni (MNS <100 hücre/mm³) beklenen hastalarda florokinolon profilaksisi önerilmektedir. Florokinolon profilaksisine ilişkin en önemli sorun özellikle E.coli ve C difficile olmak üzere dirençli bakteriyel etkenlerin gelişmesidir (121–123).

Florokinolon profilaksisine ek olarak Gram (+) etkenleri de kapsamaları açısından penisilin ve makrolidlerin ateşsiz nötropenik dönemde profilaktik olarak kombine edilmeleri stafilokok ve streptokoklar ile oluşan enfeksiyonları önleyebilir

ancak bu uygulamanın mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir. Ek olarak dirençli Gram (+) etkenlerdeki artışa katkıda bulunması nedeniyle penisilin ve makrolidlerin florokinolon profilaksisine kombine olarak kullanılması önerilmemektedir (124).

2.2.11 Febril nötropenide hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı

Profilaktik Granülosit - koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımı febril nötropeni insidansını ve mortaliteyi azaltmaktadır (125–127). Ateş ve nötropeni riski $> \%20$ beklenen hastalarda profilaktik olarak G-CSF verilebilir ancak maliyet/etkinlik yönü belirsizdir. Ateş ve nötropeni riski $< \%10$ ise G-CSF profilaksisi yararı düşüktür (125–131). Bu uygulamalar profilaktik kullanım açısından özellikle solid tümörler için geçerlidir eğer hali hazırda nötropeni gelişmiş ve ateş oluşmuşsa ampirik antibiyoterapiye ek olarak terapotik G-CSF kullanımı önerilmemektedir. G-CSF'lerin febril nötropenide ampirik antibiyoterapiye destek olarak başlanması nötropeni süresini, hastanede kalış süresini ve ateşli seyir süresini kısaltsa da mortaliteye katkısı yoktur (132).

2.2.12 Febril nötropenide çevresel önlemler

Hasta yakınları ve sağlık çalışanları da dahil olmak üzere tüm bireyler nötropenik hastaların odalarına girmeden önce ve girdikten sonra ellerini yıkamalıdır çünkü hastane kökenli enfeksiyonların en önemli nedeni dikkat edilmeyen el hijyenidir (133). Vücut sıvıları ile temas etme ihtimali olan haller haricinde hastalarla temas sırasında koruyucu kıyafet önerilmemektedir (134).

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalara iyi pişmiş, iyi temizlenmiş (iyi temizlendiyse çiğ sebze ve meyve de dahil almak üzere) kaynağından emin olunan nötropenik diyet verilmelidir (135).

Hastalar yatışları boyunca duş alabilmeli ve olası enfeksiyon giriş noktaları açısından bilgilendirilmelidir. Anogenital bölge ve damar yolu bölgeleri günlük olarak incelenmelidir. Anogenital bölge bakım ve hijyen önerileri hastaya detaylı

öğretilmelidir. Özellikle kadın hastalar perine bölgesini önden arkaya temizlemeli ve menstrasyon sırasında perineye zarar verebilecek tamponlardan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda rektal ateş ölçümleri, rektal lavmanlar, fitiller ve rektal tuşe gibi fizik muayene yöntemleri kontrendikedir (135).

Hastalara ağız hijyeni öğretilmelidir. Mukozit gelişen hastalara sodyum bikarbonatlı çözeltiler ile günlük 5-6 kez gargara yapılması önerilmelidir. Yumuşak uçlu diş fırçaları ile dişler günde 2 kez fırçalanmalı, fırçalama sırasında travmasız yumuşak hareketler yapılmalıdır (3).

Özellikle mantar açısından risk teşkil edeceğinden hasta odalarında herhangi bir bitkiye izin verilmemelidir. Aynı şekilde evcil hayvanlara da izin verilmemelidir (135).

Hastalara bakım yapan yakınları ve sağlık çalışanları yıllık influenza, ayrıca, kızamık, kabakulak, rubella ve su çiçeği aşılarını olmalıdırlar. Doğrudan temas ile bulaşabilecek HSV, VZV gibi etkenlerin oluşturabileceği klinik şikayetleri veya lezyonları olan sağlık çalışanları ve hasta yakınları bariyer önlemler almadan hasta ile temas etmemelidirler (3).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmaya 2015-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji servisinde yatarak tedavi gören febril nötropenili, hematolojik maligniteli hastalar dâhil edildi. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na onaylandıktan sonra başlatıldı (05/05/2021 tarih ve 2021/143 protokol numarası ile).

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzu kriterlerine göre belirlendi (3). Buna göre;

- MNS <500 hücre/mm³ veya takip eden 48 saat boyunca <500 hücre/mm³'e azalması beklenen hastalar
- Ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün $\geq 38,3$ °C (101°F) veya 1 saatlik dönem boyunca ateşin sürekli olarak ≥ 38 °C (100,4°F) düzeyinde seyrettiği hastalar

3.2. Çalışma protokolü

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 197 hastanın 541 febril nötropenik atağına ilişkin klinik ve laboratuvar bulgularına hastane elektronik kayıtlarından, geriye dönük olarak ulaşıldı.

3.3. Verilerin toplanması ve kaydedilmesi

Hastaların klinik bilgilerine, hastane yatışı sırasında günlük olarak kaydedilen progresler ve epikriz verilerinden ulaşıldı. Laboratuvar verilerine, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde kullanılan Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden, Oracle veri tabanı sistemi aracılığıyla ulaşıldı.

Hastaların demografik özellikleri, primer tanıları, tanılarına dair hastalık son durumları (yeni tanı, remisyon, refrakter, relaps), başlanan kemoterapi türü (remisyon - indüksiyon, konsolidasyon, kurtarma), yatış, taburculuk, kemoterapi, febril nötropeni ve varsa ölüm tarihleri, fizik muayene bulguları, nötropeni süreleri, ateşli geçirdikleri süre, başlanan ampirik antibiyotikler, antibiyotik tedavi süresi, antibiyotik tedavi modifikasyonları, G-CSF alma durumları, etken üreme yerleri ve üreyen etkenlerin ne olduğu, kateter mevcudiyeti, ateş nedenleri (mikrobiyolojik dökümanite edilmiş ateş, klinik dökümanite edilmiş ateş, nedeni bilinmeyen ateş), gelişen komplikasyonlar, hastaların komorbiditeleri ve taburculuk son durumları (taburcu, ölüm, yoğun bakıma devir) kaydedildi.

Hastaların yatışından taburcu olana kadar geçen sürede oluşan febril nötropeni atağı bir atak olarak kabul edildi. Hastanın sonraki yatışları, ayrı febril nötropeni atağı olarak değerlendirildi.

48 saatten az yatışı olan ve kemoterapi almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmada sadece bakteriyel etkenler değerlendirildi, fungal etkenler değerlendirilmedi.

Kök hücre nakli olan hastalar, kullandıkları immünsüpresifler ve profilaktik antibiyotikler nedeniyle klinik ya da mikrobiyolojik dökümanite edilen etkenleri etkileme olasılığı nedeniyle çalışmamıza dahil edilmedi.

3.4. Hastaların klinik ve labratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Febril nötropeni anındaki risk kategorileri MASCC skoruna (Tablo 4) göre hesaplandı (3).

Hastaların günlük yazılmış progresleri detaylı olarak incelendi. Ateş takipleri, günlük fizik muayene bulguları, ateş yanıtının kaç günde alındığı, günlük kan beyaz küre (BK) sayısı, MNS, CRP, PCT değerleri, kreatin değerleri ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi.

Tablo 4. MASCC skoru

	PUAN
Febril nötropeni semptomlarının yaygınlığı	
-Asemptomatik	5
-Hafif semptom	5
-Orta derece semptom	3
-Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı<90mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümör varlığı veya hematolojik malignitesi olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyonun olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş<60	2

Hastaların ayrı ayrı 3. 5. ve 7. günlerde nötropenik olup olmadıkları değerlendirildi. Yatış günü, kemoterapi başlama tarihi, febril nötropeni gelişme tarihleri, nötropeniden çıkış tarihleri kaydedildi ve bunların birbirileri arasında geçen süreler ayrı ayrı hesaplandı.

Hastaların febril nötropeni süresince alınan tüm kültürleri değerlendirildi. Kan kültürlerinden en az birinin pozitif olması, bakteriyemi açısından anlamlı kabul edildi. Koagülaz negatif stafilokoklarda ise iki ya da daha fazla üremenin saptanmış olması bakteriyemi olarak değerlendirildi. Ayrıca kontaminasyon olarak düşünülen ve etken kabul edilmeyen kültür üremeleri çalışmaya dâhil edilmedi.

Merkezimizde febril nötropeniye karşılayan hastalara ampirik antibiyoterapi istisnasız en geç 30 dakika içerisinde başlanmış olduğu için tedavi başlama süresinin etkileri araştırılmadı.

Hastalara başlanan ampirik antibiyoterapiler, klinik ya da mikrobiyolojik gereklilik halinde yapılan tedavi modifikasyonları ve bu tedavi modifikasyonlarının gerekçeleri, Gram (+) etkene yönelik ampirik antibiyoterapi başlama ya da tedavi

modifikasyonu yapılması nedenleri ve hastaların antibiyotik tedavi rejimlerine 14. gün yanıtları değerlendirildi.

Febril nötropeni atakların ateş nedenleri, nedeni bilinmeyen ateş (NBA), klinik olarak dökümante edilmiş enfeksiyon (KDE) ve mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyon (MDE) şeklinde kategorize edildi. Enfeksiyona neden olan etkenin dökümante edilmesi durumu MDE kabul edildi. Klinik enfeksiyon bulguları varlığında, mikrobiyolojik olarak etkenin dökümante edilemediği ataklar KDE kabul edildi. Klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon kanıtlarının dökümante edilemediği febril nötropenik ataklar ise NBA olarak değerlendirildi. KDE ve MDE için kendi içerisinde spesifik ateş nedenleri (bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu, orofaringeal enfeksiyonlar, anogenital enfeksiyonlar, kateter enfeksiyonu, cilt enfeksiyonları, pnomoni, mukozit) ayrı ayrı kategorize edildi.

3.5. İstatistiksel Metot

İstatistiksel analizlerde SPSS Windows version 22 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından histogram, Q-Q grafiği ve değişken sayısı göre Shaphiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler tüm araştırma boyunca ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak sunuldu, iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız-değişkenler için t testi kullanıldı. Diğer sürekli değişkenler ise ortanca [çeyrekler açıklığı/inter quantile range (IQR)] değerler ile sunuldu, grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu, grupların karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya Fischer'in kesin olasılık testi kullanıldı.

Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanıldı. % 95 güven aralığında p değerinin 0.05 ve altında olduğu analizler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza hematolojik maligniteli 116'sı (%58.9) erkek, 81'i (%41.1) kadın olmak üzere 197 hasta dahil edildi ve 541 FEN atağı incelendi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

FEN ataklarının 320'si (%59.1) erkek, 221'i (%40.9) kadın idi. Toplam atak sayısına ve cinsiyete göre ortanca atak sayıları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

Hasta özellikleri		p
Erkek / Kadın, n (%)	116 (58.9) / 81 (41.1)	
Yaş, ortalama $\pm$ SD	46.69 $\pm$ 14.37	0.664
Erkek	46.22 $\pm$ 14.38	
Kadın	47.12 $\pm$ 14.42	
Atak sayısı, median (min-max)	3 (1-8)	0.936
Erkek	3 (1-6)	
Kadın	2 (1-8)	

Tanılara göre FEN ataklarına bakıldığında atakların 237'si (%43.8) AML idi. Tanılara göre febril nötropenik atakların sayı ve oranları Tablo 6'da verilmiştir. Akut lösemili ile diğer hematolojik malignitelerin febril nötropeni atakları mortalite açısından kıyaslandığında, akut lösemide 31 (%6.8) mortalite gelişirken, diğer malignitelere bağlı atakların 10'unda (%11.9) mortalite gelişmişti. Fark istatistiksel açıdan anlamsız idi ($p=0.116$).

Hastaların hematolojik malignitelerinin 541 FEN atağı sırasındaki son durumlarına bakıldığında, 237'si (%43.8) remisyonda, 38'i (%7) refrakter, 148'i (%27.4) relaps ve 118'i (%21.8) yeni tanı şeklindeydi.

Febril nötropeni atakları enfeksiyon kategorilerine göre incelendiğinde 189'u (%34.9) KDE, 178'i (%32.9) MDE, 174'ü (%32.2) NBA idi. Enfeksiyon kategorilerinin primer tanılara ve alınan kemoterapi türlerine göre oranları Tablo 2'de verilmiştir. Enfeksiyon kategorileri mortalite açısından kıyaslandığında, MDE ile KDE arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.126$), MDE ile NBA ve KDE ile NBA arasında fark anlamlı idi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.007$).

Hematolojik maligniteler, aldığı kemoterapi protokolü açısından değerlendirildiğinde, konsolidasyon tedavisi, 149 atak (%27.5) ile en sık kemoterapi türü idi (Tablo 6).

Tablo 6. Febril nötropenik atakların primer tanılarının ve aldıkları kemoterapi türlerinin enfeksiyon kategorilerine göre kıyaslanması

Hastalık özellikleri				
Tanılara göre, n (%)		MDE	KDE	NBA
AML	237 (43,8)	76 (32,1)	85 (35,9)	76 (32,1)
ALL	124 (22,9)	52 (41,9)	45 (36,3)	27 (21,8)
MDS transforme AML	72 (13,3)	22 (30,6)	28 (38,9)	22 (30,6)
Non-hodgkin lenfoma	61 (11,3)	12 (19,7)	17 (27,9)	32 (52,5)
AML M3	24 (4,4)	10 (41,7)	8 (33,3)	6 (25)
Diğer	9 (1,7)	2 (22,2)	3 (33,3)	4 (44,4)
Hodgkin lenfoma	8 (1,5)	4 (50)	2 (25)	2 (25)
Multipl myeloma	6 (1,1)	0 (0)	1 (16,7)	5 (83,3)
Kemoterapi türü		MDE	KDE	NBA
Konsolidasyon	149 (27,5)	42 (28,2)	45 (30,2)	62 (41,6)
Kurtarma	121 (22,4)	49 (40,5)	46 (38)	26 (21,5)
Remisyon indüksiyonu	82 (15,2)	20 (24,4)	41 (50)	21 (25,6)
Diğer	189 (34,9)	67 (35,4)	57 (30,2)	65 (34,4)

*AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom

Febril nötropenik ataklar fizik muayene bulguları açısından değerlendirildiğinde 378 atakta pozitif muayene bulgusu saptanırken 163 atakta muayene bulgusu saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Febril nötropenik atakların fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları, n (%)	
Bulgular	378 (69,9)
Deri	137 (36,2)
Solunum yolu	73 (19,3)
GIS/Anal Fissür/Fistül/Abse	70 (18,5)
GIS/Oral mukozit/Dış absesi	51 (13,5)
GIS/Diğer	17 (4,5)
Santral sinir sistemi	13 (3,4)
Üriner sistem	10 (2,6)
Kateter	7 (1,9)
Bulgu yok	163 (30,1)

*GIS: Gastrointestinal sistem

Merkezimizde belirlenen protokol gereği ampirik antibiyoterapide primer protokol olarak piperasilin-tazobaktam ya da seftazidim başlanmakta olup karbapenemler, tedavi modifikasyonunda kullanılmaktadır. Hastalar febril nütropenik atak esnasında verilen IV ampirik antibiyoterapi açısından değerlendirildiğinde, 302 atakta (%55.8) piperasilin tazobaktam başlanmış olduğu izlendi (Tablo 4). Piperasilin tazobaktam ve seftazidim kullanan hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde piperasilin tazobaktam tedavisi alan hastaların 23'ünde (%7.6), seftazidim tedavisi alanların 11'inde (%5.5) mortalite gelişmişti. Fark istatistiksel açıdan anlamsız idi ($p=0.468$).

Tablo 8 . Başlanan ampirik antibiyoterapi oranları

Ampirik antibiyoterapi, n (%)	
Piperasilin tazobaktam	302 (55,8)
Seftazidim	200 (37)
Protokol dışı başlangıç	38 (7)
Sefepim	1 (0,2)
* Protokol dışı başlangıç: Karbapenem, primer protokol + glikopeptid, karbapenem + glikopeptid ya da glikopeptid + amikasin	

Protokol dışı antibiyoterapi 38 (%7) febril nütropenik atakta başlanmıştı. Bunların 22'sinde (%57.9) primer protokol + glikopeptid, 11'inde (%28.9) karbapenem, 3'ünde (%7.9) karbapenem + glikopeptid ve 2'sinde (%5.3) vankomisin + amikasin başlanmıştı. Protokol dışı antibiyoterapi, 25 atakta (%65.8) Gram (+) odak olması, 6 atakta (%15.8) hastaya ait önceki üremeler, 5 atakta (%13.2) Gram (-) odak olması ve 2 atakta (%5.3) sepsis olması nedeniyle başlanmıştı. Protokol dışı antibiyotik tedavisi başlananların 7'sinde (%18.4) mortalite gelişirken piperasilin-tazobaktam veya seftazidim başlananların 34'ünde (%6.8) mortalite tespit edildi. Protokol dışı ampirik antibiyotik tedavisi başlananlarda, piperasilin-tazobaktam veya seftazidim başlananlara oranla mortalite anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0.018$).

Febril nütropenik hastalarda kan kültürü dışındaki üreme yerleri 37 atakta (%46.8) idrar kültürü idi (Tablo 9). Atakların 464'sinde (%85.4) üreme olmadı. Kan kültürü dışında üreme yerlerine ait etkenlerin ana grupları incelendiğinde 35'inde (%6.5) Gram (-) (ESBL negatif), 21'inde (%3.9) Gram (–) (ESBL pozitif) etkenler olduğu gözlemlendi (Tablo 9).

Tablo 9 . Kan kültürü dışındaki üreme yerleri ve üreyen etkenlerin ana grupları

Mikrobiyolojik oranlar	
Etken üreme yeri, n (%)	
Üreme var	77 (14,2)
İdrar	37 (46,8)
Balgam	19 (24,7)
Cilt	6 (7,8)
Burun	5 (6,5)
Abse	4 (5,2)
Kateter	4 (5,2)
Orofarinks	1 (1,3)
Genital	1 (1,3)
BAL	1 (1,3)
Üreme yok	464 (85,8)
Mikrobiyolojik grup, n (%)	
Gram -(ESBL negatif)	35 (6,5)
Gram -(ESBL pozitif)	21 (3,9)
Diğer Gram +	8 (1,5)
MSSA	5 (0,9)
Gram +(MRSA)	4 (0,7)
Gram -(Karbapenem dirençli)	2 (0,4)
MRKNS	1 (0,2)
MSKNS	1 (0,2)
Üreme yok	464 (85,8)

* BAL: Bronkoalveolar lavaj, ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamases, MSSA: Metisilin sensitif stafilococcus aureus, MRSA: Metisilin rezistan stafilococcus aureus, MRKNS: Metisilin rezistan koagülaz negatif stafilokoklar, MSKNS: Metilsilin sensitif koagülaz negatif stafilokoklar

Toplam 541 FEN atağının 41 (%7.57)'inde mortalite gelişti. Mortaliteyi etkileyen faktörler Tablo 10'da sunulmuştur.

Hastaların ortalama nötropeniden çıkış süresi 13.05 ± 10.96 idi. 7 güne göre kategorize edilen nötropeni süresine göre ≤ 7 gün ve >7 gün gruplarının sayı, oran ve mortalite ilişkisi bilgileri Tablo 10'da sunulmuştur.

Ataklardaki ortalama yatış süresi 26 (4-115) gün idi. Atakların 307'si (%56.7) 14 gün ve altında antibiyotik tedavisi kullanırken, 234'ü (%43.3) 14 gün üstünde antibiyotik tedavisi almıştı. 14 gün ve altında antibiyotik alanlar ile 14 gün üzerinde antibiyotik alanların mortalite ilişkileri Tablo 10'da verilmiştir.

Febril nötropenik ataklardaki ortalama MASCC skoru 21.14 ± 2.34 olarak hesaplandı. MASCC skoru 21'in altında olan 74 (%13.7) atak varken, 21 ve üstünde olan 467 atak (%86.3) mevcuttu. Mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki MASCC skoru verileri Tablo 10'da verilmiştir.

Ataklardaki ortalama CRP değeri 11.35 ± 16.89 , prokalsitonin değeri 1.34 ± 7.55 idi. Mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplardaki CRP ve prokalsitonin ortalaması ve istatistiksel analizi Tablo 10'da verilmiştir.

Atakların 83'ünde (%15.3) akut böbrek yetmezliği (ABY) varken, 458'inde (%84.7) ABY yoktu. ABY gelişmiş atakların 21'inde (%25.3) mortalite gelişirken, ABY olmayanların 20'sinde (%4.4) mortalite gelişmişti. Fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 10).

Atakların 338'inde (%62.5) G-CSF kullanılırken, 203'ünde (%37.5) G-CSF kullanılmamıştı. G-CSF kullanılan atakların 26'sında (%7.7) mortalite gelişirken, G-CSF kullanılmayan atakların 15'inde (%7.4) mortalite gelişmişti. Fark istatistiksel açıdan anlamsız idi ($p=1$).

Febril nötropenik atakların toplam 47'sinde santral venöz kateter olup 4 (%8.5) atakta santral venöz kateterde üreme olmuştu. 4 santral venöz kateter üremesinin 1'inde MRSA, 1'inde P. Aeruginosa, 1'inde E. Faecium, 1'inde S. Hominis (MSKNS) üremişti. 47 kateteri olan hastanın 16'sında (%34) mortalite olurken, kateteri olmayan 494 hastanın 25'inde (%5.1) mortalite gelişmişti. Kateteri olanların ataklarında, olmayanlara göre mortalite anlamlı oranda daha yüksek idi ($p < 0.001$).

Tablo 10. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Mortalite gelişmeyen	Mortalite gelişen	p
Cinsiyet, n (%)	500	41	0.870
Erkek	295 (59)	25 (61)	
Kadın	205 (41)	16 (39)	
Yaş, ortalama $\pm$ SD, yıl	45.31 $\pm$ 13.71	43.15 $\pm$ 14.5	0.333
Yatış süresi, ortalama $\pm$ SD, gün	28.49 $\pm$ 10.55	32.63 $\pm$ 24.70	0.037
Ateşli gün süresi, ortalama $\pm$ SD, gün	5.91 $\pm$ 4.99	13.12 $\pm$ 8.76	<0.001
MASCC skoru*****	21.46 $\pm$ 1.76	17.24 $\pm$ 4.3	<0.001
CRP	10.65 $\pm$ 16.11	19.78 $\pm$ 23.1	<0.001
Prokalsitonin	0.67 $\pm$ 3.34	9.49 $\pm$ 23.56	<0.001
Nötropeni süreleri, n (%)			<0.001
≤ 7 gün	172 (34.4)	2 (4.9)	
>7 gün	328 (65.6)	39 (95.1)	
Antibiyotik tedavi süreleri, n (%)			0.871
≤ 14 gün	283 (56.6)	24 (58.5)	
>14 gün	217 (43.4)	17 (41.5)	
Tedavi modifikasyonu, n (%)			<0.001
Yok	248 (49.6)	3 (7.3)	
Var	252 (50.4)	38 (92.7)	
Akut böbrek yetmezliği, n (%)			<0.001
Yok	438 (95.6)	20 (4.4)	
Var	62 (74.7)	21 (25.3)	
G-CSF kullanımı, n (%)			1
Yok	188 (92.6)	15 (7.4)	
Var	312 (92.3)	26 (7.7)	
Tam, n (%)			
ALL	114 (22.8)	10 (24.4)	
AML	222 (44.4)	15 (36.6)	
AML-M3	23 (4.6)	1 (2.4)	
MDS transforme AML	67 (13.4)	5 (12.2)	
Hodgkin lenfoma	6 (1.2)	2 (4.9)	
Non-hodgkin lenfoma	54 (10.8)	7 (17.1)	
Multipl myeloma	6 (1.2)	0 (0)	
Diğer	8 (1.6)	1 (2.4)	
Enfeksiyon kategorileri, n (%)			<0.001
MDE	155 (31)	23 (56.1)	
KDE	174 (34.8)	15 (36.6)	
NBA	171 (34.2)	3 (7.3)	

* CRP: C-Reaktif protein

Atakların 146'sında (%27) kan kültüründe üreme saptanırken, 395'inde (%73) üreme saptanmadı. Kan kültüründe üreme saptanan atakların 23'ünde (%15.8), kan kültüründe üreme saptanmayan atakların 18'inde (%4.6) mortalite

saptandı. Kanda üreme saptananlarda, saptanmayanlara nazaran mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.001$). Kanda üreme saptanan 146 atağın, beraberinde 18 idrar kültürü, 7 balgam kültürü, 3 orofarinks sürüntü kültürü, 3 cilt sürüntü kültürü, 2 abse kültürü ve 1 burun sürüntü kültürü olmak üzere toplam 34'ünde (%23.2) eş zamanlı olarak başka bir bölgede üreme saptandı.

Santral venöz kateteri olan hastalar bakteriyemi yönüyle değerlendirildiğinde 18'inde (%38.3) kanda üreme saptanırken, kateteri olmayan hastaların 128'inde (%25.9) kanda üreme saptandı. Fark istatistiksel açıdan anlamsız idi ($p=0.084$).

Kan kültüründe üreme saptanan atakların primer tanılarına göre değerlendirilmesinde, atakların 58'inde (%39.7) AML, 47'sinde (%32.2) ALL, 21'inde (%14.4) MDS transforme AML, 9'unda (%6.2) NHL, 7'sinde (%4.8) AML-M3, 3'ünde (%2.1) Hodgkin lenfoma ve 1'inde (0.7) diğer tanı izlendi. Multipl myelomlu 6 atakta kanda üreme saptanmadı. Etkenlerine göre değerlendirilmesinde, atakların 103'ünde (%70.5) Gram (-), 43'ünde (%29.5) Gram (+) bakteri üremesi olmuştu. Gram (-) üreme olanların 17'sinde (%16.5), Gram (+) üreme olanların 6'sında (%14) mortalite gelişmişti. Fark istatistiksel açıdan anlamsız idi ($p=0.807$). Etkenlerin ana grupları açısından incelendiğinde 57'sinde (%39) Gram (-) (ESBL negatif) etkenler, 37'sinde (%25.3) Gram (-) (ESBL pozitif) etkenler, 23'ünde (%15.8) stafilokoklar dışındaki diğer gram pozitif etkenler, 10'unda (%6.8) MSKNS etkenler, 9'unda (%6.2) karbapenem dirençli Gram (-) etkenler, 6'sında (%4.1) MSSA, 2'sinde (%1.4) Gram (+) VRE ve 2'sinde (%1.4) Gram (+) MRSA üremişti. Kanda üreme saptanan atakların Gram boyama özelliklerine göre oranları Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Kan kültüründe izole edilen etkenlerin Gram boyama ayırımına göre tablosu

İzole edilen etkenler	N / %
Gram (-) etkenler	
E.coli/ESBL(-)	43 (%29.5)
E.coli/ESBL(+)	14 (%9.5)
K. pneumoniae ESBL(+)/2'si KPC(+)	13 (%8.9)
K. pneumoniae ESBL(-)	10 (%6.8)
E. cloaca /2'si KPC(+)	6 (%4.1)
P. aeruginosa	3 (%2.1)
P. aeruginosa/MDR	3 (%2.1)
Acinetobacter baumannii/MDR	3 (%2.1)
Corynebacterium jeikeium	1 (%1.4)
Proteus mirabilis	1 (%0.7)
Raoultella ornithinolytica	1 (%0.7)
Klebsiella oxytoca	1 (%0.7)
Corynebacterium amycolatus	1 (%0.7)
Enterobacter aerogenes	1 (%0.7)
Wautersiella falsenii/KPC(+)	1 (%0.7)
Citrobacter freundii/MDR	1 (%0.7)
Fusobacterium canifelinum	1 (%0.7)
Aeromonas Caviae	1 (%0.7)
Gram (+) etkenler	
S. mitis	8 (%5.5)
E. faecium/2'si VRE(+)	8 (%5.5)
S. aureus/MSSA	6 (%4.1)
S. hominis/MSKNS	5 (%3.4)
S. oralis	4 (%2.7)
S. haemolyticus/MSKNS	3 (%2.1)
S. epidermidis/MSKNS	3 (%2.1)
S. aureus/ MRSA	2 (%1.4)
Streptococcus viridans	1 (%0.7)

Toplam 72 adet multi-drug rezistan üreme ayrı olarak değerlendirildiğinde, kan kültürlerinden 14 kültürde ESBL (+) E. Coli, 2'si KPC (+) olmak üzere 13 kültürde ESBL (+) Klebsiella pneumoniae, 6 kültürde 3'ü MDR olmak üzere Pseudomonas Aeruginosa, 3 kültürde MDR Acinetobacter baumannii, 2 kültürde VRE, 2 kültürde MRSA, 2 kültürde KPC (+) E. Cloaca, 1 kültürde KPC (+) Wautersiella falsenii ve 1 kültürde MDR Citrobacter freundii üremiştir. Ayrıca kan dışında farklı bölgelerden 13 kültürde ESBL (+) E. Coli, 2'si MDR olmak üzere 4 kültürde P. Aeruginosa, 4 kültürde ESBL (+) Klebsiella pneumoniae, 4 kültürde

MRSA, 2 kültürde *Acinetobacter baumannii*, 1 kültürde KPC (+) *Enterobacter cloacae* üremiştir.

Kan kültüründe üreme saptanan ve saptanmayan atakların genel özellikleri Tablo 12 'de sunulmuştur.

Tablo 12. Kan kültüründe üreme saptanan ve saptanmayan atakların klinik özellikleri

Değişken	Üreme +	Üreme -	p
Yatış süresi, ortalama $\pm$ SD, gün	30.31 $\pm$ 12.68	28.25 $\pm$ 12.01	0,083
MASCC, ortalama $\pm$ SD	20.45 $\pm$ 2.83	21.4 $\pm$ 2.08	<0.001
Nötropeni süre, ortalama $\pm$ SD, gün	14 $\pm$ 10.4	12.72 $\pm$ 11.14	0.249
Ateşli gün, ortalama $\pm$ SD	8.32 $\pm$ 6.4	5.77 $\pm$ 5.2	<0.001
Mortalite, n (%)	23 (15.8)	18 (4.6)	<0.001

İdrar kültüründe üreme saptanan 36 atak mevcuttu. Üreyen mikroorganizmalar, atakların 15'inde (%41.7) *Escherichia coli* / ESBL (-), 12'sinde (%33.3) *Escherichia coli* / ESBL (+), 2'sinde (%5.6) *Klebsiella pneumoniae* / ESBL (-), 2'sinde (%5.6) *Proteus mirabilis* iken, *Enterobacter cloacae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella oxytoca* ve *Raoultella ornithinolytica* birer atakta üremiştir.

Balgamda kültüründe üreme saptanan 19 atak mevcuttu. Mikrobiyolojik dağılımına bakıldığında 9'unda (%47.4) Gram (-) (ESBL negatif), 4'ünde (%21.1) Gram (-) (ESBL pozitif), 3'ünde (%15.8) diğer Gram (+), 1'inde (%5.3) Gram (+) (MRSA), 1'inde (%5.3) Gram (-) (karbapeneme dirençli) ve 1'inde (%5.3) MSSA saptandı. Sıklık sırasına göre 6'sında *Klebsiella pneumoniae* / ESBL (-), 3'ünde *Enterococcus faecium*, 2'sinde *Klebsiella pneumoniae* / ESBL (+), 2'sinde *Haemophilus influenza*, 1'er adet *Staphylococcus aureus* / MRSA, *Staphylococcus aureus* / MSSA, *Escherichia coli* / ESBL (-), *Escherichia coli* / ESBL(+), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas Aeruginosa* üremiştir.

Spesifik ateş nedeni oranlarına bakıldığında 367 hastada spesifik ateş nedeni tespit edilmişti. 174 atakta klinik ya da mikrobiyolojik olarak dökümanite edilebilen bir enfeksiyon olmaması nedeniyle nedeni bilinmeyen ateş olarak kabul edildi. Klinik ya da mikrobiyolojik nedeni tespit edilen atakların dağılımı Tablo 13’de sunulmuştur. Spesifik ateş nedenlerinin mortalite oranlarına bakıldığında bakteriyemi saptananların 20’sinde (%16.9), pnömoni olanların 13’ünde (%19.4), mukozit / tiftit olanların 4’ünde (%19), deri enfeksiyonu olanların 1’inde (%1.8) mortalite gelişmişti. İYE, batin absesi, kateter enfeksiyonu, anal enfeksiyon, orofarengeal enfeksiyon olan ataklarda mortalite gelişmedi.

Tablo 13. Spesifik ateş nedenleri

Endikasyonlar, n (%)	Toplam
	367
Bakteriyemi	118 (32.2)
Pnömoni	67 (18.3)
Deri enfeksiyonu	57 (15.5)
Anal enfeksiyon	37 (10.1)
Oral enfeksiyon	31 (8.4)
İdrar yolu enfeksiyonu	27 (7.4)
Ağır mukozit	21 (5.7)
Kateter enfeksiyonu	7 (1.9)
Batında abse	2 (0.5)

541 febril nötropenik atağın ampirik antibiyoterapilerine 3 basamakta olmak üzere tedavi modifikasyonu gerekliliği hesaplandı. Tedavi modifikasyon gerekliliği olan atakların 164’ü (%60.1) başlangıçta piperasilin tazobaktam tedavisi alıyorken, 109’u (%39.9) başlangıçta seftazidim tedavisi almaktaydı. Tedavi modifikasyon gerekliliği açısından piperasilin tazobaktam ampirik antibiyoterapisi ile seftazidim ampirik antibiyoterapisi mukayese edildiğinde fark istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p=1$).

Ataklarda ilk tedavi modifikasyonu olarak geçiş yapılan ajanlar ve nedenleri Tablo 14’de verilmiştir. Bunlardan daptomisin eklenen 4 hastadan ilkinde Gram (+) kok üremesi olması nedeniyle başlanmış ancak antibiyogram sonucu pierasilin tazobaktam sensitif *S. Mitis* olunca stoplanmıştı. İkincisinde Gram (+) kok üremesi olması nedeniyle başlanmış ancak antibiyogram sonucu metisilin sensitif *S. Haemolyticus* (MSKNS) olunca stoplanmıştı. Üüncüsüde Gram (+) kok üremesi olması nedeniyle başlanmış ancak antibiyogram sonucu metisilin sensitif *S. Hominis* (MSKNS) olunca stoplanmıştı. Son hastada klinik dökümanite edilmiş anal bölge enfeksiyonu nedeniyle başlanmış olup taburculuğa kadar tedaviye devam edilmişti. Tigesiklin bir hastada karbapenem tedavisi altında karbapenem dirençli *K. Pneumoniae* üremesi nedeniyle, diğerinde Gram (-) üreme bildirilmesi ve hipotansiyonu olması nedeniyle başlanmış kültür antibiyogram ESBL (+), KPC(-) *Klebsiella oxytoca* gelmesi sonrası karbapeneme revize edilmişti.

Ataklarda ikinci tedavi modifikasyonu olarak geçiş yapılan ajanlar ve nedenleri Tablo 14’de verilmiştir. Bunlardan daptomisin eklenen 2 hastada biri vankomisin tedavisi altında VRE (+) *Enterococcus faecium* üremesi nedeniyle, ikincisi cilt enfeksiyonu nedeniyle başlanmıştı. Amikasin, meropenem tedavisi altında Gram (+) üreme bildirilmesi nedeniyle başlanmış olup antibiyogram sonucu MSKNS *S. Haemolyticus* bildirilmesi nedeniyle stoplanmıştı. Tigesiklin başlanan 1 hastada ESBL (+) / KPC(+) *Wautersiella falsenii* üremesi nedeniyle başlanmıştı. Kolistin kan kültürü ve balgam kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi nedeniyle 1 hastaya başlanmıştı

Ataklarda üçüncü tedavi modifikasyonu olarak geçiş yapılan ajanlar ve nedenleri Tablo 14’de verilmiştir. Bunlardan kolistin eklenen hastalardan ilkinde, karbapenem altında ESBL (+), KPC (+) *Klebsiella pneumoniae* üremesi söz konusu idi. İkinci hastada ESBL (+) *E. Coli* üremesi olup antibiyogram sonucuna kadar başlanmıştı. Üçüncü hastada teikoplaninin + meropenem tedavisi altında hipotansiyon + sepsis geliştiği için başlanmıştı. Dördüncü hastada KPC (+) *Enterobacter cloaca* üremesi mevcuttu. Daptomisin eklenen hastalardan ilkinde VRE (+) *Enterococcus faecium* üremişti. İkincisine, VRE (+) *Enterococcus faecium* şüphesiyle başlanmış fakat antibiyogram sonucuna göre tedavi sonlandırılmıştı.

Üçüncü hastada kateter kültüründe MRSA üremesi olması nedeniyle başlanmıştır. Dördüncü hastada dirençli ateş ve Gram (+) kok üremesi olması üzerine profilaktik olarak başlanmış ancak kültür antibiyogramında S. Epidermidis (MSKSNS) üremesi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Tigesiklin 1 hastanın kan kültüründe Acinetobacter baumannii üremesi olması nedeniyle başlanmıştır.

541 febril nötropenik atağın ampirik antibiyoterapilerine 3 basamakta olmak üzere toplamda, 182 karbapeneme geçiş, 178 glikopeptid ekleme, 135 antifungal ekleme, 10 deskalasyon yapma, 10 daptomisin ekleme, 8 Karbapenem + Glikopeptid ekleme, 5 kolistin ekleme, 4 tigesiklin ekleme, 1 amikasin ekleme ve 1 glikopeptid + antifungal ekleme şeklinde tedavi modifikasyonuna gidilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi modifikasyonları ve nedenleri

Modifikasyonlar	Birinci	İkinci	Üçüncü	Toplam
Tedavi, n (%)	290	163	81	
Karbapenem	119 (41)	51 (31,3)	12 (14,8)	182
Glikopeptid	99 (34,1)	60 (36,8)	19 (23,5)	178
Antifungal	51 (17,6)	44 (27)	40 (49,4)	135
Karbapenem+Glikopeptid	8 (2,8)	0	0	8
Deskalasyon	6 (2,1)	3 (1,8)	1 (0,2)	10
Daptomisin	4 (1,4)	2 (1,2)	4 (0,8)	10
Tigesiklin	2 (0,7)	1 (0,6)	1 (0,2)	4
Glikopeptid+Antifungal	1 (0,3)	0	0	1
Amikasin	0	1 (0,6)	0	1
Kolistin	0	1 (0,6)	4 (0,8)	5
Neden, n (%)				
Dirençli ateş	106 (36,6)	67 (41,1)	26 (32,1)	
Yeni odak	67 (23,1)	35 (21,5)	8 (9,9)	
Antibiyogram sonucu	63 (21,7)	15 (9,2)	8 (9,9)	
Sepsis	34 (11,7)	23 (14,1)	16 (19,8)	
Yeni görüntüleme	15 (5,2)	20 (12,3)	22 (27,2)	
Deskalasyon	5 (1,7)	3 (1,8)	1 (1,2)	

Tedavi modifikasyonu yapılmayan 251 hastanın 3'ü ex olurken 248'i taburcu olmuştu. Taburcu olan bu 248 (%98.8) hasta modifikasyonsuz tedavi başarısı olarak tespit edildi. Tedavi modifikasyonu olan 290 hastanın 38'i ex olurken 252'si taburcu oldu. Taburcu olan bu 252 (%86.6) hasta modifikasyonla tedavi başarısı olarak kaydedildi. Ex olan 41 hasta tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildi. Antibiyotik tedavi modifikasyonu ve mortalite ilişkisine bakıldığında mortalite izlenen hastaların 3'ünde (%7.3) tedavi modifikasyonu yapılmamışken, 38'inde (%92.7) tedavi modifikasyonu yapılmıştı. Fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 10).

Gram (+) etkili antibiyotik başlama endikasyonları Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Gram pozitif tedavi başlama endikasyonları

Endikasyonlar, n (%)	
Deri enfeksiyonu	76 (33.9)
Sepsis/hemodinami bozukluğu	55 (24.6)
Gram (+) kültür	37 (16.5)
Radyolojik olarak dökümente edilmiş pnömoni	22 (9.8)
Ağır mukozit	19 (8.5)
MRSA/VRE	9 (4)
Kateter enfeksiyonu	6 (2.7)

*MRSA: Metisilin rezistans stafilokok aureus, VRE: Vankomisin rezistans enterokok

Atakların 214'ünde (%39.6) komorbidite mevcuttu. Mortalite gelişimi ve komorbidite ilişkisine bakıldığında mortalite gelişen atakların 20'sinde (%48.8) komorbidite yokken, 21'inde (%51.2) komorbidite vardı. Fark istatistiksel açıdan anlamsız idi ($p=0.135$).

5.TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda yeni sitotoksik tedavi rejimleri ve gelişen destek tedavi olanakları hastaların prognozunu iyileştirmiştir. Bu gelişimin kaçınılmaz etkisi olarak, tedavinin neden olduğu daha derin immünsupresyon, mukozit sıklığındaki artış ve invaziv teşhis ve terapötik prosedürlerin daha etkin kullanımı nedeniyle ciddi enfeksiyon riskinde belirgin artış izlenmeye başlamıştır (136).

Hematolojik maligniteli hastalardan kemoterapinin neden olduğu febril nötropeni sık görülen, hastaları ciddi enfeksiyonlara yatkın hale getiren, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir toksisitedir (3). Febril nötropeni, tıbbi bir acil durumdur ve ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin hızlıca, en geç 1 saat içerisinde başlanmasını gerektirir (4). Majör komplikasyon yaklaşık %25-30 oranında gözlenir ve bazı hasta gruplarında mortalite %11'e kadar çıkmaktadır (60). Bu mortalite oranlarının büyük çoğunluğu bakteriyel etkenlerle ilişkilidir. Biz de çalışmamızda bahsedilen tüm bu faktörleri bakteriyel etkenler açısından değerlendirmeyi amaçladık.

İleri yaş özellikle malignitesi olan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Yaş ile birlikte hem B hem de T hücre işlevi azalacağından bağışıklık sisteminin doğal işlevi azalır. Ayrıca yaşlı hastalar genellikle daha kırılgandır ve enfeksiyon duyarlılığını etkileyen komorbiditelere sahiptirler (137). IDSA 2010 febril nötropeni tanı ve tedavi kılavuzunda da belirtildiği ve MASCC skoru parametrelerinden biri olduğu halde ileri yaş açısından çalışmamızda mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Virijevic M. ve ark. çalışmasında >55 yaş hastalarda mortalite anlamlı derecede yüksek bulunmuş (138). Tumbarello M. ve ark çalışmasında >55 yaş hastalarda mortalite açısından anlamlı risk artışı söz konusuydu (136). Jaffar ve arkadaşlarının 231 hastada 372 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmada ise çalışmamızdaki gibi yaş ile mortalite ilişkisi saptanmadı (139). Çalışmamızda yaş ortalaması bahsedilen çalışmalara kıyasla daha düşüktü (sırasıyla 55, 53 ve 46 idi) ve sonuçlardaki anlamsızlık buna bağlandı. Benzer şekilde Ghosh I ve ark.

çalışmalarında medyan yaş 33 bulunmuş ve bu grupta mortalite oranı %8 ile neredeyse çalışmamızla aynı saptanmış ve mortalite ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış (140).

Febril nötropenik ataklarda hastaların seyrini belirleyen en önemli parametrelerden biri hematolojik malginitenin kendisidir. Bilindiği gibi AML'ler erişkinlerin en sık akut lösemileridir. Yüksek doz kemoterapi alan AML hastaları yüksek riskli febril nötropenik ataklarla karşımıza çıkar (10,141). Ayrıca hastaların prognozunu öngören en önemli faktörler, altta yatan hastalığın kontrol altında olup olmadığıdır. Bu nedenle hastaların altta yatan hastalıkları uygun şekilde tedavi edilmeli, ateş ve enfeksiyon varlığı primer hastalığın tedavisini geciktirecek bir faktör olarak görülmemelidir (141). Çalışmamızda gözlemlediğimiz en sık primer tanı AML olup literatürle benzerlik göstermekteydi. Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve ark.'nın çalışmalarında febril nötropenik ataklarda hematolojik tanılar sıklık sırsına göre, %50.9 AML, %28 NHL ve %14 ALL şeklindeydi (142). Jaffar ve ark. 231 hastada 372 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmalarında hastaların primer tanıları ile mortalite arasında bir ilişki saptamadılar (139). Buna karşılık Kartal Y. ve ark.'nın çalışmasında AML tanılı febril nötropenik hastalarda mortalite 2.4 kat fazla görülmüştü (143).

Febril nötropenide nötropenik ateş sendromları açısından bakıldığında çalışmamızda atakların %34.9 KDE, %32.9 MDE, %32.2 NBA şeklinde idi. Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MDE enfeksiyonların oranı %29.62 idi (142). Literatürün aksine ülkemizde yapılan Sarı. R ve arkadaşlarının çalışmasında MDE oranı %58.3, NBA oranı %24.7 olarak tespit edilmişti (144). Yine ülkemizde Aslan M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise %39.9'u KDE, %21.1'i MDE, %39'u ise NBA olarak tespit edilmiştir (145). Enfeksiyon kategorilerine göre mortalite değerlendirildiğinde, çalışmamızda mortalite gelişen grubun %56.1'i MDE, %36.6'sı KDE, ve sadece %7.3'ü NBA idi. Bu 3 grup enfeksiyon kategorileri tüm hastalarda değerlendirildiğinde homojen dağılırken, klinik ya da mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen enfeksiyon varlığında mortalite, istatistiksel olarak anlamlı şekilde baskındı. Çalışmamızdaki kadar yüksek oranda olmasa da Aslan M. ve ark.'nın çalışmasında mortalite gelişen

41 hastanın 14 'ünde klinik ya da mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyon kaynağı saptanmıştı (145). Klinik dökümanite enfeksiyon varlığında mortalitenin daha sık olması, diğer hasta gruplarında ateşin, kan transfüzyonları, ilaçlara bağlı ateş, kemik iliğinin supresyondan çıkarken oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon gibi, enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanma ihtimali olabilir.

MASCC skoru, febril nötropenik hastalarda komplikasyon ve ölüm riskini hasta gruplarına ayırarak tanımlayan bir skora sistemidir. Hem solid tümönlere hem hematolojik malignitelerde geçerliliği olan, objektif skora sistemi olarak hasta takibinde önemli yere sahiptir. Düşük riskli hastaları göstermede daha başarılıdır. Hematolojik malignitelerde duyarlılığı %59 -95 arasında değişmektedir (72). Çalışmamızda MASCC skoru azaldıkça istatistiksel olarak anlamlı ölçüde mortalitenin arttığı gözlenmiştir. Uys ve ark. çalışmamızla benzer sonuçlar bildirmişlerdir Paesman ve ark.'nın çalışmasında MASCC skoru ile majör komplikasyonlar açısından ters korelasyon tespit edilmiştir (146).

Çalışmamızda febril nötropeni atakların %67.8'inde nötropeni süresi >7 gün, ortalama nötropeni süresi ise $13,05 \pm 10,96$ gün idi. Nötropeni süresi ≤ 7 gün olan hastaların mortalite oranı %1.1 iken, nötropeni süresi >7 gün olan hastalarda mortalite oranı %10.6 idi ve fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada bu oran %76.6 idi ve mortalite açısından anlamlı idi (142). Talcott JA ve ark. tarafından yapılan çalışmada da çalışmamız ile uyumlu sonuçlar içeriyordu (60). Tumbarello M ve ark. nötropeni süresi olarak 10 günü almıştı ve ≥ 10 gün nötropeni süresi hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda mortalite açısından 6 kat anlamlı bulunarak en önemli risk faktörü olarak tespit edilmişti (136). Darmon M. ve ark. ise nötropeni süresi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdi (147).

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda komplikasyonu, morbiditeyi, mortaliteyi etkileyen en önemli sorunlardan biri olan hastanede yatış süresi, aynı zamanda bu hasta grubunda sağlık maliyetlerinin de %40-50'sini oluşturmaktadır (148). Çalışmamızdaki ataklarda ortalama yatış süresi 28.81 ± 12.22 gün ve ortanca yatış süresi 26 (4-115) gün idi. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında ortalama yatış süresi, mortalite gelişen hastalarda anlamlı olarak

daha fazla idi. Rosa R. ve ark.'nın çalışmasında ortalama yatış süresi 16 gün olarak hesaplanmış ve >10 gün hastane yatışı oranı %69 olarak belirlenmiştir. Uzamış yatışın en önemli risk faktörleri, nötropeni süresi, yüksek doz kemoterapi rejimleri ve MDR Gram (-) bakteriyemiler olarak tespit edilmiştir. Uzayan yatışlar ile MDR bakteriyemilerinin karşılıklı olarak birbirlerinin risk faktörleri olduğu saptanmıştı, diğer bir deyişle, uzamış yatış MDR bakteriyemi riskini artırırken, MDR bakteriyemisi uzamış yatış riskini artırmakta idi (149). G-CSF kullanımı mortaliteye katkısı olmasa da enfeksiyon oranını azaltma ve hastane yatışı süresini kısaltması yönüyle sağlık maliyetlerini de azaltacağından profilaktik olarak kullanımı düşünülebilir.

Nötropeni süresini, hastanede kalış süresini ve ateşli seyir süresini kısaltsa da antibiyoterapi yanında profilaktik kullanımı tartışma konusu olan G-CSF açısından çalışmamız incelendiğinde febril nötropenik atakların 338'inde (%62.5) G-CSF kullanılırken, 203'ünde (%37.5) G-CSF kullanılmadığı tespit edildi ve istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Ülkemizde Aslan M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada atakların %11.1'in de G-CSF kullanılmış ancak G-CSF'in mortalite ve morbiditeye etkisi gösterilememiştir (145). Limvoropitak W. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada G-CSF kullanım oranı %71.4 olarak tespit edilmiştir (150). Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada G-CSF kullanım oranı %25 idi (142). Rahul ve M. ve ark. 1553 hastayı kapsayan 14 randomize çalışmanın meta-analizinde G-CSF'lerin sadece ampirik antibiyotik verilmesine kıyasla genel mortaliteyi ve enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi anlamlı azaltmadığını tespit etmişler. Ancak G-CSF alan bireylerin 10 günden uzun süre hastane yatışları, nötropeni süreleri ve antibiyotik kullanım süreleri belirgin ölçüde daha düşük tespit edilmiş (151). Mortalite yönüyle katkı sağlamadığı literatürde aşikar olan G-CSF'lerin kullanımı konusu, kendi maliyetlerinin boyutu ile kullanılmamaları durumunda oluşan uzayan yatış, verilen fazla tedavi, gelişen komplikasyonların tetkik ve tedavi maliyetlerinin boyutunu kıyaslayacak büyük çaplı çalışmalara ilham vermektedir.

Febril nötropeni, erken teşhis ve mümkün olan en kısa sürede antibiyotik verilmesini gerektiren tıbbi bir acil durumdur. Ancak çoğu zaman ateş tek belirtidir

hatta bazı özel hasta gruplarında ateş yanıtı da olmayabilir. Bu hastalarda klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik veriler genellikle ateşin kaynağını ortaya çıkarmada başarısız olur. Bu aşamada CRP ve prokalsitonin gibi biyomarkerların önemi ortaya çıkmaktadır. CRP, malignitede çoğunlukla biyokimyasal inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılan bir akut faz proteinidir, ancak konsantrasyonu, inflamasyonun başlamasından 24 ila 48 saat sonrasına kadar artmayabilir. CRP'nin serum konsantrasyonları, doku hasarının derecesi ve bazal malignitenin aktivitesi ile orantılıdır. Prokalsitonin ise kalsitoninin prohormonudur ve birçok çalışma prokalsitoninin nötropenik hastalarda önemli bir belirteç olarak yararlı olabileceğini göstermiştir (97). Çalışmamızda CRP ve prokalsitonin mortalite ile anlamlı ilişkiliydi. Massaro K. ve ark.'nın yaptığı çalışmada prokalsitoninin enfeksiyonun şiddetiyle kolere olduğu, CRP'nin kolere olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca prokalsitonin ve CRP'deki değişimler kendi arasında da korele bulunmamıştır. Tedavi yanıtı da prokalsitoninde daha hızlı bulunmuştur (97). Giamarellos-Bourboulis ve ark., 115 febril nötropenik yetişkinle yapılan prospektif bir çalışmada, prokalsitoninin enfeksiyonun erken saptanması için yararlı bir tanı aracı olabileceğini ortaya koymuştur (152). Benzer şekilde Chun –Wei Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prokalsitonin febril nötropenili hastalarda bakteriyeminin prediktif belirteci olarak kabul edilmiştir (153). Shilpakar R. ve ark.'nın 124 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmada prokalsitonin %91 özgüllük ve %69 duyarlılık ile enfeksiyonu saptamada önemli bir belirteç olarak saptanmakla birlikte mortalite ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir (154). Çalışmamız ve bahsedilen diğer çalışmalar ışığında CRP yine aktif olarak kullanılmakla birlikte diğer faktörler ve primer malignite yükünden etkilenebileceği ve enfeksiyon sırasında geç yükselip geç düşebileceği için prokalsitonin febril nötropenik hastaların enfeksiyon takiplerinde daha ön plana çıkarılabilir. Kültür, enfeksiyonu saptamada altın standart olmakla birlikte sonuçların elde edilmesi için süreye ihtiyaç duyulması tedavide gecikmeye ve hastanın sağkalımında olumsuz gidişe yol açabilir. Bu sebeple başta prokalsitonin olmak üzere biyomarkerlar dolaylı sonuçlar verse de hızlı olmaları yönüyle antibiyotik tedavilerinin optimizasyonu açısından faydalı görünmektedir.

Kritik hastalarda santral venöz kateterler (SVK) hayati olmakla birlikte deri bütünlüğünü bozması nedeniyle bakterilerin kan dolaşımına giriş kapısıdır. Ayrıca

bakteri kolonizasyonu için bir potansiyeldir. Özellikle başta Gram (+) etkenler olmak üzere bakteriyemi riskini artırır. Buna karşılık, intravasküler kateterlerin antiseptik kaplaması, kateterle ilişkili kolonizasyonu ve gelişebilecek enfeksiyonları azaltmada etkili olabilir. Belgelenmemiş sepsisi olan hastaların SVK'lerin erken çıkarılması düşünülmelidir (137). Çalışmamızda febril nötropenik atakların toplam 47'sinde SVK olup saptanan 4'ünde pozitif üreme tespit edilmişti. Kateteri olan hastaların %38.3'ünde kanda üreme saptanırken, kateteri olmayan hastaların %25.9'unda kanda üreme saptandı. Fark istatistiksel açıdan anlamsızdı. 47 kateteri olan hastanın 16'sında (%34), kateteri olmayan 494 hastanın 25'inde (%5.1) mortalite gelişti. Kateteri olanların ataklarında, olmayanlara nazaran mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Karthus M. ve ark.'nın akut lösemili santral venöz kateterli hastaları inceledikleri çalışmada 178 santral venöz kateteri olan hastada 40 (%22) üreme tespit edilmişti. 8'i Gram (-), 31'i Gram (+) etkenler olup 1'inde fungal etken üremiştir. 31'inde eş zamanlı olarak bakteriyemi tespit edilmişti (155). Jaffar ve ark.'nın 231 hastada 372 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmada hastaların %30'unda SVK olmasına rağmen mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır (139). Kateterde üreyen etkenler ve mortalite ilişkisi birçok çalışmada farklı sonuçlar verirken bunun sebebi kişisel hijyenin ve sağlık personeli hijyeninin hem kişiler arası hem toplumlar arası çok değişkenlik göstermesi olabilir. İnvaziv terapotik bir yöntem olması nedeniyle sadece etkenler, antibiyotikler ve tanılar üzerinden değerlendirmek doğru olmayacaktır.

Yatan hastalarda morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli faktörlerden biri olan akut böbrek yetmezliği (ABY) açısından çalışmamızın sonuçları incelendiğinde ABY gelişen febril nötropeni ataklarında mortalite açısından anlamlı fark saptandı. Tumbarello M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada da ABY 30 günlük mortalite açısından en önemli risk faktörlerinden biri olarak tespit edilmiştir (136). Yine Darmon M. ve ark.'nın febril nötropenik hastaları inceledikleri çalışmada benzer sonuçlar mevcuttu (147). Ülkemizde yapılan Kartal Y. ve ark.'nın çalışmasında ABY mortalite açısından 78.7 kat anlamlı bulunmuştur (143). Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda ABY nedeni olabilen pek çok faktör arasında en sık neden gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle sepsis ve hipoperfüzyondur. Diğer nedenler arasında metabolik komplikasyonlar (tümör lizis sendromu ve hiperkalsemi),

neoplastik hücrelerin renal infiltrasyonu, obstrüktif nefropati, glomerülonefrit ve tedaviye bağlı nefrotoksisite yer alır. ABY, hastalarda hastanede kalış süresini ve bakım maliyetini belirgin şekilde artırır. Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle kemoterapötik ilaç farmakokinetiğindeki değişiklikler, yetersiz dozla remisyona ulaşma şansının azaltabilir ya da aşırı dozla toksisiteye neden olabilir. Sonuç olarak malignitenin optimal yönetimini de engelleyebilir. Bu yönüyle ABY hem kendisi mortaliteye neden olabilir hem de sekonder olarak primer hastalığın progresyonu yoluyla mortaliteye neden olabilir (156,157). Emmanuel Canet ve ark.'nın hematolojik malignitelerde akut böbrek yetmeliğini inceledikleri çalışmada hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan hastaların %17'sinde yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş. Bu hastalarının %68.5'inde ABY mevcutmuş ve bunların %36'sında hemodiyaliz ihtiyacı gelişmiş. Hastaların %15'inin optimal kemoterapi tedavisi alamadığı saptanmış (157).

Febril nötropeni ataklarının erken dönem enfeksiyonlarından büyük oranda bakteriler sorumludur. Mortalite çoğu zaman bu bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Yüksek riskli hastalar *Pseudomonas aeruginosa* ve hastanın olduğu kurumda yaygın olan diğer gram-negatif organizmaları kapsayacak şekilde yatırılarak intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Kılavuzlarda önerilen ve etkinlik yönüyle kendini ispatlamış ajanlar arasında sefepim, piperasilin - tazobaktam, seftazidim veya antipsödomonal karbapenemler (imipenem veya meropenem) bulunur. Bu ajanlarla monoterapi, kombinasyon rejimleri kadar etkilidir ve toksisite yönüyle daha güvenilirdir (3). Hastanemizde ampirik antibiyoterapide Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ile oluşturulan protokol gereği yerel koşullar, yerel etkenlerin epidemiyolojik özellikleri, direnç durumları ve ekonomik faktörler değerlendirilerek primer protokol olarak seftazidim ve piperasilin tazobaktam kullanılmakta ve eğer hastada gerekli endikasyonlar varsa primer protokol dışında karpanemler, Gram (+) etkenlere karşı etkili antibiyotikler, antifungaller ya da daha ileri basamak antibiyotik ajanlar kullanılmaktadır. IDSA 2010 kılavuzunda ampirik antibiyoterpide primer protokol olarak bahsedilen karbapenemler merkezimizde tedavi modifikasyonunda kullanılmaktadır. Çalışmamızda ampirik antibiyoterapi olarak 302'sinde (%55.8) piperasilin tazobaktam, 200'ünde (%37) seftazidim başlandığı tespit edildi. 38 atakta (%7)

protokol dışı ampirik antibiyotik başlandığı görüldü. Primer protokol olarak başlanan piperasilin tazobaktam ve seftazidim kullanan hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde fark istatistiksel açıdan anlamsızdı. Bu atakların %45.8'i başlanan ampirik antibiyoterapi ile tedavi modifikasyonuna ihtiyaç olmadan taburcu oldu. Limvoropitak W. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kullanılan ampirik antibiyotikler %49.6 piperasilin/tazobaktam, %23.3 seftazidim ve %19.6 karbapenemler olarak tespit edilmiştir (150). 372 febril nütropenik atağın incelendiği Jaffar ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise en sık kullanılan ajanlar imipenem (%38) ve seftazidim (%7.5) şeklindeydi, diğer hastalar kombine antibiyotik tedavileri ile tedavi edilmişti (158). Carmona-Bayonas A. ve ark.'nın yaptığı çalışmada piperasilin tazobaktam (%51), amoksisilin/klavulanat + siprofloksasin (%14), sefepim (%9) ve meropenem (%10) oranında ampirik olarak başlanmıştı (60). Paul M. ve ark.'nın 33 çalışmanın metaanalizi şeklinde tasarladıkları çalışmada ampirik antibiyoterapi olarak seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, piperasilin tazobaktam ve sefaperazon incelenmiş. En düşük mortalite istatistiksel olarak anlamlı şekilde piperasilin tazobaktama, en yüksek mortalite sefepime ait bulunmuş. Karbapenem grubunda daha az tedavi modifikasyonuna ihtiyaç olduğu görülmüş. Ancak karbapenemlerin daha fazla yan etkisi olması, mortalite açısından diğerleri ile benzer olması ve dirençli Gram (-) bakteriler önemli olması nedeniyle ampirik kullanılmalarının sınırlandırılmasının uygun olacağını önermişler (159). FEN'in sağlıklı atlatılmasında her kurumun kendi ampirik antibiyotik rejimlerini belirlemesi gereklidir. Bu rejimler yerel bakteriyel epidemiyolojiye göre belirlenmeli, en sık izole edilen etkenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları gözetilmelidir. Böylece hem gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilir hem de dirençli mikroorganizma gelişiminin önüne geçilebilir.

IDSA 2010 febril nütropeni tanı ve tedavi kılavuzunda, antibiyoterapiyi, kanıtlanmış enfeksiyonu ya da nüks eden ateşi olan hasta 48 saat boyunca ateşsiz olana ve mutlak nötrofil sayısı (ANC) ≥ 500 olana kadar 14 gün veya daha uzun süre devam edilmesini önermektedir. Ayrıca NBA'lerde de en az nütropeni süresi kadar ampirik antibiyoterapiye devam edilmesi önerilmektedir (3). Kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastaların %80 kadarı tedavi sırasında ateş yaşayacak ve %30-40'ında klinik, mikrobiyolojik veya radyografik olarak dökümanite edilebilen

bir enfeksiyon kaynağı olmayacaktır (3). Çünkü bilindiği üzere hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon nedenleri dışında primer hastalığın kendisi, nötropeniden çıkış, iatrojenik (kemoterapi, kan transfüzyonu, antibiyotikler), kanama, tromboz gibi nedenlerle de ateş görülebilmektedir (160). Kemoterapi nedeniyle derin ve uzun süre nötropenide kalacak olan hastalar belki de sebebi enfeksiyon değilken nötropeniden çıkana kadar uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalabilmektedirler. Uzun süreli antibiyotik kullanımı ise ilaca bağlı alerjiler, renal veya hepatik toksisite ve bakteriyel direnç gibi çeşitli yan etkilere ve maliyet artışlarına neden olmaktadır. Bu durum bu hasta grubunda antibiyotiğin erken kesilebilirliği sorusunu akla getirmektedir. Bu yönüyle çalışmamızda, 14 günü sınır alarak 14 gün ve altı antibiyotik tedavisi alan hastalar ile 14 gün üzerinde antibiyotik tedavisi alan hastaları kıyasladık. Atakların ortalama antibiyotik kullanım süresi ise 16.32 ± 13.04 gün olup, %56.7'sinin 14 gün ve altında antibiyotik tedavisi aldığı, %43.3'ünün 14 gün üstünde antibiyotik tedavisi aldığı ancak bunun mortaliteye bir etkisi olmadığını tespit ettik. Çalışmamıza paralel olarak Clech L ve ark.'nın prospektif olarak yaptıkları ANTIBIOSTOP isimli çalışmada febril nötropenili NBA hastaları tarihsel olarak 2 gruba ayrılmış. İlk grup NBA hastalarına nötropeniden bağımsız olarak tüm antibiyotikler ateşin düzelmesinden 48 saat sonra kesilmiş. İkinci grup NBA hastalarında nötropeniden bağımsız ve ateşin seyrinden bağımsız olarak antibiyotikler 5. günde kesilmiş. Bu 2 grup arasında tekrarlayan ateş, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamış (161). Manuela Aguilar-Guisado ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada klinik açıdan stabil, kanıtlanmış bir enfeksiyonu olmayan hastalarda ampirik antibiyotiklerin 72 saatlik ateşsiz dönem sonrası nötrofil sayısından bağımsız olarak güvenli bir şekilde kesilebileceği gösterilmiş (161,162). Ly S. W. ve ark. çalışmalarında hastaları ampirik antibiyotik süresini ≤ 9 gün ve > 9 gün olarak gruplandırmışlar. ≤ 9 gün ampirik antibiyotik alan grup ortalama 8 gün daha az ampirik antibiyotik almış ve ≤ 9 gün ampirik antibiyotik alan grupta tekrarlayan ateş, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gibi olumsuzluklar yaşanmamış. Çalışmalarındaki bu sonuçlarla kurumsal protokolde hastaların 72 saat boyunca klinik olarak stabil olmaları ve en az 7 gün ampirik antibiyotik almaları durumunda, belgelenmiş bir enfeksiyon kaynağı olmayan hastalar için ampirik antibiyotik yerine profilaktik

rejimlere geçiş şeklinde protokol değişikliğine gitmişler (163). Shilpakar R. ve ark.'nın 124 febril n6tropeni atağını inceledikleri çalışmada bakteriyemisi olan grupta ortalama antibiyotik kullanım s6resini 11.4 g6n, bakteriyemisi olmayan grupta 10.8 g6n olarak belirlemişler. Bakteriyemi gelişimi ve antibiyotik s6resi y6n6yle bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (154). T6m bu çalışmalar ışığında NBA ateşli hastalarda antibiyotik tedavisini yakın takip edilerek klinik ya da mikrobiyolojik gereklilik halinde tekrar başlamak 6zere erken kesmek uygulanabilir.

Hematolojik maligniteli febril n6tropenik hastalara başlanan ampirik antibiyoterpi sonrası hastalarda yanıt alınamaması, yeni odak saptanması, hemodinamik açıdan instabil olan hastalar veya klinik ya da mikrobiyolojik d6k6mante enfeksiyonda endike ise tedavi modifikasyonundan kaçınılmamalıdır (3,65). Çalışmamızda tedavi modifikasyonu gereken hastalarda mortalite istatistiksel açıdan anlamlı olarak y6ksekti. Kartal Y ve ark.'nın çalışmasında da tedavi modifikasyonu gereken hastalarda mortalite 33.6 kat daha y6ksek saptanmış (143). Tedavi modifikasyonu gereken hastalar kritik hastalar olduğundan mortalitede artış beklenen bir durumdur. Tedavi modifikasyonu gerekenlerde artan bu mortalite, başlanan ampirik antibiyoterapinin etki spektrumunun ne kadar 6nemli olduğunu vurgulamaktadır. 6nk6 bir kez yetersiz başlanan ampirik antibiyoterapi, sonrasında modifiye edilse de mortalite artışı kaçınılmaz olabilmektedir.

Sitotoksik tedavilerin oluşturduğu mukozal hasar ve damar yolu, kateter gibi invaziv işlemler nedeniyle bariyerlerin bozulması sonucu hematolojik maligniteli febril n6tropenik hastalarda 6zellikle geleneksel etkenlerden ziyade deride, ağız boşluğunda ve gastrointestinal sistemde yaşayan endojen flora etkenlerine bağlı bakteriyemi riski de artar (137). Bakteriyemi hematolojik maligniteli hastalarda %11-38 arasında g6zlenen en sık enfeksiy6z komplikasyonlardan biridir. Bu bakteriyemilerin mortalite oranları %12-42 arasında değişmektedir (136). Çalışmamızda kan k6lt6r6 açısından incelendiğinde febril n6tropenik ataklarda 541 atağın 146'sında (%27) kanda 6reme saptanmıştır. Çalışmamızda bakteriyemisi olan hastalarda mortalite istatistiksel anlamlı şekilde y6ksekti. Kartal Y. ve ark.'nın bakteriyemileri inceledikleri çalışmasında bakteriyemilerde mortalitenin 3.3 kat daha fazla g6r6ld6ę6 tespit edildi (164). Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve ark.'nın

yapmış olduğu çalışmada kan kültürü pozitiflik oranı tüm ataklar baz alındığında %19.4, kültür pozitifliği baz alındığında ise %65.6 olarak tespit edilmiştir (142). Jaffar ve ark.'nın çalışmasında bakteriyemi oranı %13.5 olarak bulunmuştur (158). Değişkenlik gösteren bu oranlar kurumsal izole edilen mikroorganizmaların ve antimikrobiyal dirençlerinin farklı olması, başlanan primer protokol rejimlerinin kurumlarda farklı olması, kliniklerin yönetsel ve ekonomik koşullarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Norgaard M. ve ark.'nın 1666 hematolojik maligniteyi izledikleri çalışmada bakteriyemi riskinin malignite tipine göre önemli ölçüde değiştiğini tespit etmişler. Mortaliteyi malignite tipi etkilemezken, bakteriyemi tipinin önemli ölçüde etkilediğini göstermişler (165). Çalışmamızda görülen bakteriyemilerde en sık primer hematolojik malignite %39.7 ile AML idi. Tumbarello M. ve ark.'nın hematolojik malignitelerde bakteriyemik mortaliteyi inceledikleri çalışma da çalışmamıza benzer şekilde en sık hematolojik tanı %40'dan fazla olacak şekilde AML olarak tespit edilmiş. Benzer şekilde Hamidi A. ve ark.'nın ülkemizde yapmış olduğu çalışmada da febril nötropenik bakteriyemilerde en sık hematolojik malignite olarak AML tespit edilmiş (166).

Sitotoksik tedavilerin gelişmesiyle birlikte izole edilen etkenlerin yoğunluğu ve oranları yıllar geçtikçe değişkenlik göstermiştir. FEN hastalarında mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş etkenler incelendiğinde 1960'lı yıllarda Gram (-) etken oranları daha fazla iken 1980'li yıllarda Gram (+) etkenler daha fazla saptanır oldu. Ancak 2000'li yıllarda dirençli Gram (-) bakteriler daha baskın tespit edilmeye başlanmıştır (76). Ayrıca yerel kurumlar arasında izole edilen etkenlerin oranı farklılık gösterebilir. Hatta aynı merkezde farklı dekalarda izole edilen etkenlerin sıklık ve dağılımında farklılıklar gözlenmektedir (3,167). Tumbarello M. ve ark.'nın çalışmasında %57.1'inde Gram (+) ve %37.8'inde Gram (-) etkenler mevcuttu (136). Çalışmamızda bu oran 103'ünde (%70.5) Gram (-), 43'ünde (%29.5) Gram (+) olmak üzere Gram (-) etkenlerin üstünlüğü şeklindeydi. Bu durum paragrafın girişinde bahsedilen nedenler dışında çalışmamızda çoğu koagülaz negatif stafilokoklar olmak üzere olası kontaminasyon olan ya da etken kabul edilmeyen Gram (+) üremelerin çalışmaya dahil edilmemesiyle ve kliniğimizde kateter

uygulamaların mümkün olduğunca az kullanılmaya çalışılmasıyla açıklanabilir. Çünkü mortalite oranlarına bakıldığında çalışmamızda Gram (-) etkenlerin %16.5, Gram (+) etkenlerin %14 şeklindeki istatistiksel açıdan anlamsız mortalite oranları ile Tumbarello M. ve ark.'nın çalışmasında Gram (-) etkenlerin %23, gram (+) etkenlerin %14.6 olan mortalite oranları bezerlik göstermekteydi. Buna paralel olarak çalışmamıza benzer şekilde Limvoropitak W. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Gram (-) bakteriler %52.6, Gram (+) bakteriler %9 olarak tespit edilmiştir (150). Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve ark.'nın çalışmalarında Gram (-) bakteriler %63.4, Gram (+) bakteriler % 36.6 olarak tespit edilmişti (142). Shilpakar R. ve ark.'nın 124 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmada Gram (-) bakteriler %86, Gram (+) bakteriler %14 olarak tespit edilmiştir (154). Sonuç olarak çalışmalara bakıldığında görüldüğü üzere bakteriyemiye sebep olan etkenler, antibiyogram profilleri, mortalite ilişkileri yıllara, kurumlara, ülkelere hatta çalışma dizaynına göre bile değişebilmektedir. Bu nedenle her kurum belli zaman aralıkları ile kendi mikrobiyolojik epidemiyolojisini belirleyecek çalışmalar yapmalı ve sonuçlara uygun ampirik antibiyoterpi protokolleri belirlemelidir.

Ampirik antibiyoterapi sonrası tedavi modifikasyonu ve süresini belirlemede, hastanın klinik seyrini belirlemede en önemli parametre izole edilen etkenin ve antibiyotik duyarlılığının ne olduğu olabilir. Shilpakar R. ve ark.'nın çalışmasında en sık izole edilen Gram (-) etken E coli ve en sık izole edilen Gram (+) etken S. Aureus olarak tespit edilmiş (154). Tumbarello M. ve ark.'nın çalışmasında ise en sık, Gram (-) etkenlerden E. Coli %35.5, P. aeruginosa %17, K pneumoniae %2.8 oranında ve Gram (+) etkenlerden %28.1 Koagülaz negatif stafilokoklar, %11.9 S. Aureus, %4.6 alfa hemolitik streptokoklar oranında izole edilmiş (136). Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve ark.'ın çalışmasında en sık izole edilen Gram (-) ajan E. Coli (%32.14) iken, en sık izole edilen Gram (+) ajan S. Aureus olarak saptanmış (142). Çalışmamızda da bakteriyemi olan ataklarda etkenlerin alt grupları incelendiğinde Gram (-) açıdan %39 E. Coli, %1.2 KPC (+) ve %7.7 KPC (-) olmak üzere %15.7 Klebsiella pneumoniae, %4.2 P. Aeruginosa ve Gram (+) açıdan %5.5 S. Mitis, % 7.6 Kogülaz negatif stafilokoklar, %5.5 S. Auresus, %5.5 E. Faecium en sık izole edilen bakteriyel etkenlerdi. Çalışmamızın verileri diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Elde edilen bu kültür sonuçları ışığında tedavi genişletilerek veya

ajan değştirilerek veya deskalasyon uygulanarak etkene yönelik spesifik tedaviye geçilmesi hem hastanın sağkalımı açısından daha etkili olacak hem tedavi maliyetlerinin optimize edecektir. Ayrıca yanlış ve gereksiz uzun süre aynı ajanla tedavi sonucu febril nötropenik hastlarda giderek artan ve global sorun haline gelen multi-drug rezitan patojenlerin önüne geçilebilecektir.

Artan enfeksiyöz komplikasyon riski nedeniyle febril nötropenik hastalarda uzun süre antibiyotik kullanımı multi-drug rezistan organizmaların gelişmesine neden olur. Gram (-) bakteriler, anti-psoudomanl penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozidler veya florokinolonlar olmak üzere 4 kategoriden en az 3'üne duyarlı değilse MDRO olarak kabul edilmelidir (137). Çalışmamızda bulgularda bahsedildiği üzere toplam 72 adet MDR etken üremesi mevcuttu. Garcia-Vidal C. ve ark.'nın akut lösemili hastalarda multi-drug rezistan etkenleri incelediği çalışmada 589 atakta 110 adet MDR etken içeren kültür mevcuttu. 31 kültürde ESBL (+) E. Coli, 10 kültürde ESBL (+) K. Pneumoniae, 41 kültürde MDR P. Aeruginosa, 4 kültürde MRSA ürerken hiç VRE ve KPC (+) Enterobacter ürememişti ve MDR olan kültürlerle olmayanlar kıyaslandığında mortalite açısından anlamlı fark mevcuttu. Özellikle yetersiz ampirik antibiyoterpi ile takip edilen MDR üremesi olan hastalarda mortalitede 11 kat artış bulunmuştu (168). Çalışmada özellikle MDR P. Aeruginosa sayısındaki yükseklik dikkat çekmektedir ve bizim çalışmamızda bu oran düşük kalmıştır. Diğer taraftan çalışmamızda saptanan VRE ve KPC (+) enterobakter, Garcia-Vidal C ve ark.'nın çalışmasında izole edilememiştir. Bu da daha önce bahsedilen ampirik antibiyoterpi tedavi rejimini belirlemede ki en önemli faktörlerinden birinin yerel koşulların farkındalığı tezini desteklemektedir. Garcia-Vidal C ve ark. bu konuyu özellikle P. Aeruginosa açısından ele almış ve çalışmalar arasındaki tutarsızlıkları hastaya ve enfeksiyon bölgesine ait faktörlerle birlikte MDR P. Aeruginosa'nın kompleks yapısı ile ilişkilendirmiştir ve konuyla ilgili spesifik çalışmaların yetersizliğini vurgulamıştır (168). Cattaneo C. ve ark.'nın yaptığı çalışmada hasta ve atak sayıları oranlandığında çalışmamıza yakın sonuçlar bulmuştur. 234 hastada inceledikleri 1239 febril nötropenik atakta 22'i ESBL (+) olmak üzere 115 E. Coli, 23'ü MDR olmak üzere 34 P. Aeruginosa üremesi tespit etmişler. Çalışmamıza ek olarak Cattaneo C. ve ark. sonraki kemoterapi döngülerinde MDR etkenlerin tekrarlama oranlarını değerlendirmiş ve tekrarlayan

MDR üremelerde daha yüksek antibiyotik direnci ve mortalite oranları olduğunu göstermişlerdir. En sık tekrarlayan etken E. Coli olarak tespit edilmiştir. 4 kürden fazla kemoterapi almayı en önemli tekrarlayan bakteriyemi risk faktörü olarak tespit etmişlerdir. Bu hasta profilinde florokinolon profilaksisin uygun olup olmadığı, tartışılması gereken konu olarak önerilmiştir (169). Rosa R. ve ark.'nın yaptığı çalışmada bakteriyemiler arasında MDR etken oranı %33 olarak bulunmuştur ve özellikle Gram (-) MDRO oranını uzayan yatışlarla ilişkilendirmişlerdir (149).

Bakteriyemisi olan atakların ortalama MASCC skoru 20.45 ± 2.83 iken, üreme saptanmayanlarda 21.4 ± 2.08 idi. Kanda üreme saptanan hastalarda MASCC skoru istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek idi. Klastersky J. ve ark.'nın febril nütropenik bakteriyemiyi inceledikleri çalışmada MASCC skoru 21'in altında olan bakteriyemilerin mortalite oranı %19 iken MASCC skoru 21 ve üzerinde olan bakteriyemilerin mortalitesi %3 olarak tespit edilmiştir (170). Hematolojik malignitelerde duyarlılığı solid tümörlere göre düşük olmakla birlikte tüm literatürde MASCC skoru prognozu belirlemede en önemli parametrelerden biri olarak güncelliğini korumaktadır.

Çalışmamızda mortalite oranı %7.57 olarak bulunmuştur. Garcia-Vidal C. ve ark.'nın akut lösemili hastalarda yaptığı çalışmada mortalite oranı %8.7 (168), Limvoropitak W. ve ark.'nın çalışmasında %20.3 (150), Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah ve ark.'nın hematolojik maligniteli hastalarda yapmış olduğu çalışmada %13.50 (142), Jaffar ve ark.'nın çalışmasında ise %11.2 şeklindeydi (142). Jaffar ve ark.'nın çalışmasında ise %11.2 şeklindeydi (139). 41,779 hasta içeren ve Amerika Birleşik Devletleri merkezli 115 ayrı kurumun incelendiği tüm kanser türlerini içeren çalışmada febril nütropenik hastalarda ayrı ayrı gruplandırılarak lenfomalı, lösemili, multipl myelomlu hastalarda mortalite oranları sırasıyla %8.9, %14.3 ve %8.2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada tüm kanserlere bağlı mortalite oranı ise %9.5 olarak hesaplanmıştır (171). Kartal Y. ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada ise mortalite oranı %15 olarak tespit edilmiştir (143). Çalışmamızda mortalite oranları diğer çalışmalara yakın olmakla birlikte görece düşük olmasının nedeni, merkezimizde febril nütropeni geliştiğinde enfeksiyon hastalıklarıyla oluşturulan protokol gereği hızlıca iletişime geçilmesi ve her hastada en geç 30 dakika içerisinde

ampirik antibiyotik başlanması olabilir. Pagona L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada belirtildiği üzere ampirik antibiyoterapiye başlamadaki her bir saatlik gecikme, 28 günlük mortaliteyi %18 artırdığı ve ampirik antibiyoterapi başlama süresi ≤ 30 dakika olan hastaların, ampirik antibiyoterapi başlama süresi 31 dakika ile 60 dakika arasında olanlara göre daha düşük ölüm oranlarına sahip olduğu göz önüne alındığında mekezimizde 30 dakikayı geçmeyen ampirik antibiyotik başlama süreleri mortalitenin görece düşük olmasını açıklayabilir (77). Diğer taraftan yukarıda bahsi geçen çalışmalarda mortalite açısından en önemli risk faktörlerinden biri invaziv mantar enfeksiyonları olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda mantar enfeksiyonları açısından inceleme yapmamamız görece düşük mortalite oranlarını açıklıyor olabilir. Ayrıca bir diğer sebep de uygun kemoterapi döngülerinden sonra kök hücre nakli sürecine giren hastaların, kullandıkları immünsüpresifler ve profilaktik antibiyotikler nedeniyle klinik yada mikrobiyolojik dökümante edilen etkenleri etkileme olasılığı nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemesi olabilir. Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörler; nötropeni süresi, yatış süresi, ateşli gün sayısı, MASCC skoru, CRP ve prokalsitonin değerleri, tedavi modifikasyonu gerekliliği, ABY gelişimidir. Kuderer ve ark.'nın çalışmasında mortalite açısından en anlamlı parametreler invaziv mantar enfeksiyonları, Gram (-) ve Gram (+) sepsis, pnömoni ve çeşitli komorbid hastalıklar olarak belirlenmişti (148). Çalık Ş. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise pnömoni ve sepsis mortalite ile ilişkili en önemli faktörler olarak belirlenmişti (141). Rosa G. ve ark.'nın çalışmasında mortalite açısından en önemli risk faktörleri tekrarlayan yatış gerekliliği, standart doz kemoterapi, bakteriyemi mevcudiyeti ve yüksek MASCC skoru olarak tespit edilmiştir (77).

Hedefe yönelik tedavi stratejisini belirlemek ve gereksiz maliyetlerden kaçınarak uygun tetkikleri planlamak açısından hastanın asıl ateş nedenin belirlenmesi önem arz etmektedir. Limvoropitak W. ve ark.'nın çalışmasında spesifik enfeksiyon nedenleri %35.3 bakteriyemi, %30.1 pnömoni, %26.3 gastrointestinal sistem enfeksiyonları, %24.8 üriner sistem enfeksiyonları ve %15 yumuşak doku enfeksiyonları olarak tespit edilmiştir (150). Çalışmamızda 174 atakta klinik ya da mikrobiyolojik neden dökümante edilememekle birlikte dökümante edilen ateş nedenlerini kendi arasında oranladığımızda en sık nedenin %32 ile bakteriyemi

olduğunu sonrasında %18.3 ile pnömoni olduğunu tespit ettik. Ghosh I. ve ark.'nın çalışmasında ateş nedenleri sırasıyla %26 bakteriyemi, %25.5 pnömoni, %22 GİS enfeksiyonları, %16.5 kateter ilişkili enfeksiyonlar, %10 baş boyun bölgesi enfeksiyonları, %8 cilt enfeksiyonları görülmekteydi (140). Ana hatlarıyla çalışmamızdaki enfeksiyon nedenleri literatürle uyumlu olmakla birlikte çalışmamızda diğerlerine oranla anal enfeksiyonlar %10.1 ile daha sıkı. Bunun nedeni hastaların günlük değerlendirilmelerinde sözel sorgulama dışında sistemik muayene sırasında anal bölgenin titizlikle muayene edilmesi ve en ufak şüphe halinde kesitsel görüntüleme yapılarak genel cerrahi ve enfeksiyon hastalıkları önerilerinin alınması olabilir.

İleri yaş ile takip edilen hastalar genellikle daha kırılgandır ve enfeksiyon duyarlılığını etkileyen komorbiditelere sahiptir. Çalışmalar yaşlı hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılıklarında artış olmadığını gösterse de komorbiditesi olan yaşlı hastaların takibinde daha dikkatli olunmalıdır (137). Özellikle yatarak tedavi gören hastalarda morbidite ve mortalite açısından önem arz eden komorbid hastalıkların varlığına göre çalışmamız değerlendirildiğinde, 214 atakta (%39.6) komorbidite mevcuttu. Mortalite gelişimi ve komorbidite ilişkisine bakıldığında mortalite gelişen atakların 20'sinde (%48.8) komorbidite yokken, 21'inde (%51.2) komorbidite vardı. Literatürün aksine fark istatistiksel açıdan anlamsız idi. Halpen A. ve ark.'nın çalışmasında hematolojik maligniteli hastalarda özellikle yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile komorbidite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (172). Bunun aksine çalışmamızla paralel olarak ülkemizde yapılan Gümüş A. ve ark.'nın çalışmasında komorbidite ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (173).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda MDE ve KDE mortalite açısından NBA'ya kıyasla anlamlı şekilde yüksekti. Bu durum diğer hasta gruplarında ateşin, kan transfüzyonları, ilaçlara bağlı ateş, kemik iliğinin supresyondan çıkarken oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon gibi, enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanma ihtimali olabileceği ile birlikte enfeksiyon dökümanite edilmesinin önemini vurgulamaktadır.
2. MASCC skoru çalışmamızda hem mortalite hem bakteriyemi gelişen hasta gruplarında anlamlı sonuçlar verdi. Standardize edilmiş skorların hastanın sağkalımını öngörmede önemi ortaya çıkmıştır.
3. Çalışmamızda G-CSF kullananlar ile kullanmayanlar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı. G-CSF kullanımı mortaliteye katkısı olmasa da enfeksiyon oranını azaltma ve hastane yatışı süresini kısaltması yönüyle sağlık maliyetlerini de azaltacağından profilaktik olarak kullanımı düşünülebilir.
4. Çalışmamızda hem mortalite gelişen hasta grubunda hem bakteriyemi gelişen hasta grubunda prokalsitonin CRP'ye göre daha anlamlı sonuçlar verdi. Antibiyotik tedavilerinin optimizasyonu için prokalsitonin CRP'ye oranla daha faydalı görünmektedir.
5. Febril nötropeni başlangıcında primer protokol dışında ampirik antibiyoterpi başlanan hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksekti. Tedavi modifikasyonu gereken hastalar kritik hastalar olduğundan mortalitede artış beklenen bir durumdur. Tedavi modifikasyonu gerekenlerde artan bu mortalite, başlanan ampirik antibiyoterapinin etki spektrumunun ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Çünkü bir kez yetersiz başlanan ampirik antibiyoterapi, sonrasında modifiye edilse de mortalite artışı kaçınılmaz olabilmektedir. Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların tanı ve tedavisi için oluşturulan uluslararası klavuzlar ile kurumsal epidemiyoloji ve koşulların birleştirilerek optimum kurumsal protokollerin oluşturulması ve kurumsal epidemiyoloji ve bunların antibiyotik duyarlılıkları zaman içerisinde değiştiği için belli aralıklarla güncellenmesi gereklidir. Böylece hem gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilir hem de dirençli mikroorganizma gelişiminin önüne geçilebilir. Aynı zamanda febril nötropenin prognozunu etkileyen ve mortaliteye yol

açan risk faktörlerinin tespit edilmesi hastaların tedavi stratejilerinin daha titizlikle belirlenmesine yardımcı olacaktır

6. Çalışmamızda 14 gün ve altı antibiyotik kullananlar ile 14 gün üzerinde antibiyotik kullananlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. NBA'lı hastalarda antibiyotik tedavisini yakın takip edilerek klinik ya da mikrobiyolojik gereklilik halinde tekrar başlamak üzere erken kesmek uygulanabilir.

7. Çalışmamızda bakteriyemide izole edilen etkenler Gram (-)'ler lehine baskındı. Ancak çalışmamız ve literatürdeki idğer çalışmalar incelendiğinde bakteriyemiye sebep olan etkenler, antibiyogram profilleri, mortalite ilişkileri yıllara, kurumlara, ülkelere hatta çalışma dizaynına göre bile değişebilmektedir. Bu nedenle her kurum belli zaman aralıkları ile kendi mikrobiyolojik epidemiyolojisini belirleyecek çalışmalar yapmalı ve sonuçlara uygun ampirik antibiyoterpi protokolleri belirlemelidir. Böylece yanlış ve gereksiz uzun süre aynı ajanla tedavi sonucu febril nötropenik hastalarda giderek artan ve global sorun haline gelen multi - drug rezitan patojenlerin önüne geçilebilecektir.

8. Ana hatlarıyla çalışmamızdaki enfeksiyon nedenleri literatürle uyumlu olmakla birlikte çalışmamızda diğerlerine oranla anal enfeksiyonlar %10.1 ile öne çıktığı görülmekteydi. Bunun nedeni hastaların günlük değerlendirilmelerinde sözel sorgulama dışında sistemik muayene sırasında anal bölgenin titizlikle muayene edilmesi ve en ufak şüphe halinde kesitsel görüntüleme yapılarak genel cerrahi ve enfeksiyon hastalıkları önerilerinin alınması olarak değerlendirildi. Mahremiyet endişeleri nedeniyle hastaların bu konuda anamnezi eksik verebileceğinden ya da hastanın bu bölgedeki lezyonları henüz şikayeti yoksa farkedemeyebileceğinden sözel sorgulama yerine mutlaka muayenesi yapılmalıdır.

6.KAYNAKLAR

1. Rolston KVI. Prediction of neutropenia. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2000 [cited 2022 Nov 30];16(2):113–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11053790/>
2. Escrhuella-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. Rev Española Quimioter [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Dec 2];32(Suppl 2):55. Available from: </pmc/articles/PMC6755372/>
3. 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. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2022 Dec 2];52(4):e56–93. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256>
4. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. Curr Hematol Malig Rep [Internet]. 2013 Dec 29 [cited 2022 Dec 2];8(4):370–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11899-013-0171-4>
5. hematopoez - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hematopoietic-stem-cells?search=hematopoez&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. Pasca S, Gondek LP. Clonal Hematopoiesis and Bone Marrow Failure Syndromes. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Dec 18];34(2):101273. Available from: </pmc/articles/PMC8374084/>
7. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. Nat Rev Immunol [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Dec 18];6(2):93–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16491134/>
8. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Dec 18];36(7):1703–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/>
9. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Dec 16];36(7):1720–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732829/>

10. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2018 Aug 18;392(10147):593–606.
11. Ganzel C, Manola J, Douer D, Rowe JM, Fernandez HF, Paietta EM, et al. Extramedullary Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia Is Common but Lacks Independent Significance: Analysis of Patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980-2008. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2022 Dec 14];34(29):3544–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573652/>
12. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2012 Sep 6 [cited 2022 Dec 14];120(10):1993–2002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700723/>
13. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Dec 14];17(9):513–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835720/>
14. Lane SW, Gilliland DG. Leukemia stem cells. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Dec 14];20(2):71–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026405/>
15. Steffen B, Müller-Tidow C, Schwäble J, Berdel WE, Serve H. The molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 Dec 14];56(2):195–221. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236521/>
16. Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Dec 14];135(1):44–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21204710/>
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2022 Dec 14];127(20):2391–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>
18. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6953986/>
19. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 17 [cited 2022 Dec 14];373(12):1136–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376137/>

20. Schlenk RF. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Dec 14];99(11):1663–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420282/>
21. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Oct 6 [cited 2022 Dec 14];331(14):896–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8078551/>
22. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Dec 15];18(6):652–9. Available from: https://journals.lww.com/co-oncology/Fulltext/2006/11000/The_changing_scene_of_adult_acute_lymphoblastic.18.aspx
23. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Dec 15];23(26):6306–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16155013/>
24. Foa R, Vitale A. Towards an integrated classification of adult acute lymphoblastic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 15];6(2):181–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196215/>
25. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Dec 16];15(2):67–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763199/>
26. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2008 Oct 15 [cited 2022 Dec 16];113(8):2097–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18720356/>
27. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Dec 16];35(4):394–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27870571/>
28. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, et al. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Dec 16];99(2):141–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419558/>

29. Moorman A V., Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2010 Jan 14 [cited 2022 Dec 16];115(2):206–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897583/>
30. Stengel A, Schnittger S, Weissmann S, Kuznia S, Kern W, Kohlmann A, et al. TP53 mutations occur in 15.7% of ALL and are associated with MYC-rearrangement, low hypodiploidy, and a poor prognosis. *Blood* [Internet]. 2014 Jul 10 [cited 2022 Dec 16];124(2):251–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829203/>
31. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111 - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9716583/>
32. Goekbuget N, Beck J, Brueggemann M, Burmeister T, Buss EC, Frickhofen N, et al. Moderate Intensive Chemotherapy Including CNS-Prophylaxis with Liposomal Cytarabine Is Feasible and effective in Older Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of a Prospective Trial From the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* [Internet]. 2012 Nov 16 [cited 2022 Dec 16];120(21):1493–1493. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/21/1493/102934/Moderate-Intensive-Chemotherapy-Including-CNS>
33. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2022 Dec 16];78(2):102–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087744/>
34. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Dührsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2022 Dec 16];109(10):2068–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17429836/>
35. Editor C, Tefferi A, Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Dec 16];91(4):434–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24272>
36. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Dec 16];65(1):5–29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21254>

37. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular--further evidence for a B cell derivation. L & H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3263805/>
38. Pretreatment evaluation, staging, and treatment stratification of classic Hodgkin lymphoma - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 16]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-staging-and-treatment-stratification-of-classic-hodgkin-lymphoma?search=hodgkin lenfoma evreleme&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-staging-and-treatment-stratification-of-classic-hodgkin-lymphoma?search=hodgkin%20lenfoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
39. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):848–57.
40. Pretreatment evaluation and staging of non-Hodgkin lymphomas - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 16]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-and-staging-of-non-hodgkin-lymphomas?search=non-hodkin lenfoma&topicRef=4695&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-and-staging-of-non-hodgkin-lymphomas?search=non-hodkin%20lenfoma&topicRef=4695&source=see_link)
41. Dixon DO, Neilan B, Jones SE, Lipschitz DA, Miller TP, Grozea PN, et al. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* [Internet]. 1986 [cited 2022 Dec 16];4(3):295–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3512783/>
42. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017 Aug 1;33(3):225–36.
43. Multiple myeloma: Pathobiology - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 17]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-pathobiology?search=multipil myeloma&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default &display_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-pathobiology?search=multipil%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)
44. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 17];113(22):5412–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179464/>
45. San-Miguel JF, Paiva B, Gutiérrez NC. New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Dec 17];(33):e313–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714534/>

46. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Cohen AD, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 17];7(9):908–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19878637/>
47. Amos B, Agarwal A, Kanekar S. Imaging of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Dec 17];30(4):843–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444000/>
48. Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, Doolittle H, Wedge DC, Thongjuea S, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell* [Internet]. 2014 Jun 16 [cited 2022 Dec 17];25(6):794–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835589/>
49. Pang WW, Pluvinage J V., Price EA, Sridhar K, Arber DA, Greenberg PL, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Feb 19 [cited 2022 Dec 17];110(8):3011–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23388639/>
50. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2022 Dec 17];104(22):1724–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111193/>
51. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* [Internet]. 2011 Oct 6 [cited 2022 Dec 17];478(7367):64–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909114/>
52. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* [Internet]. 2013 Nov 21 [cited 2022 Dec 17];122(22):3616–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030381/>
53. Clinical manifestations and diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myelodysplastic-syndromes-mds?search=miyelodisplastiksendrom&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

54. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* [Internet]. 2011 Jun 30 [cited 2022 Dec 17];117(26):7121–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21531980/>
55. Clinical manifestations and diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myelodysplastic-syndromes-mds?search=miyelodisplastiksendrom&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
56. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* [Internet]. 2012 Sep 20 [cited 2022 Dec 18];120(12):2454–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740453/>
57. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* [Internet]. 2013 Oct 24 [cited 2022 Dec 18];122(17):2943–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980065/>
58. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Dec 18];164(4):503–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372298/>
59. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Dec 18];25 Suppl 3:57–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185242/>
60. 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Feb 10 [cited 2022 Dec 12];33(5):465–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559804/>
61. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer* [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2022 Dec 6];100(2):228–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.11882>

62. Dzarr AA, Kamal M, Baba AA. A comparison between infrared tympanic thermometry, oral and axilla with rectal thermometry in neutropenic adults. *Eur J Oncol Nurs*. 2009 Sep 1;13(4):250–4.
63. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2022 Dec 6];39(Supplement_1):S32–7. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/39/Supplement_1/S32/400802
64. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, Reksodiputro AH, Ranuhardy D, Tamura K, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Dec 1;26(SUPPL. 2):128–32.
65. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2019 Jan 1;15(1):19–24.
66. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2022 Dec 13];39(Supplement_1):S25–31. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/39/Supplement_1/S25/400603
67. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Dec 6];46(3):259–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549578/>
68. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* [Internet]. 2003 Jul 7 [cited 2022 Dec 13];89(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12838298/>
69. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KVI. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* [Internet]. 2005 Jul 15 [cited 2022 Dec 13];104(2):422–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15937905/>
70. Myeloid toxicity of cancer treatment - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031949/>
71. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0891552007000761?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0891552007000761%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

72. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Dec 13];18(16):3038–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944139/>
73. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000 Sep 21;18(16):3038–51.
74. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Jun 1;78(3):185–94.
75. Safdar A, Armstrong D. Infections in Patients With Hematologic Neoplasms and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Neutropenia, Humoral, and Splenic Defects. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Oct 15 [cited 2022 Dec 6];53(8):798–806. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/53/8/798/386237>
76. 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. *Clin Microbiol Infect*. 2013 May 1;19(5):474–9.
77. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 9];58(7):3799–803. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02561-14>
78. Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa F, et al. Etiology of Febrile Episodes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From the Hema e-Chart Registry. *Arch Intern Med* [Internet]. 2011 Sep 12 [cited 2022 Dec 9];171(16):1502–3. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1105898>
79. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2022 Dec 13];36(9):1103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12715303/>

80. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci MA, Micheletti M, Borlenghi E, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Dec 13];61(3):721–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18218645/>
81. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2007 [cited 2022 Dec 13];39(12):775–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438585/>
82. Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect.* 2010 Jul;138(7):1044–51.
83. Kara Ö, Zarakolu P, Aşçıoğlu S, Etgül S, Uz B, Büyükaşık Y, et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47(10):686–93.
84. Morris PG, Hassan T, McNamara M, Hassan A, Wiig R, Grogan L, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern. *Support Care Cancer* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Dec 9];16(9):1085–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274787/>
85. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med* [Internet]. 1998 Apr 27 [cited 2022 Dec 13];158(8):868–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9570172/>
86. 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. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Dec 13];13(5):615–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448922/>

87. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2022 Dec 10];320(10):984–94. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2702145>
88. Toye B, Krajden S, Fuksa M, Low DE, Pillai DR. Carbapenem resistance in Canada. *CMAJ* [Internet]. 2009 Jun 9 [cited 2022 Dec 10];180(12):1225–6. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/180/12/1225>
89. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, Nicolas P, Collet L, Nordmann P. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo- β -lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist*. 2005 Sep;11(3):254–9.
90. Overview of neutropenic fever syndromes - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jan 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes?search=febriln%C3%B6tropnei&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
91. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Dec 12];24(5):445–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15876945/>
92. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993 [cited 2022 Dec 12];119(4):270–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8328734/>
93. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Dec 12];45(11):3546–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881544/>
94. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Jan 6 [cited 2022 Dec 14];140(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706968/>

95. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M, Stefanik D, Wisplinghoff H, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 Dec 14];41(1):118–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517836/>
96. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2022 Dec 14];49(1):1–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19489710/>
97. Massaro KSR, Costa SF, Leone C, Chamone DAF. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2007 Nov 22 [cited 2022 Dec 12];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18034890/>
98. Sepkowitz KA. Treatment of Patients with Hematologic Neoplasm, Fever, and Neutropenia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2022 Nov 30];40(Supplement_4):S253–6. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S253/437519
99. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum β -lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003 Oct 1;47(2):435–40.
100. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, Baiocchi P, Fabi F, Penni A, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother* [Internet]. 2004 [cited 2022 Dec 11];16(6):540–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15700845/>
101. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Dec 11];39(6):2206–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11376058/>

102. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2022 Dec 11];55(4):436–44. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/55/4/436/801049>
103. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1998 [cited 2022 Dec 14];27(3):478–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9770144/>
104. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2022 Dec 14];25(8):646–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15357155/>
105. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Dec 11];12(9):657–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15185134/>
106. Johnson PRE, Yin JAL, Tooth JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1992 Aug [cited 2022 Dec 10];30(2):203–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1399929/>
107. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2403484/>
108. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4129–34.
109. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2022 Dec 10];26(4):606–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235119/>

110. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdière M, Schwarzer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2022 Dec 11];43(4):447–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838234/>
111. Snyder M, Pasikhova Y, Baluch A. Evaluating Initial Empiric Therapy for Neutropenic Fever in Vancomycin-Resistant Enterococcus-Colonized Patients. *Cancer Control* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 11];28:1–9. Available from: [/pmc/articles/PMC8477676/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3477676/)
112. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Dec 11];63(5):e61–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418577/>
113. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 Dec 11];42(5):597–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447103/>
114. Faguer S, Kamar N, Fillola G, Guitard J, Rostaing L. Linezolid-related pancytopenia in organ-transplant patients: report of two cases. *Infection* [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Dec 11];35(4):275–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17653505/>
115. Kang CI, Kim SH, Wan BP, Lee KD, Kim H Bin, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 Feb [cited 2022 Dec 11];49(2):760–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673761/>
116. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2022 Dec 11];4(8):519–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288826/>
117. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Dec 11];75(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946304/>

118. Tumbarello M, Tacconelli E, Leone F, Cauda R, Ortona L. Clostridium difficile-associated diarrhoea in patients with human immunodeficiency virus infection: A case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(3):259–63.
119. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2005 [cited 2022 Dec 11];11 Suppl 5(5):24–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138816/>
120. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 Jun 21 [cited 2022 Dec 11];142(12 Pt 1):979–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968013/>
121. Reuter S, Kern W V., Sigge A, Döhner H, Marre R, Kern P, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2022 Dec 11];40(8):1087–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15791505/>
122. Kern W V., Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P, et al. Fluoroquinolone resistance of Escherichia coli at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2005 Feb [cited 2022 Dec 11];24(2):111–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714332/>
123. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of Clostridium difficile-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 Dec 11];26(3):273–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15796280/>
124. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2022 Dec 11];21(22):4127–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615441/>
125. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Dec 12];42(15):2433–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750358/>

126. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Jul 20 [cited 2022 Dec 12];25(21):3158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634496/>
127. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Dec 12];23(9):2283–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17697451/>
128. Lee WG, Wells CI, McCall JL, Murphy R, Plank LD. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Sep;35(6):e3157.
129. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2022 Dec 12];24(19):3187–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682719/>
130. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Chavez J, Curtin P, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Dec 12];15(12):1520–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223990/>
131. Timmer-Bonte JNH, Adang EMM, Termeer E, Severens JL, Tjan-Heijnen VCG. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jan 10 [cited 2022 Dec 12];26(2):290–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182670/>
132. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA, Clark LGO, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Dec 12];23(18):4198–214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961767/>
133. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2022 Dec 12];23(12 Suppl):S3–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12515399/>

134. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 Dec 12];35(10 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068815/>
135. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2000 Dec [cited 2022 Dec 12];6(6a):7–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11185897/>
136. 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*. 2009 Jul 1;64(3):320–6.
137. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 25];12(1):2020009. Available from: [/pmc/articles/PMC6951355/](https://pmc/articles/PMC6951355/)
138. Djunic I, Virijevic M, Novkovic A, Djurasinovic V, Colovic N, Vidovic A, et al. Pretreatment risk factors and importance of comorbidity for overall survival, complete remission, and early death in patients with acute myeloid leukemia. <https://doi.org/10.1179/102453312X13221316477651> [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Dec 25];17(2):53–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/102453312X13221316477651>
139. 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* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Dec 23];12(3):364–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594483/>
140. 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. *Med Oncol* [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2022 Dec 30];29(2):1354–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-011-9858-3>
141. 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* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Dec 28];39(9):878. Available from: [/pmc/articles/PMC6201010/](https://pmc/articles/PMC6201010/)

142. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS, Govindbabu. Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients. *J Lab Physicians* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Dec 23];7(02):116–20. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/0974-2727.163126>
143. Kartal Y, Dalı A. Hematolojik maligniteli febril nötropenik olgularda mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. 2014 [cited 2022 Dec 24]; Available from: <http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11684/748>
144. FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA AMPİRİK ANTİBİYOTİK REJİMLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. *J Turgut Ozal Med Cent* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2022 Dec 24];7(1). Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/totm/issue/13138/158358>
145. Evaluation of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients. [cited 2022 Dec 24]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/285019997>
146. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: A prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* [Internet]. 2004 Jun 9 [cited 2022 Dec 24];12(8):555–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-004-0614-5>
147. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 24];28(12):1775–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12447522/>
148. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* [Internet]. 2006 May 15 [cited 2022 Dec 28];106(10):2258–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21847>
149. Rosa RG, Goldani LZ. Factors Associated with Hospital Length of Stay among Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 28];9(10):e108969. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108969>
150. Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Febrile Neutropenia in Thai Hematologic Malignancy Patients Receiving Chemotherapy: A 6-year Retrospective Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 23];16(14):5945–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320477/>

151. Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 Oct 30 [cited 2022 Dec 31];2014(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356786/>
152. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Jun 15 [cited 2022 Dec 28];32(12):1718–25. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/32/12/1718/346858>
153. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee M tse G, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 Oct 31 [cited 2022 Dec 29];23(10):2863–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701436/>
154. Shilpakar R, Paudel BD, Neupane P, Shah A, Acharya B, Dulal S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacteremia in patients with febrile neutropenia who receive chemotherapy for acute leukemia: A prospective study from Nepal. *J Glob Oncol*. 2019 Sep 17;2019(5):1–6.
155. Karthaus M, Doellmann T, Klimasch T, Krauter J, Heil G, Ganser A. Central venous catheter infections in patients with acute leukemia. *Chemotherapy* [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 27];48(3):154–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12138333/>
156. Overview of kidney disease in the cancer patient - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 31]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-kidney-disease-in-the-cancer-patient?search=akut böbrek yetmezliği prognoz&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-kidney-disease-in-the-cancer-patient?search=akut%20b%C3%B6brek%20yetmezli%C4%9Fi%20prognoz&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=7)
157. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Hematological Malignancies: Impact on Remission and Survival. *PLoS One* [Internet]. 2013 Feb 14 [cited 2022 Dec 31];8(2). Available from: [/pmc/articles/PMC3573047/](https://pmc/articles/PMC3573047/)
158. 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.

159. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2022 Dec 29];57(2):176–89. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/57/2/176/804672>
160. Wennerås C, Hagberg L, Andersson R, Hynsjö L, Lindahl A, Okroj M, et al. Distinct inflammatory mediator patterns characterize infectious and sterile systemic inflammation in febrile neutropenic hematology patients. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2022 Dec 30];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642872/>
161. 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 (London, England)* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2022 Dec 29];50(7):539–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29451055/>
162. 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* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Dec 29];4(12):e573–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153975/>
163. Ly WJ, Brown EE, Pedretti Z, Auten J, Wilson WS. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2022 Dec 29]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10781552211067776>
164. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, Kartal A, Elhan AH, Ellik Z, et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. *Dig Dis*. 2021 Jun;39(4):358–65.
165. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schønheyder HC, Sørensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 Dec 28];12(3):217–23. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X14639136/fulltext>
166. Ahmad Hamidi A, Cagatay A, Necati Avşar F. Organisms Isolated from Blood Cultures, Their Antimicrobial Susceptibilities and Patient Characteristics in Patients with Febrile Neutropenia Covid-19 View project Kronik Hastalıkları Bulunan Hastalarda COVID 19 İnfeksiyonuna Karşı Aşı ile Bağışıklanma Yanıtının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi View project. [cited 2022 Dec 24]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/347693669>

167. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J, et al. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Dec 29];25(6):469–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890499/>
168. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Dec 26];13(6). Available from: </pmc/articles/PMC6023133/>
169. Cattaneo C, Antoniazzi F, Tumbarello M, Skert C, Borlenghi E, Schieppati F, et al. Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia. *Ann Hematol* [Internet]. 2014 Nov 28 [cited 2022 Dec 26];93(5):785–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-013-1965-0>
170. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov 1;30(SUPPL. 1):51–9.
171. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* [Internet]. 2006 May 15 [cited 2022 Dec 23];106(10):2258–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21847>
172. Halpern AB, Culakova E, Walter RB, Lyman GH. Risk factors, Mortality, and Care Costs of Adults with Acute Myeloid Leukemia Admitted to the Intensive Care Unit: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2022 Dec 25];3(3):374. Available from: </pmc/articles/PMC5344736/>
173. Gümüş A, Dalı A. Hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. 2020 [cited 2022 Dec 25]; Available from: <http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11684/2553>