



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA CRP,
PROKALSİTONİN, GALAKTOMANNAN, KAN
GRUBU GİBİ BİYOBELİRTEÇLERİN
PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAYRİ ÜSTÜN ARDA

DANIŞMAN

Prof. Dr. İRFAN YAVAŞOĞLU

AYDIN, 2016

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA CRP,
PROKALSİTONİN, GALAKTOMANNAN, KAN
GRUBU GİBİ BİYOBELİRTEÇLERİN
PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAYRİ ÜSTÜN ARDA

DANIŞMAN

Prof. Dr. İRFAN YAVAŞOĞLU

AYDIN, 2016

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, meslek hayatıma önemli katkıları bulunan tez danışmanım Prof. Dr. İrfan Yavaşoğlu'na,

Başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz Yeniçerioğlu, olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan Hocalarım, Prof. Dr. A. Zahit Bolaman, Prof. Dr. V. Gürhan Kadıköylü, Prof. Dr. Taşkın Şentürk, Prof. Dr. A. Önder Karaoğlu, Prof. Dr. M. Hadi Yaşa, Prof. Dr. Abdulvahit Yükselen, Prof. Dr. Engin Güney, Prof. Dr. Nezih Meydan, Prof. Dr. Sabri Barutca, Prof. Dr. Hulki M. Sönmez, Yrd. Doç. Dr. Adil Coşkun, Yrd. Doç. Dr. Altay Kandemir, Yrd. Doç. Dr. Songül Çildağ, Yrd. Doç. Dr. Hilal Bektaş Uysal, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Ünübol ve Yrd. Doç. Dr. Hakan Akdam'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım, beraber mutlu günler, zorlu süreçler geçirdiğimiz, kader birliği ettiğimiz tüm İç Hastalıkları Araştırma görevlisi arkadaşlarım, tüm Yandal Uzman'ı olmuş ve olacak Ağabey ve Ablalarım'a

Tezim ile ilgili istatistiklerin yapılması konusunda, benden yardımlarının esirgemeyen Araş. Gör. Hakan Öztürk ve Prof. Dr. Mevlüt Türe'ye,

Tez için hasta toplamamda, bana fedakarca yardımda bulunan Dr. Bedriye Didar Erkan'a

Asistanlık sürem boyunca, iyi ve kötü günlerimde bana manevi olarak hep destek olan Dr. Nazan Atalay'a

Bugünlere gelmemin baş mimarları, başarımda benden daha çok emekleri olan Kardeşim Nahide Zeren Arda, Annem Gülter Arda ve Babam Ata Arda'ya teşekkür ederim.

Dr. Hayri Üstün Arda

İÇİNDEKİLER.....	Sayfa
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Febril Nötropeni Tanımı	4
2.2. Febril Nötropenide Risk Faktörleri	4
2.3. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Kategorileri.....	6
2.4. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	7
2.5. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri.....	8
2.5.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar	8
2.5.2. Fungal Enfeksiyonlar	9
2.5.3. Viral Enfeksiyonlar	10
2.6. Biyobelirteçler.....	11
2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	11
2.6.2. Prokalsitonin (PCT).....	12
2.6.3. Galaktomannan Antijeni (GAL)	12
2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı.....	13
2.7.1. Öykü ve fizik muayene:.....	14
2.7.2. Temel laboratuvar testleri:.....	14
2.8. Febril Nötropenik Hastalarda Tedavi	15
2.8.1. Düşük Riskli Hastalara Yaklaşım	16
2.8.2. Yüksek Riskli Hastalara Yaklaşım.....	16
2.9. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi.....	18
2.9.1. Antibakteriyel Profilaksi	18
2.9.2. Antifungal Profilaksi	18
2.9.3. Antiviral Profilaksi.....	18
2.10. Myeloid Growth Faktör (MGF) Kullanımı.....	19
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta Seçimi	21

3.2. Febril Nötropenik Atak İçin Kriterler.....	21
3.3. Değerlendirme Yöntemleri	21
3.4. Etik Kurul	22
3.5. İstatistik Yöntem	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.....	58
7. ÖZET.....	60
8. ABSTRACT.....	62
9. KAYNAKLAR.....	64

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I. Febril Nötropenik Yetişkin Hastalarda Düşük Riskli Hastayı Ayırt Etmede Kullanılan Skorlama Sistemi (MASCC kriterleri).....	5
Tablo II. Hastaların Temel Özelliklerinin Dağılımı.....	23
Tablo III. Hastaların Tanısı ve Hastalık Tiplerinin Dağılımı.....	24
Tablo IV. Hastaların Aldıkları KT Protokolü ve Özellikler.....	25
Tablo V. Hastaların Nötropenik Ataklarına Ait Bazı Özellikler	26
Tablo VI. Hastaların Taburcu Olma Sürelerine Ait Bazı Özellikler	27
Tablo VII. Hastaların Tedavi Sonucuna Ait Bazı Özellikler	28
Tablo VIII. Hastaların Profilaktik Aldıkları Antimikrobial Tedaviler	29
Tablo IX. Hastaların FN Durumu ve Atak Sayıları	30
Tablo X. Hastaların MASCC ve CİSNE Skorları.....	30
Tablo XI. Kan Dışı Odak.....	31
Tablo XII. Kanda Üreme.....	31
Tablo XIII. Mevsimsel Bakteriyemilerin Değerlendirilmesi	32
Tablo XIV. Büyüme Faktörü ve Katater Kullanımı	32
Tablo XV. Hastaların Nakil Durumları	32
Tablo XVI. Başlanan Birinci Antimikrobial Tedavi	33
Tablo XVII. Başlanan İkinci Antimikrobial Tedavi.....	34
Tablo XVIII. Hastaların Tam Kan Sayımı Sonuçları.....	35
Tablo XIX. Hastaların Biyokimya Sonuçları.....	36
Tablo XX. Hastaların Kan Gruplarının Dağılımı	37
Tablo XXI. Hastaların CRP Değerleri.....	37
Tablo XXII. Hastaların PCT Değerleri	38
Tablo XXIII. Hastaların GAL Değerleri	38
Tablo XXIV. Tedavi Sonucuna Göre CRP, PCT ve GAL Değerlerinin Başlangıç ve İkinci Ölçüm Sonuçları	39
Tablo XXV. Febril Nötropenik Ateş Tanısı Konar Konmaz Bakılan Biyobelirteçlerin, Bakteriyemi Üzerine Etkileri.....	39
Tablo XXVI. Hastaların Nötropenik Ateşte Kalış Süresine Etki Eden Faktörler.....	40
Tablo XXVII. Hastaların Taburcu Olma Süresine Etki Eden Faktörler.....	42

Tablo XXVIII. MASCC, CİSNE Skorları ile Taburcu Olma Günü ve NPA Günü Arasındaki Korelasyon.....	44
Tablo XXIX. Hastaların Taburcu Olma Süresine (26 Gün ve Üzeri) Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi	44
Tablo XXX. Hastaların NPA Süresine (12 Gün ve Üzeri) Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi	45
Tablo XXXI. Proflaktik Antimikrobial Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Taburcu Olma Sürelerinin Değerlendirilmesi (n=165)	46
Tablo XXXII. Proflaktik Antimikrobial Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları (n=165)	46
Tablo XXXIII. Alınan Af Ajana Göre Hastanede Yatış Süresinin Kıyaslanması.....	47
Tablo XXXIV. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları.....	47
Tablo XXXV. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları.....	47
Tablo XXXVI. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları	48
Tablo XXXVII. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları.....	48
Tablo XXXVIII. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları.....	48
Şekil 1. Proflaktik Ab Alan Hastaların Sağkalımları	49

KISALTMALAR DİZİNİ

Ab	: Antibiyotik
Af	: Antifungal
AKHN	: Allojenik kök hücre nakli
AML	: Akut myeloid lösemi
ALL	: Akut lenfoid lösemi
Av	: Antiviral
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CİSNE	: Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia
CMV	: Cytomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavileri Organizasyonu'nun (European Organisation for Research and Treatment of Cancer,
ESBL	: Geniş spektrumlu beta-laktamaz
FN	: Febril nötropeni
FNA	: Febril nötropenik atak
GAL	: Galaktomannan
Gr	: Gram
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
GVHD	: Graft versus host hastalığı
HT	: Hipertansiyon

HSV	: Herpes simplex virüs
IL-6	: interlökin-6
KT	: Kemoterapi
MASCC	: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MGF	: Myeloid Growth Faktör
MRSA	: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus
NBA	: Nedeni Bilinmeyen Ateş
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidelines
NP	: Nötropeni
NPA	: Nötropenik ateş
PCT	: Prokalsitonin
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
TMP-SMX	: Trimetoprim-sulfametaksazol
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
VZV	: Varicella zoster virüs

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Febril nötropeni (FN), nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'den daha yüksek olmasıdır. En az bir saat süre ile ateşin sebat etmesi febril konum olarak adlandırılır (1). Genellikle nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'den düşük olması nötropeni (NP) olarak kabul edilir (2). Ulusal Febril Nötropeni Derneği Çalışma Gurubu'nun hazırladığı kılavuzda ise ateş oral veya aksiler olarak bir kez $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'den yüksek veya 1 saat süre ile $38\text{-}38.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ olması tanımlanır. NP ise nötrofil sayısının kanda $500/\text{mm}^3$ 'den az olması veya $500\text{-}1000/\text{mm}^3$ arasındayken, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen şartlar olarak ifade edilmiştir (3).

Nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar hayatı tehdit ettiğinden dolayı, ateş oluşur oluşmaz, enfeksiyonun mikrobiyolojik delili elde edilmeden önce, hemen ampirik antibiyotik (Ab) tedavisine başlanmalıdır (4). Özellikle nötropenik hastada sadece klinik değişkenleri kullanarak düşük veya yüksek risk gruplarının belirlenmesi yeterli değildir. Bu yüzden, enfeksiyon tanısının veya riskinin değerlendirilebilmesi için güvenilir ve kolay uygulanabilir parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. En bilinen parametre, proinflatuvar sitokin salınımından sonra üretilen bir akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP)'dir (4). CRP konsantrasyonu 24 saat içinde artar ve hemen hemen tüm mikrobiyal enfeksiyonlarda yüksek olarak saptanır. Ancak, CRP'nin özgüllüğünün çok düşük olması, mikrobiyal enfeksiyonun bir göstergesi olma güvenilirliğine engel olmaktadır (5).

Prokalsitonin (PCT), karaciğer ve böbrek parankimal hücrelerinden, adipositlerden, tiroid C hücrelerinden ve kas hücrelerinden bakteriyel toksinlere cevap olarak salınan, kalsitonin prekürsörü bir prohormondur. FN'de ampirik tedavinin başarısını değerlendirmede PCT seviyelerinin izlemi etkili bir şekilde kullanılmaktadır (6). Yüksek PCT seviyelerinin artmış mortalite ile korele olduğu gösterilmiştir (7). Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında da PCT iyi bir belirteçtir, düşük PCT seviyeleri saptandığında hasta antibiyoterapisinin sonlandırılması için değerlendirilebilir (8).

FN’de, fırsatçı fungal enfeksiyonların tanısında serolojik testlerden de yararlanılabilir. Bu testler içinde en yaygın kullanılanı serumda *Aspergillus*’un galaktomannan (GAL) antijeninin saptanmasıdır. Son yıllarda invazif aspergillozun erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir (9).

Bu çalışmanın amacı, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği’nde, Ocak 2012 – Mart 2016 tarihleri arasında takip edilen yetişkin febril nötropenik hastaların demografik verilerini ortaya koymak, atak başlangıcında kantitatif CRP, PCT, GAL değerlerini retrospektif olarak gözden geçirmek, febril nötropenik hastalarda enfeksiyon ve mortalite varlığını doğru ve güvenilir bir şekilde ortaya koyabilmede biyobelirteçlerin katkısını değerlendirmektir. Ayrıca hastaların kan grupları ile febril nötropenik atak (FNA) arasındaki ilişki ve hastaların prognostik durumu da incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

NP, çoğu sitotoksik kemoterapi (KT) sonrası beklenen bir sonuç olup, kemik iliğini etkileyen malignitelerin tedavisinde sık karşılaşılan bir komplikasyondur (10). Sitotoksik ajanlar; malign hücreleri öldürürken, hızlı bölünme özelliği olan kemik iliği ve müköz membranlardaki normal hücreleri de ortadan kaldırarak kemik iliğinin baskılanmasına ve fizyolojik bariyerlerin bozulmasına yol açmaktadır (10). Nötrofiller konak savunmasında, özellikle bakteriyel ve fungal patojenlere karşı önemli rol oynamaktadır. İnvazyon yapan organizmaların sınırlandırılmasında ve enfeksiyonların elimine edilmesinde rolü olan birçok inflamatuvar yanıtı aracılık ederler. Dolayısıyla, NP oluştuğunda hem enfeksiyonlara duyarlılık artmakta hem de enfeksiyonlara karşı oluşacak olan inflamatuvar yanıt azalmaktadır. Nötropenik bir hastada aktif bir enfeksiyon varlığında dahi klinik belirti ve bulgular silik olabilir. Nötrofil yanıtı yetersiz kalacağı için enfeksiyon hızla ilerleyip, yüksek morbidite ve mortalite ile seyredebilmektedir. Bu yüzden nötropenik hastalarda enfeksiyon olasılığı sürekli akılda tutulmalı ve bu hastalar yakından izlenmelidir (1, 4). Günümüzde kanser tedavisinde yüksek dozlarda KT kullanılması ile ortaya çıkan kemik iliği supresyonu ve immunsupresyon, özellikle nötropenik hastaları ağır ve atipik enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Bu tip hastalarda majör morbidite ve mortalite nedeni büyük oranda zemindeki hastalıklar değil, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır (11,12). Nötropenik hastalarda inflamasyon ve enfeksiyon beklenenden daha silik klinik belirti ve bulguyla seyreder ve çoğu durumda enfeksiyonun tek belirtisi ateş olabilir. Enfeksiyöz veya diğer nedenlerin ayrılabilmesi her zaman mümkün değildir. Nötropenik hastaların sadece % 30-50'sinde ateşin kaynağı klinik ya da mikrobiyolojik olarak tanımlanabilirken, diğer durumlarda kaynak saptanamamaktadır. Nötropenik hastalarda enfeksiyon son derece hızlı ve yüksek mortalite ile seyredebileceği için febril nötropenik hastalar olası enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmeli, gerekli klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik incelemeler hızla yapılarak zaman kaybetmeden empirik antibiyotik tedavisinin başlanması gerekmektedir (10-12).

2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan kılavuz önerilerinde KT sonrası mutlak nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olan veya 500 ile 1000/mm³ arasında olup da 24 – 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında oral veya aksiller vücut ısısının tek ölçümde 38.3 °C ve üzerinde olması veya bir saatten uzun süre 38°C-38.2°C arası seyretmesi şeklinde tanımlanmaktadır (2). NP ağırlık derecesine göre 3 gruba ayrılmaktadır:

- a. Ağır nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $<100 \times 10^6/L$;
- b. Orta derece nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $100-500 \times 10^6/L$;
- c. Hafif nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $500-1000 \times 10^6/L$.

Nötropenik hastaların enfeksiyon risklerine göre sınıflandırılması ve düşük risk taşıyanların belirlenerek bu hastaların ayaktan takibi konusunda önemli çalışmalar yapılmaktadır (3,13).

2.2. Febril Nötropenide Risk Faktörleri

Nötropenik hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran çeşitli faktörler bulunmaktadır. Her febril nötropenik hasta gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Bu hastaların prognozunun önceden tahmin edilmeye çalışılması son yıllarda üzerinde durulan en önemli konulardan biridir (14). Altta yatan hastalığın hematolojik malignite veya solid organ tümörlü hasta olması enfeksiyon gelişmesi ve enfeksiyonun kontrol edilmesi açısından farklı riskler oluşturmaktadır. NP'nin hem derinliği (nötrofil düzeyi $<100/mm^3$), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü ve beklenen NP süresinin 10 günden fazla olması enfeksiyon oluşumu için en önemli risk faktörleridir (15,16). Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı 500/mm³'ün altında olan ve ateş gelişen hastalarda %60'ın üstünde (%50-80) enfekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı 100'ün altına düştüğünde bakteremi ile seyretme olasılığı daha yüksektir. NP'nin derinliğinin yanı sıra NP'de kalış süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Yedi günden kısa süren NP'de bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken NP süresi uzadıkça fungal enfeksiyonların ortaya çıktığı görülmektedir (17-19).

Febril nötropenik hastaları ciddi komplikasyon riski açısından sınıflandırmaya yönelik başka çalışmalar olmakla birlikte, The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skorlama sistemi; daha duyarlı, yanlış sınıflandırma olasılığı düşük ve pozitif prediktif değeri yüksek olduğundan en çok kullanılan sistemdir. MASCC skorlama sistemi, hastanın yaşı, öyküsü, ayaktan hasta veya yatan hasta olması, akut klinik belirtiler, tıbbi komorbid durum varlığı ve “hastalık yükü” ile değerlendirilen ateş ve NP şiddeti gibi, ağırlıklı risk faktörlerinin toplamıdır (Tablo 1).

Tablo I. Febril Nötropenik Yetişkin Hastalarda Düşük Riskli Hastayı Ayırt Etmede Kullanılan Skorlama Sistemi (MASCC kriterleri) (17).

Özellikler	Puan
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
• Hastalık Yükü (FN Başlangıcında Hastanın Genel Klinik Durumu)	
Asemptomatik veya hafif semptomlar	5
Orta derece semptomlar	3
Ağır derece semptomlar	0
• Komorbidite	
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü veya hematolojik kanseri olup ,önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
• Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
• Yaş <60*	2

Maksimum skor 26’dır. 21 puan ve üzeri düşük riski belirler.

**16 yaş ve altı için geçerli değildir.*

Bu skorlama sisteminde düşük riskli hastalar 21 puan ve üzerinde bir kümülatif skor ile tanımlanmaktadır. Bu hastalarda ciddi komplikasyon gelişme riski %10’un altındadır. Ciddi komplikasyonlar ise hipotansiyon, solunum yetmezliği, yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı, yaygın damar içi pıhtılaşma, konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, transfüzyon gerektiren kanama, tedavi gerektiren kardiyak aritmi, tedavi gerektiren böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. MASCC skoru, notrofil sayısı 500/mm³’ün altında olmak koşulu ile NP derinliği ve süresinden bağımsızdır (14,16-18).

FN’de bir başka komplikasyon risk skorlaması da, Carmona-Boyanas ve arkadaşları tarafından 2015 yılında geliştirilen Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CİSNE) olup, solid tümörlü febril nötropenik hastaların ataklarında hesaplanan bir sistemdir. CİSNE Skoru şu şekilde hesaplanmaktadır (20).

- ECOG performans durumu ≥ 2 2 Puan
- Kronik bronşit,KOAH 1 Puan
- Konjestif Kalp Yetmezliği 1 Puan
- Stomatitis,MUKOZİT NCI grade ≥ 2 1 Puan
- Monosit sayısı <200 mm 1 Puan
- Stress hiperglisemi 2 Puan

Buna göre CİSNE skoru 0 puan düşük riskli, 1 - 2 puan orta riskli, ≥ 3 puan yüksek riskli olarak değerlendirilir. CİSNE’de düşük riskli grupta komplikasyon sıklığı %1,1, orta risk grubunda %6,2 ve yüksek risk grubunda %36’dır. Düşük ve orta risk grubunda mortalite sıklığı ise %0 olup, yüksek risk grubunda %3,1 olarak bulunmuştur (20).

2.3. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastalarda ataklar, başlangıç ve izlem sırasında 3 grup halinde değerlendirilmektedir. Bu gruplar aşağıda belirtilmiştir (1,9,21).

- Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen izole ateşin olduğu klinik tablo NBA olarak adlandırılır.
- Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak etken patojenin gösterilemediği enfeksiyonlar bu grupta yer alır. Pnömoni ve perianal enfeksiyonlar bu gruptaki hastalıklara örneklerdir.
- Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon : Klinik odak olmamasına rağmen kan kültüründe üremenin saptandığı veya kan kültüründe üreme olan veya olmayan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlenebildiği enfeksiyonlar bu grup dahilindedir.

2.4. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Nötropenik ateş (NPA) epizotlarının çoğunluğunun enfeksiyöz orjinli olduğu düşünülmektedir. Ancak enfeksiyon, olguların sadece küçük bir kısmında belgelenmiştir. Yüzdelere şu şekildedir: NBA %50-60; mikrobiyolojik olarak varlığı gösterilmiş enfeksiyon %10-20; klinik olarak varlığı gösterilmiş enfeksiyon (izole edilmiş herhangi bir patojenin olmadığı tiflitis veya sellülit gibi) ise %20-30 olarak tespit edilmiştir. Bakteriyemi, genellikle ampirik antibiyoterapi öncesi kan kültürü alınan hastalarda tespit edilmiştir (22).

Febril nötropenik hastalardaki bakteriyemi etkenlerinin epidemiyolojik spektrumunda son 40 yılda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. 1960'larda ve 1970'lerde, gram (Gr) negatif patojenler baskın olarak gözlemlenmekteydi. 1980'ler ve 1990'larda ise kalıcı venöz kateterlerin kullanımının artması nedeniyle, Gr pozitif mikroorganizmalar daha yaygın hale gelmiştir. Günümüzde ise febril nötropenik hastalarda ilaca dirençli Gr negatif bakteriler ile ilişkili enfeksiyonlarda artış gözlemlenmektedir (23).

Geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten çoklu ilaca dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarına bağlı enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler sık olarak kullanılmaktadır. Enterobacteriaceae ailesi içinde, özellikle karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşları son yıllarda dünyanın birçok bölgesinde sıklıkla izole edilmektedir. Bu izolatların neredeyse tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli olup, hastanelerde epidemilere yol açtıkları bildirilmektedir. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları, dünyanın birçok yerinde çoğul dirençli Gr negatif bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonu salgınlarıyla dikkati çekmektedir (24).

Ayrıca son yıllarda Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve Vankomisin dirençli enterokok (VRE) un etken olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada artmaktadır (25).

2.5. Febril n tropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri

2.5.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavileri Oganizasyonu'nun (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) y r tt   geniş çalışmalarda toplam 800 bakteremi olgusu değerlendirildiğinde, yıllar içerisinde Gr negatif mikroroganizmaların oranı giderek azalırken, Gr pozitiflerin oranının arttığı görülmektedir. Bu de işikli in nedenlerinin, daha agresif sitotoksik KT uygulamalarına ba lı artan mukozal hasar, daha fazla ve uzun süreli santral venöz kateter kullanımı, empirik olarak kullanılan antibiyotiklerin çoğunluğunun Gr pozitiflere zayıf etki göstermesinin rolü ve kinolon profilaksisine ba lı olabileceği düşünülmektedir (26,27). Bir başka çalışmada 22.631 bakteriyemi ata ının %76'sının Gr pozitif mikroorganizmalar, %14'ünün ise Gr negatifler tarafından oluşturulduğu saptanmıştır (28). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise FN olgularında yeniden Gr negatif bakteremi sıklığının arttığı görülmektedir (29-32). Gastrointestinal sistemden köken alan Gr negatif basiller n tropenik hastalarda 1980 öncesinde en sık patojenler olmuştur (33).

N tropenik hastalarda fatal enfeksiyonların yarıdan çoğu bakteriyel kökenlidir ve bakteriyel enfeksiyonların en önemli kaynağı da (>% 80) hastaların endojen florasıdır. Bu flora hastaneye yatışı takiben ilk bir hafta içerisinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalar ile kolonize olur. Kalıcı kateterler takılmasının artması, profilaksi amaçlı yeni kinolonların kullanılması, mukozal membranda anlaşılamayan herpetik enfeksiyonlar, agresif KT ve radyoterapi sindirim sistemi mukozasına zarar verir (34). Ciltte kolonize olan koagülaz negatif stafilokoklar ile *S.aureus*, a ız florasında bulunan viridans streptokoklar ile herpes simpleks virus (HSV) ve bağırsakta kolonize olan Gr negatif bakteriler enfeksiyon nedeni olabilir. Candida enfeksiyonları sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem ve kadın genital florasından kaynaklanmaktadır (35). İmm ns presyona bağlı olarak viral veya mikobakteriyel latent enfeksiyonlar aktive olabilmektedir. Kontamine kan ürünleri, hastane ekipmanları, su kaynakları, hastane personeli az görülen fakat ciddi enfeksiyona yol açabilen kaynaklardır. Hastane kökenli sık karşılaşılan patojenler *Clostridium difficile*, respiratuar virüsler, VRE'ler ve diğer çoklu ilaç direnci olan organizmalardır. Musluklar ve duş başlıkları lejyonella yayılımına neden olabilmektedir (34, 36).

Yabancı cisim enfeksiyonları, yoğun ve sıklıkla KT alan katater takılı hastalarda sıklıkla oluşmaktadır. Takılan kataterlerin uzun süre kullanılması yabancı cisim enfeksiyonu riskini arttırmaktadır. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkenler koagülaz negatif stafilokoklardır (Özellikle *S.epidermidis*). Bunun nedeni; bu bakterinin derinin en baskın flora bakterilerinden olması ve sıklıkla yabancı cisimlere bağlanmayı da sağlayan glikokaliks (slime) oluşturma yeteneğidir. *S.aureus*, *E.coli* ve diğer enterik bakteriler sık rastlanan diğer bakteriler olarak dikkati çekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde bu etkenler dışında özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile gelişen enfeksiyonlar saptanmaktadır. Son yıllarda *Candida* enfeksiyonlarında ve enterokoklarda artış saptanmaktadır. Parenteral lipid solüsyonları mantarlar ve özellikle lipofilik bir etken olan *Mallessezia furfur* için önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Özellikle hızlı üreyen mikobakterilerde (*M.fortuitum-chelonei*) tünel ya da kateter giriş yeri enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (37).

2.5.2. Fungal Enfeksiyonlar

Yüzeyel ve derin mantar enfeksiyonları nötropenik hastalarda sık olarak görülür. Orofarengeal kandidiyazis, özofajit, rinoserebral, sinopulmoner, hepatosplenik enfeksiyonlar ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları bu enfeksiyonların başlıcalarıdır. Doğada bulunan her türlü mantar enfeksiyon etkeni olabilirken, en sık görülenleri *Candida* türleridir. *Aspergillus* spp., *Zygomycetes* spp. ve *Cryptococcus neoformans* da etken olarak karşılaşılan diğer mantarlardır. (38). Mantar enfeksiyonlarının tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve serolojinin yeri vardır. Serolojik incelemede en yaygın olarak kullanılan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda *C. neoformans* kapsül polisakkarit antijeninin tayinidir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olup, hem tanıda, hem tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilir (38). Fırsatçı fungal enfeksiyonların tanısında serolojik testlerden de yararlanılabilir. Bu testler içinde en yaygın kullanılan serumda *Aspergillus*'un GAL antijeninin saptanmasıdır. Son yıllarda invazif aspergillozun erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. İnvaziv aspergillozis tanısı için serumda GAL antijeni bakılmaktadır. GAL'ın kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid oluşu ve anti-*Aspergillus* antikorlarının kanda bulunma olasılığı, yanlış negatif sonuçların önemli ve sık nedenlerindendir (39).

GAL çeşitli besinlerde bulunabilir tahıllar, prinç, makarna, konserve ve katkı maddeleri Bifidobacterium türleri (süt ve süt ürünleri) tüketilmesi, GAL'ın hasarlı intestinal mukozadan translokasyon ile kana geçmesi, testin yapıldığı esnada hastanın amoksisilin, piperasilin gibi mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor oluşu, diğer mantarlarla çapraz reaksiyon gibi durumlar ise testin yalancı pozitif sonuçlanmasına yol açabilen etmenlerdir (39-41).

Tüm bu nedenlerle yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuç verebilen bu testin özgüllüğünü arttırmak için ardarda alınan iki serum örneğinde GAL bakılması önerilmektedir (42-44). Sonuç olarak bu test invazif aspergilloz tanısında yardımcı bir testtir, ancak sonuçlar klinikle birlikte değerlendirilmelidir (42).

2.5.3. Viral Enfeksiyonlar

HSV, varicella zoster virüs (VZV), Cytomegalovirüs (CMV) FNA'lı hastalarda enfeksiyona yol açan viral ajanlardır.

HSV, NP ve mukozit gelişen hastalarda önemli bir patojendir. Latent HSV virüsünün aktifleşmesi sonucunda enfeksiyona yol açar. Dissemine HSV enfeksiyonu gelişmesi nadirdir. HSV enfeksiyonunun varlığı serolojik olarak kanıtlanabilir. Profilaksi yapılmayan kemik iliği nakil hastalarında ve akut myeloid lösemi (AML) nedeni ile indüksiyon tedavisi alan hastalarda %60-80 oranında reaktivasyon ve enfeksiyon gelişebilir (37). Allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılmış hastalarda yüksek olasılıkla nakil sonrası ilk bir ayda enfeksiyona yol açsa da, yoğun immünsüpresyonun sürdüğü geç evrelerde de enfeksiyona neden olabilir (37).

VZV suçiçeği virüsüdür ve suçiçeği geçirmiş hastalarda enfeksiyona yol açabilir. VZV için baskılanmış selüler immünite ana risk faktörüdür. Kemik iliği nakilinde, profilaksi almayan hastalarda VZV reaktivasyonu %30 oranında görülmektedir (37). VZV enfeksiyonu, ciddi visseral komplikasyonlarla igilidir (37). Bu sebeple VZV serlojisi pozitif olan nakil hastalarına ve selüler immünite baskılanmış hastalara, uzun süre antiviral (Av) profilaksi yapılması düşünülmelidir.

CMV enfeksiyonu sıklıkla AKHN yapılan ve alemtuzumab tedavisi alan hastalarda görülmektedir.

CMV, AKHN takiben engraftman sonrası faz boyunca, fırsatçı enfeksiyonlara yol açan yaygın bir etkidir. Bunun yanı sıra engraftman sonrası geç fazda da, özellikle graft versus host hastalığı (GVHD) gelişmiş hastalarda primer ya da reaktivasyon şeklinde enfeksiyona neden olabilir (37). AKHN yapılan seropozitif CMV'li hastalarda; CMV için takip, profilaksi ve preemtif tedaviye rağmen %50-60 oranında reaktivasyon görülmektedir (37).

2.6. Biyobelirteçler

Günümüzde birçok biyobelirteç klinik kullanıma girmiştir, ancak bu biyobelirteçlerin duyarlılık ve özgüllükleri tanıdaki ve prognozu belirlemedeki değerlerini kısıtlamaktadır (45). CRP ve PCT en sık kullanılan biyobelirteçlerdendir ancak bu biyobelirteçler sepsisi diğer inflamatuvar olaylardan yeteri kadar ayıramamakta, prognozu belirlemede etkili olamamaktadırlar (46). 1980'li yılların başında CRP, 1990'lı yılların başında ise PCT ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış ve bu biyobelirteçlerin bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (47).

2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, sentezi interlökin-6 (IL-6) tarafından regüle edilen, enfeksiyon ve/veya enflamasyona cevaben karaciğerde sentezlenen 105 kDa ağırlığında protein yapıda bir akut faz reaktandır. Akut enflamasyondaki rolü tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen mikroorganizmaların fosfolipid komponentlerine bağlanarak, bu komplekslerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırıcı olduğu düşünülmektedir (48). Düzeyi 24-48 saat içinde normalin yüzlerce katına çıkabilir. Yarı ömrü ise 19 saattir. Erişkin sepsisinde özgüllüklerinin düşük olmasına rağmen neonatal erken sepsiste özgüllüğü yüksek olduğundan sıklıkla kullanılan bir biyobelirteçtir (49). Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur (48). CRP değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişebilir. Serum ve plazma CRP düzeyleri romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi enfeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda nonspesifik olarak artabilirken, sistemik lupus eritematozus ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda yükselmeyebilir (48).

2.6.2. Prokalsitonin (PCT)

PCT, karaciğer ve böbrek parankimal hücrelerinden, adipositlerden, tiroid C hücrelerinden ve kas hücrelerinden bakteriyel toksinlere cevap olarak salınan, 116 aminoasitten oluşan, 13 kDa ağırlığında, Calc-1 geni tarafından kodlanan, kalsitonin prekürsörü bir prohormondur. 2-4 saat içinde düzeyi 5000 kata kadar yükselebilir, viral enfeksiyonlarda ise seviyesi düşmektedir (50). Biyolojik yarı ömrü 22-26 saat kadardır, bu nedenle CRP ve diğer akut faz reaktanlarına göre üstünlüğü vardır (51). 6-8 saat içinde düzeyi pik yapar, 24 saatte plato çizer. TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerden farklı olarak PCT seviyeleri bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükselir. Viral enfeksiyon, organ transplant reddi, otoimmün hastalıklar gibi inflamasyonla giden diğer durumlarda PCT düzeyi artmaz. PCT seviyelerinde yükselme travma gibi enfeksiyon dışı nedenlerle de olabilmesine rağmen, kronik bronşitte akut alevlenme, toplum kaynaklı pnömoni ve sepsiste ampirik antibiyotik tedavisini şekillendirmekte başarıyla kullanılabilir (6). Ampirik tedavinin başarısını değerlendirmede de PCT seviyelerinin izlemi efektif bir şekilde kullanılmaktadır (52). Yüksek PCT seviyelerinin artmış mortalite ve APACHE, SOFA gibi skorlama sistemlerinde yüksek skorlarla korele olduğu gösterilmiştir (7). Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında da PCT iyi bir belirteçtir, düşük PCT seviyeleri saptandığında antibiyoterapi güvenle sonlandırılabilir (8).

2.6.3. Galaktomannan Antijeni (GAL)

GAL antijeni bir eksoantijendir; mantarın hücre duvarı yapısında bulunmakta; in vitro ve in vivo gelişme sırasında ortama salınmaktadır. İnvaziv aspergillozlularda dolaşan GAL antijeni belirlenmiştir. Serumda ve daha nadiren bronkoalveolar lavaj ve diğer vücut sıvılarında GAL antijeninin saptanması invaziv aspergillozun ön tanısında önem kazanmaktadır. Görülme sıklığı giderek artan ve oldukça yüksek oranda mortal seyreden invaziv aspergillozda, klinik ve radyolojik bulguların spesifik olmaması ve kültür duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması yeni tanı yollarının aranmasına yol açmıştır. Vücut sıvılarında (serumda) GAL antijeninin aranması hızlı bir tanı aracı olarak gündeme gelmiş ve halen değeri tartışılan bir işlemdir (53).

Çeşitli çalışmalarda duyarlılıklar %50-75 civarında biraz düşük olarak bulunmuş olsa da, tanıda altın standart olan ve histopatolojik olarak biyopsi veya otopsi örneklerinde invazyonun gösterilebildiği olgularda (ispatlanmış aspergilloz) duyarlılığın %90-95 civarında olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla histopatolojik bulgular olmadan yüksek olasılıklı veya muhtemel aspergilloz olgularında duyarlılığın hesaplanmasının doğru olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, fokal enfeksiyonlarda da (sino-nazal aspergilloz gibi) yalancı negatifliklerin olabileceği bildirilmektedir. Özgüllük ise birçok çalışmada yüksektir ve %90-95 civarında bulunmuştur. Başta çocuklarda olmak üzere gastrointestinal mukoza zedelenmelerinde, gıdalarla alınan *Aspergillus*'lardan kaynaklanan antijenemilerde, aspergilloma olguları, allerjik bronkopulmoner aspergilloz olguları ve bazı ilaç kullanımlarında yalancı pozitifliklerle karşılaşılabilir. Bu nedenle bir hastanın tek örneğinde pozitiflik olması geçerli olmayıp, birbirini takip eden ve iki-üç gün arayla alınmış en az iki örneğinde pozitiflik olması invaziv aspergilloz açısından anlamlı kabul edilmektedir (54, 55).

Galaktomannan antijeninin aranması hastaların takiplerinde de umut verici olarak görülmekte ve antijeneminin ortadan kalkması iyi, devam etmesi ise kötü klinik progresyon ile korele bulunmaktadır (54, 55).

2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı

FN tanısı konulan hasta en kısa sürede enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmeli, enfeksiyon etkenin ortaya koymak için mikrobiyolojik dökümantasyona yönelik incelemeler yapılmalıdır. Ayrıca, enfeksiyon etkenlerinin cins ve tür düzeyinde belirlenmesi ve etkenlerin direnç durumlarının saptanması akılcı antibiyotik yönetimi için gereklidir. Bu hastalarda inflamasyona ait semptom ve bulgular silik olabilir. Pnömonili bir hastada akciğer bulgularının olmaması, üriner sistem enfeksiyonunda idrarda lökosit görülmemesi, menenjitli hastada serebrospinal sıvının normal bulunması gibi durumlarla karşılaşılabilir (56). Hastalarda inflamatuvar cevabın az olması veya olmaması tanı konulmasını zorlaştıracığından bu durumlarda daha dikkatli değerlendirme yapmak gerekir. Ağız, farinks, özafagus, akciğer, perine, göz, deri ve damar kateteri giriş yerleri çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalarda klinik belirtilerin silik olması nedeni ile mikrobiyolojik ve radyolojik değerlendirmeler ayrıntılı olarak kullanılmalıdır (56).

Kan kültürlerine ilave olarak hastalardan mutlaka, tam kan, serum kreatinin seviyesi, kan üre-nitrojen, transaminaz düzeyleri çalışılmalıdır. Enfeksiyon odağı belli ise örnek Gr boyama yapılarak incelenmelidir. Ateşi yükselen veya yükselmeye başlayan nütropenik hastada vakit kaybetmeden kan kültürleri alınmalıdır. Kan kültürü periferik kan ve eğer var ise kateterden alınmalıdır. Ayrıca her enfeksiyon odağından kültür alınmalıdır. Özellikle hematoloji ve onkoloji hastalarından gelen örneklerde mantar kültürlerinin alınması gerekebilir. Bilhassa antibakteriyel ve antifungal (Af) tedaviye cevap vermeyen hastalarda son zamanlarda viral kültür ya da moleküler ve immunfloresan yöntemleri kullanılarak tanıya gidilebilir. Radyolojik olarak, semptom olmasa da tüm hastalara akciğer grafisi çekilmelidir. Toraks tomografisi akciğer infiltrasyonlarının tanısında yardımcı olabilir. İndium-111 sintigrafisi bazı hastalarda enfeksiyonu lokalize edebilir (56,57).

2.7.1. Öykü ve fizik muayene:

1. NPA'lı hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmalıdır. Örneğin; lokalize ağrı (odinofaji, perineal ağrı), deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç alerjisi sorgulanması gereken semptom ve yakınmalar arasındadır (2, 57, 58).

2. Fizik incelemede aşağıdaki bölgeler özellikle değerlendirilmelidir:

- Periodontum,
- Farenks, oral mukoza,
- Akciğer,
- Perine, anüs,
- Deri (kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları),
- Göz dibi.

2.7.2. Temel laboratuvar testleri:

Febril nütropenik hastanın ilk değerlendirilmesi ve izleminde aşağıdaki testlerin uygulanması önerilir:

- Tam kan sayımı, periferik yaymanın incelenmesi

- Rutin biyokimya testleri: BUN, kreatinin, elektrolitler, transaminazlar, billurubin ve amilaz (BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince üç günde bir tekrarlanmalıdır).

- Rutin klinik mikrobiyolojik incelemeler: Febril nütropenik hastalarda klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etyolojik ajanlar çeşitlidir. İzolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de enfeksiyon etkeni olabilir. Örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir (59).

Hastaların trombositopenik olması invaziv tanısall yaklaşımları zorlaştırabilir. Florada mevcut mikroorganizmalar hastalığa neden olabileceğinden klinik ve laboratuvar işbirliği önemlidir. Laboratuvar, nütropenik olması beklenen hasta materyallerine, farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşmalı, örneğin; boyalı preparatlarda PNL görülmemesi materyalin işlem görmemesine, ekim yapılmamasına neden olmamalıdır (2, 59).

Hastalarda önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler aşağıda belirtilmiştir:

a. Hastanın özelliklerine bakılmaksızın;

1. Kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü),
2. İdrar kültürü.

b. Hastanın semptom ve bulgularına göre diğer kültür örnekleri [balgam, kateter giriş yeri, dışkı, BOS vb.] alınmalıdır (58).

2.8. Febril Nütropenik Hastalarda Tedavi

Nütropenik hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. Bir başka deyişle febril nütropenik hastalarda ateşin nedeni olarak enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Bu hastalarda enfeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu gerekçelerle nütropenik hastalarda ateş saptanması halinde, enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal empirik Ab tedavisi başlanmalıdır. Enfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa da nütropenik hastalar empirik olarak tedavi edilmelidir. Empirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık enfeksiyon etkeni bakterilerin Ab duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Öte yandan tedavideki tüm gelişmelere karşın başlangıçta septik şokla hastaneye başvuran hastalarda prognoz kötü seyretmektedir (60, 61).

2.8.1. Düşük Riskli Hastalara Yaklaşım

Amaç hastaların hastanede daha kısa süre kalması, oral Ab tedavisinin kullanabilmesidir. Böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan kaçınılabılır. Bu hastalarda öncelikle önerilen ilaç amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasin kombinasyonunun kullanılmasıdır. Bazı araştırmacılar sadece siprofloksasin tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidlines) 2016 yılında yayınlanan klavuzunda moksifloksasin tedavisini de kategori 1 düzeyinde önermekte, penisilin alerjisi mevcut hastalarda ise peniselin yerine klindamisin kullanılmasını önermektedir (58). Eğer hastalar kinolon profilaksisi aldı ise bu takdirde oral Ab tedavisini önermemektedir. Oral Ab kullanılacak hastalarda dikkat edilmesi gereken konular vardır. Akut lösemi, organ yetmezliği, pnömoni, santral venöz kateteri olan ve sellülitli hastalar bu grupta tedavi edilmemelidir. Hasta hekim ilişkisi yürütülebilir olmalıdır, hastaların hastaneye ulaşabilecek mesafesi önemlidir, hastaların evde mutlaka ateş takiplerini yapabilecek düzeyde olması ve hekime istenildiğinde derhal ulaşabilmesi gereklidir (37).

2.8.2. Yüksek Riskli Hastalara Yaklaşım

Yüksek riskli hastalarda verilecek Ab'lerin antipsödomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur:

a. Tek ilaçla tedavi (monoterapi): Bu amaçla tek başına antipsödomonal etkili bir betalaktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/betalaktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir (62-64). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) sentezleyen mikroorganizmaların sıklığında artma seftazidim kullanımını kısıtlamaktadır. Ek olarak sayılan diğer Ab'lerin aksine seftazidimin Gr pozitif bakterilere etkinliği de yoktur. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen NP süresinin on günden az olması ve hastanın mutlak nötrofil sayısının 100/mm³'ün altına düşmemesi önerilir. GSBL sentezleyen bakteri enfeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde empirik monoterapide karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir (65, 66). Yüksek dozda parenteral siprofloksasinin empirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel görüş kinolon türevlerinin monoterapide kullanılmaması yönündedir. Öte yandan, yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü

klirik çalışmada tekli Ab tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir(65, 66).

b. İkilili kombinasyon tedavisi: Bir aminoglikozid Ab ile (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam Ab'lerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılması diğer tedavi alternatifini oluşturur. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır NP'nin (PNL < 100/mm³) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir. Bu tür bir tedaviyle Gr negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır (67- 69).

c. Glikopeptidli kombinasyonlar: Beklenen ağır NP süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter enfeksiyonu ve hipotansiyon varsa empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir (37, 69).

Hastaların ateşli atak ncesi MRSA veya penisiline dirençli *S.pneumoniae* ile kolonize olduklarının saptanması veya kan kültürlerinde tiplendirilmesi henüz yapılmamış Gr pozitif bakteri üremesi de empirik tedaviye glikopeptid eklenmesi için bir endikasyon sayılmalıdır. Bu tür bir yaklaşım özellikle ciddi mortalite (yaklaşık %20) ile seyreden streptokokal enfeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. Ancak glikopeptid Ab'lerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır. Gr pozitif bakterilere etkili iki yeni Ab olan linezolid ve kinupristin/dalfopristinin bu endikasyonda kullanımı konusunda henüz yeterli veri yoktur (67-69).

2.9. Febril Nötropenik Hastalarda Profilaksi

2.9.1. Antibakteriyel Profilaksi

Antibakteriyel profilaksi 7 günden kısa bir süre boyunca nötropenik kalması beklenen düşük riskli hastalar için rutin olarak önerilmemektedir. Fluorokinolon profilaksisi uzun süreli ve derin NP'nin (>7 gün boyunca $ANS \leq 100$ hücre/mm³) beklendiği yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir. Levofloksasin ve siprofloksasin en kapsamlı şekilde değerlendirilmiş ajanlardır. Levofloksasinin oral mukozit ile ilgili invazif viridans grubu streptokok enfeksiyonu için risk artışı olan durumlarda tercih edilmesine karşın, bu ajanların kabaca eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Gr negatif basiller arasında fluorokinolon direnci gelişiminin takibine yönelik sistematik bir strateji önerilmektedir. Fluorokinolon profilaksisine Gr pozitif etkili bir ajanın eklenmesi genel olarak önerilmemektedir. IDSA kılavuzuna göre trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) ile profilaksi pnömosistis jiroveci için yüksek risk taşıyan hastalarda tavsiye edilir. Buna karşılık NCNN kılavuzunda NP süresi 7 günden uzun olacak hastalara kinolon ve pnömosistis jiroveci için TMP-SMX profilaksisi yapılabileceği ifade edilmektedir (9, 37).

2.9.2. Antifungal Profilaksi

Af profilaksi, NP süresinin <7 gün öngörülen düşük riskli hastalar için önerilmemektedir. Kandida enfeksiyonuna karşı profilaksi, AKHN alıcıları veya akut lösemi için yoğun remisyon-indüksiyon ya da kurtarma-indüksiyon KT'si alanlar gibi, invazif kandida enfeksiyonu riskinin oldukça yüksek olduğu hasta gruplarında önerilmektedir. Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofunginin tümü kabul edilebilir alternatiflerdir (9). Posakonazol ile invazif aspergilloz enfeksiyonlarına karşı profilaksi, profilaksi yokluğunda invazif aspergilloz riskinin önemli boyutta olduğu AML veya MDS için yoğun KT alan, seçilmiş 13 yaş ve üzeri hastalar için düşünülmelidir. Geçmişinde invazif aspergilloz öyküsü olan, en az 2 haftalık beklenen uzamış NP dönemleri olan veya AKHN'den hemen önce uzamış bir NP dönemi sergileyen hastalarda küf mantarlarına karşı etkili bir ajan önerilmektedir (9).

2.9.3. Antiviral Profilaksi

HSV açısından seropozitif olan AKHN geçiren veya akut lösemi indüksiyon-konsolidasyon tedavisi alan hastalara av profilaksi uygulanmalıdır. Uzun dönem av profilaksi ise

GVHD gelişmiş AKHN hastaları ile AKHN öncesi sık HSV reaktivasyonu geçirmiş hastalara önerilmektedir (37). Asiklovir, famasiklovir, valasiklovir profilaksi için ilk seçilecek tedavilerdir. Foscarnet ise asiklovir dirençli HSV enfeksiyonlarında tipik seçilecek ajandır (37). Bunun yanı sıra HSV enfeksiyonu reaktivasyonu için orta riskli olan KT nedeni ile uzamış süre NP'de kalacak hastalarda, yüksek doz kortikosteroid alan hastalarda veya fludarabine gibi T hücrelerini baskılayıcı tedaviler alan hastalarda av profilaksi; hastalığın seyrinde gelişebilecek enfeksiyon için düşünülmelidir (37).

NCCN 2016 klavuzu AKHN sonrası en az bir yıl, VZV reaktivasyonu için profilaksi önermektedir. Profilaksi için seçilecek ajanlar HSV ile aynıdır. VZV profilaksisi, uzamış NP ile giden ve T hücre süpresyonu yapan ajanlar kullanan (örneğin fludarabine, alemtuzumab gibi) hematolojik maligniteli, reaktivasyon açısından orta riskli hastalarda düşünülmelidir. Bortezomib ve carfilzomib tedavisi de, terapi boyunca artmış VZV reaktivasyonu ile ilişkilidir. Yine bu hastalarda da asiklovir, valasiklovir, famsiklovir ile profilaksi düşünülmelidir (37).

AKHN sonrası preemtif anti-CMV terapi, oral valgansiklovir veya iv gangsiklovir olarak önerilmektedir. Gangsiklovir dirençli veya gangsikloviri tolere edemeyen CMV'li hastalarda iv foscarnet veya cidofovir kullanılmalıdır (37).

2.10. Myeloid Growth Faktör (MGF) Kullanımı

MGF olarak bilinen granülosit koloni uyarıcı faktör ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör, hematolojik neoplazilerde geniş kullanım alanına sahip moleküllerdir. Profilaktik granülosit koloni uyarıcı faktör kullanımı FN oluşma riskini, ciddiyetini ve süresini azaltabilir (70).

Hastanede yatış sırasında FN gelişmesi halinde mortalite oranları %9.5-12.5 arasında değişmektedir (70, 71). MGF kullanımı ile hastane mortalitesinin %20'den %4'e düştüğü ve ileri yaştan bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (72).

Bununla birlikte, tedavi maliyetinin yüksek oluşu ve kullanımının belirli endikasyonlarla sınırlı olması nedeniyle, miyelosupresif KT alan her hastaya MGF başlanması doğru değildir. Bu

nedenle FN gelişme riski yüksek olan hastalarda maliyet yarar hesabı yapılarak kullanılmalıdır (37).

MGF'nin rutin profilaktik kullanımı, KT sonrası FN gelişme riski %20'nin üzerinde olan yüksek riskli hastalarda ve doz dense,yüksek doz KT alacak hastalarda destek tedavi olarak önerilmektedir. FN gelişme riski %10-%20 arasında olan intermediate riskli hastalarda ise risk faktörleri değerlendirilerek proflaksi verilir. Risk faktörleri; hastanın önceki KT ya da radyoterapi sonrası FNA yaşaması, persistant NP, tümöre bağlı kemik iliği tutulumu olması, cerrahi işlem sonrası açık yara bulunması, karaciğer disfonksiyonu olması (kan bilirubin > 2.0 mg/dl), doz intesif KT alan hastanın yaşının 65 üzerinde olmasıdır. Bir veya daha fazla risk faktörü taşıması durumunda hastaya MGF desteği yapılmalıdır. KT sonrası FN gelişme riski %10'nun altında olan hastaya ise MGF proflaksisi vermeye gerek yoktur (37).

3. GEREÇ–YÖNTEM

Araştırmanın Yeri ve Zamanı: Bu retrospektif çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalında Ocak 2012 – Mart 2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2012 – Mart 2016 tarihleri arasında takip edilen tüm yetişkin febril nötropenik ataklar, retrospektif olarak dosya taraması şeklinde incelenmiştir.

Çalışmaya FNA tanısı konulan, 18-81 yaş arası 69 erkek, 33 kadın toplam 102 hastanın toplam 192 febril atağı dahil edilmiştir. Analizler atak sayısı üzerinden yapılmıştır.

3.2. Febril Nötropenik Atak İçin Kriterler

Ateşin oral veya aksiler olarak bir kez 38.3 C°'den yüksek veya 1 saat süre ile 38-38.2 C° olması ve aynı hastada nötrofil sayısı 500/mm³'den az olması veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen kriterlerdir.

3.3. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmamızda da hastalar MASCC skoruna göre düşük, yüksek riskli olarak gruplara ayrılacaklar ve bu gruplarda FN'nin başlangıcında ölçülen CRP, PCT değerlerine göre eşik değerler her iki gruptaki hastaların prognozu göz önünde bulundurularak istatistiksel analizler ile belirlenmeye çalışılacaktır.

Ayrıca CİSNE skoru ile hastaların prognostik durumu istatistiksel olarak kıyaslanacaktır.

Bunun yanı sıra hastaların kan grupları ile FNA sıklığı arasındaki ilişki ve hastaların prognostik durumu istatistiksel olarak analiz edilecektir.

Çalışmanın Hipotezleri

1. FNA başlangıcında ve atak süresince bakılan CRP, PCT, GAL gibi biyobelirteçler ile FNA'nın prognozu öngörülebilir.
2. CRP, PCT, GAL gibi biyobelirteçler ile hastanın ana hastalığı, aldığı KT rejimi; MASCC ve CİSNE skoru gibi risk durumunu belirten skorlama sistemleri ile korele edilerek febril nütropenik atağın prognozu öngörülebilir.

3.4. Etik Kurul

Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2016/907 protokol no'lu ve 14/06/2016 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

3.5. İstatistik Yöntem

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayara girilmiştir.

Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (Yüzdelikler, ortalama, ortanca, standart sapma), grup değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki kare, gerekli yerlerde Fisher'in kesin testi, normal dağılıma uyan iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma uymayan iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan, bağımlı ikiden çok değişkenin analizlerinde Friedman testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Komogorow-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Lojistik regresyon modeline karar verilirken, yaş ve cinsiyet değişkenlerinin yanında öncelikle ikili karşılaştırmalarda p değeri 0,200'ün altında olan değişkenler modele alınması planlanmıştır. Analizde önce Backward LR yöntemi kullanılmış, modele karar verildikten sonra Enter yöntemi ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Sağkalım çözümlemesi yapılması amacıyla Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo II. Hastaların Temel Özelliklerinin Dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Yaş (Yıl)		
<65	130	67,7
≥65	62	32,3
Ortalama±SS: 55,0±16,7, Ortanca: 57,0 En Küçük: 18 En Büyük: 81		
Cinsiyet		
Erkek	129	67,2
Kadın	63	32,8
Bilinen Ek Hastalık		
Yok	127	66,1
Var	65	33,9
Var Olan Hastalıklar (n:65)	Sayı	Yüzde*
HT	33	50,8
DM	27	41,5
Koroner Arter Hastalığı	5	7,7
Testis Tümörü	4	6,2
Kronik Böbrek Yetmezliği	2	3,1
Astım	2	3,1
Derin Ven Trombozu	2	3,1
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	2	3,1
Kalp Yetmezliği	2	3,1
Gut	1	1,5
Meme Kanseri	1	1,5
Romatoid Artrit	1	1,5

**Bir kişide birden fazla hastalık olabileceği için n:65 üzerinden satır yüzdesi kullanılmıştır*

Araştırmada hastaların yaş ortalaması 55 yıl olup %67,7'si 65 yaşın altındadır (18-81 yaş). Hastaların %67,2'si erkektir. %33,9'unun ek hastalığı mevcut olup, en sık görülen ek hastalıklar HT ve DM'dir (Tablo 2).

Tablo III. Hastaların Tanısı ve Hastalık Tiplerinin Dağılımı

Tanı	Sayı	Yüzde
Akut Myeloid Lösemi	80	41,7
Lenfoma	31	16,1
Akut Lenfoblastik Lösemi	30	15,6
Myelodisplastik Sendrom	27	14,1
Multipl Myelom	14	7,3
Aplastik Anemi	5	2,6
Bifenotipik Lösemi	2	1,0
Kronik Lenfositik Lösemi	2	1,0
Plazma Hücreli Lösemi	1	0,5
Hastalık Tipi (n:117)		
AML-M2	32	27,4
ALL-L2	20	17,1
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	17	14,5
AML-M4	8	6,8
Mixt Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma	7	6,0
AML -M5	5	4,3
Mantle Hücreli Lenfoma	5	4,3
AML-M1	4	3,4
AML-M3	4	3,4
ALL-L3	4	3,4
AML-M0	3	2,6
AML-M6	1	0,9
AML-M7	1	0,9
ALL-L1	1	0,9
IG A KAPPA	1	0,9
IG G LAMDA	1	0,9
IG G KAPPA	1	0,9
Marjinal Zone Lenfoma	1	0,9
Periferik T Hücreli Lenfoma	1	0,9

Hastaların %41,7'sinin tanısı AML, %16,1'inin tanısı Lenfoma, %15,6'sının ALL ve %14,1'inin MDS'dir. En sık görülen hastalık alt tipi AML M2 (%27,4), ALL L2 (%17,1) ve Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomadır (%14,5) (Tablo 3). Not: Hastane hasta bilgi sistemindeki sorun nedeni ile hastalıkların alt grupları tam olarak belirtilememiştir.

Tablo IV. Hastaların Aldıkları KT Protokolü ve Özellikler

KT Protokolü		
ARA-C+ İdarabucin (7+3)	30	19,2
Yüksek doz ARA-C	18	11,5
HyperCVAD-Mtx+Hidac	11	7,1
TUSCHKA	12	7,7
Non-Myeloablatif nakil hazırlama rejimi	1	0,6
Azasitidine	9	5,8
R-Chop	3	1,9
BEAM	12	7,7
Melfalan	14	9,0
Linker Protokolü	11	7,1
FLAG-IDA	4	2,6
Bortezomib-Dekzametazon	1	0,6
R-ESHAP	8	5,1
BEACOPP	5	3,2
R-FC	1	0,6
ARA-C+ İdarabucin (5+2)	11	7,1
Decitabine	4	2,6
ABVD	1	0,6
KT Kür Sayısı		
1	85	54,1
2	29	18,5
3	20	12,7
4	17	10,8
5	2	1,3
6	4	2,5
KT'nin Kaçınıcı Günü Ateş Geliştiği (n:154)		
1-3	13	8,4
4-7	18	11,7
8-14	90	58,4
≥15	33	21,4
Ortalama±SS: 12,1±9,5, Ortanca: 11,5 En Küçük: 1 En Büyük: 111		

Hastalara en çok verilen KT %19,2 ile ARA-C + İdarabucin (7+3)'dir. Hastaların %54,1'inde ilk kür KT sonrası NPA gelişmiştir. %58,4 hastada KT'nin 8-14. günü NPA gelişmiştir (Tablo 4).

Tablo V. Hastaların Nötropenik Ataklarına Ait Bazı Özellikler

KT'nin Kaçınıcı Günü NP'den Çıktı (n:132)	Sayı	Yüzde
1-18	48	36,4
19-24	39	29,5
≥25	45	34,1
Ortalama±SS: 22,6±7,9, Ortanca: 20,5 En Küçük: 2 En Büyük: 57		
Nötropenik Ateşin Kaçınıcı Günü NP'den Çıktı (n:135)		
1-7	44	32,6
8-14	56	41,5
≥15	35	25,9
Ortalama±SS: 12,3±8,6, Ortanca: 10,0 En Küçük: 2 En Büyük: 45		
NP'de Kalış Süresi (n:132)		
1-7	36	27,3
8-14	51	38,6
≥15	45	34,1
Ortalama±SS: 13,8±9,2, Ortanca: 12,0 En Küçük: 1 En Büyük: 45		

Hastaların %36,4'i KT'nin 1-18. günleri ve %29,5'i 19-24. günleri arasında NP'den çıkmış olup, ortalama olarak KT'nin 22. günü NP'den çıkmışlardır.

Hastaların %32,6'sı NPA'nın 1-7. günleri, %41,5'i 8-14. günleri arasında NP'den çıkmış olup, ortalama olarak NPA'nın 12. günü NP'den çıkmışlardır.

Hastaların %27,3'ü NP'de 1-7 gün, %38,6'sı 8-14. gün ve %34,1'i 15 gün ve üzerinde NP'de kalmış olup, NP'de kalma süresi ortalama 13,8 gündür (Tablo 5).

Tablo VI. Hastaların Taburcu Olma Sürelerine Ait Bazı Özellikler

Hasta Yatışının Kaçınıcı Günü Taburcu Oldu (n:165)	Sayı	Yüzde
1-21	62	37,6
22-28	36	21,8
≥29	67	40,6
Ortalama±SS: 27,8±20,7, Ortanca: 26,0 En Küçük: 6 En Büyük: 223		
Nötropenik Ateşin Kaçınıcı Günü Taburcu Oldu (n:164)		
1-14	70	42,7
≥15	94	57,3
Ortalama±SS: 18,8±11,9, Ortanca: 16,5 En Küçük: 5 En Büyük: 89		
KT'nin Kaçınıcı Günü (n:136)		
1-28	70	51,5
≥29	66	48,5
Ortalama±SS: 30,1±11,7, Ortanca: 28,0 En Küçük: 12 En Büyük: 97		

Hastaların %37,6'sı hastaneye yatışının 1-21. günleri arasında, %21,8'i 22-28. ve %40,6'sı da 29. gün ve sonrasında hastaneden taburcu olmuş olup, hastaneden taburcu olma süresi ortalama olarak 27,8 gündür.

Hastaların %42,7'si NPA'nın 1-14. günleri arasında, %57,3'ü 15. gün ve sonrasında hastaneden taburcu olmuş olup, ortalama olarak NPA'nın 18,8. gününde hastaneden taburcu olmuştur.

Hastaların %51,5'i KT'nin 1-28. günleri arasında, %48,5'i 29. gün ve sonrasında hastaneden taburcu olmuş olup, ortalama olarak KT'nin 30. gününde hastaneden taburcu olmuştur (Tablo 6).

Tablo VII. Hastaların Tedavi Sonucuna Ait Bazı Özellikler

Tedavi Sonucu (Genel Sağkalım)	Sayı	Yüzde
Sağ	78	40,6
Ölü	114	59,4
Hasta Yatışının Kaçınıcı Günü Ex Oldu (n:28)		
5-21	11	39,3
≥22	17	60,7
Ortalama±SS: 31,3±28,9, Ortanca: 24,0 En Küçük: 5 En Büyük: 111		
Nötropenik Ateşin Kaçınıcı Günü Ex oldu (n:28)		
5-14	14	50,0
≥15	14	50,0
Ortalama±SS: 26,2±28,1, Ortanca: 14 En Küçük: 5 En Büyük: 104		
KT'nin Kaçınıcı Günü Ex oldu (n:19)		
16-21	7	36,8
≥22	12	63,2
Ortalama±SS: 34,9±25,8, Ortanca: 24,0 En Küçük: 16 En Büyük: 110		

Araştırmada hastaların %40,6'sının halen hayatta olduğu, ancak %59,4'ünün ise kaybedildiği tespit edilmiştir. FNA sonucu kaybedilen hastaların %39,3'ü hastaneye yatışının 5-21. gününde kaybedilmişken, ortalama olarak hastaneye yatışlarının 31. gününde kaybedilmişlerdir.

FNA sonucu kaybedilen hastaların %50'i NPA'nin 5-14. gününde kaybedilmişken, ortalama olarak NPA'in 26. gününde kaybedilmişlerdir.

FNA sonucu kaybedilen hastaların %36,8'i KT'nin 16-21. gününde kaybedilmişken, ortalama olarak KT'nin 35. gününde kaybedilmişlerdir.(Tablo 7).

Tablo VIII. Hastaların Profilaktik Aldıkları Antimikrobial Tedaviler

Profilaktik Ab Alma	Sayı	Yüzde
Evet	84	43,8
Hayır	108	56,3
Profilaktik Alınan Ab		
Ciprofloksasin	67	78,8
Moksifloksasin	11	12,9
TMP-SMX	7	8,2
Profilaktik Antiviral (Av) Alma		
Evet	50	26,2
Hayır	141	73,8
Profilaktik Alınan Av		
Asiklovir	49	98,0
Valasiklovir	1	2,0
Profilaktik Antifungal (Af) Alma		
Evet	87	45,5
Hayır	104	54,5
Profilaktik Alınan Af		
Vorikonazole (Sekonder profilakside kullanılmıştır.)	32	36,8
Flukonazole	28	32,2
Posakanazol	27	31,0

Hastaların %43,8'i profilaktik olarak Ab, %26,2'si profilaktik Av, %45,5'i profilaktik Af almışlardır. Profilaktik olarak alınan en sık Ab Ciprofloksasin, Av Asiklovirdir. Primer profilaktik olarak en sık kullanılan Af ise Flukonazole'dir. Vorikonazole sekonder profilakside kullanılmıştır (Tablo 8).

Tablo IX. Hastaların FN Anında Ana Hastalığının Durumu ve Atak Sayıları

FN	Sayı	Yüzde
Remisyonda	80	41,9
Remisyonda Değil	111	58,1
Atak Sayısı		
1	92	48,7
2	40	21,2
3	27	14,3
4	11	5,8
5	5	2,6
6	4	2,1
≥7	10	5,3

Hastaların %41,9'unun ana hematolojik hastalığı remisyonda iken, %58,1'inin ise ana hematolojik hastalığı remisyonda değildir. Ayrıca çalışmadaki hastaların %48,7'sinin 1. %21,2'sinin 2. ve %14,3'ünün ise 3. atağı değerlendirilmiştir (Tablo- 9).

Tablo X. Hastaların MASCC ve CİSNE Skorları

MASCC	Sayı	Yüzde
<21	98	51,0
≥21	94	49,0
Ortalama±SS: 19,6±3,5, Ortanca: 20,0 En Küçük: 2 En Büyük: 28		
CİSNE		
0 Düşük Risk	14	7,3
1-2 Orta Risk	134	69,8
≥3 Yüksek Risk	44	22,9
Ortalama±SS: 1,6±1,2, Ortanca: 1,0 En Küçük: 0 En Büyük: 6		

Hastaların %51'inin MASCC skoru 21'in altında iken %49'unun MASCC skoru 21 ve üzerindedir. Tüm hastaların ortalama MASCC skoru ise 19,6 olarak bulunmuştur.

Hastaların %7,3'ünün CİSNE skoru 0 (düşük risk), %69,8'inin 1-2 (orta risk) ve %22,9'unun CİSNE skoru 3 ve üzerindedir (Yüksek risk). Tüm hastaların ortalama CİSNE skoru ise 1,6 olarak bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo XI. Kan Dışı Odak

Odak Yeri	Sayı	Yüzde
Akciğer	26	13,5
Kateter	10	5,2
İdrar	5	2,6
Cilt	3	1,6
Anal Abse	3	1,6
Boğaz Florası	1	0,5
Karaciğer Absesi	1	0,5

Hastaların kan dışında gelişen enfeksiyon odakları incelendiğinde, tüm hastaların %13,5'inde pnömoni, %5,2'sinde kateter enfeksiyonu ve %2,6'sında idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo XII. Kanda Üreme

Sonuç	Sayı	Yüzde
Yok	130	67,7
ESBL - E.Coli	28	14,6
ESBL + E.Coli	7	3,6
Klebsiella P.	6	3,1
Koagülaz Negatif Stafilokok	3	1,6
S. Epidermidis	4	2,1
S. Aereus	1	0,5
Pseudomonas	8	4,2
Klebsiella Oxytoca	1	0,5
Acinetobacter	2	1,0
Fusarium	1	0,5
Citrobacter Brakii	1	0,5

Tüm hastaların %67,7'sinin kan kültüründe üreme olmamış ya da üreyen mikroorganizma kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların %14,6'sında ESBL negatif E.Coli, %3,6'sında ESBL + E.Coli ve %3,1'inde Klebsiella P. kan kültüründe üreme sonucu etken olarak kabul edilmiştir. Kontaminasyon olarak kabul edilen üremeler dikkate alınmamıştır (Tablo 12).

Tablo XIII. Mevsimsel Bakteriyemilerin Değerlendirilmesi

Mevsim	Üreme Yok (n=130)	Gr (-) üreme (n=54)	Gr (+) üreme (n=54)	P
Kış	37	14	1	0,47
İlkbahar	32	11	4	
Yaz	27	13	1	
Sonbahar	34	16	2	

Hastaların mevsimlere göre bakteriyemileri değerlendirildiğinde kış, ilkbahar, yaz, sonbahar mevsimlerinde; bakteriyemi olmaması ya da Gr (-), Gr (+) bakteriyemi olması arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik bulunamamıştır. (Tablo 13).

Tablo XIV. Büyüme Faktörü ve Katater Kullanımı

Büyüme Faktörü	Sayı	Yüzde
Evet	103	53,6
Hayır	89	46,4
Kateter Var Kullanımı		
Evet	23	12,0
Hayır	168	88,0

Hastaların %53,6'sında FNA sırasında büyüme faktörü kullanılmış, %12'sinde kateter vardır (Tablo 14).

Tablo XV. Hastaların Nakil Durumları

Nakil	Sayı	Yüzde
Otolog	26	13,6
Allogenik	12	6,3
Yok	153	80,1

Araştırmaya alınan hastaların %13,6'sında otolog ve %6,3'ünde allogenik nakil sonrası NPA gelişmiştir (Tablo 15).

Tablo XVI. Başlanan Birinci Antimikrobial Tedavi

Özellik	Sayı	Yüzde
Ab		
Piperasilin-Tazobaktam	153	80,1
Meropenem	21	11,0
Piperasilin-Tazobaktam+Vankomisin	13	6,8
Meropenem+Vankomisin	3	1,6
Ciprofloksasin	1	0,5
KT'nin Kaçınıcı Günü Ab Tedavisi Başlandı (n:154)		
<12	79	51,3
≥12	75	48,7
Ortalama±SS: 19,6±3,5, Ortanca: 20,0 En Küçük: 2 En Büyük: 28		
Kaç Gün Ab Tedavisi Aldı (n:192)		
<9	101	52,6
≥9	91	47,4
Ortalama±SS: 8,8±4,8, Ortanca: 8,0 En Küçük: 1 En Büyük: 26		
KT'nin Kaçınıcı Günü Ab Tedavisi Kesildi (n:156)		
<20	78	50,0
≥20	78	50,0
Ortalama±SS: 19,7±7,5, Ortanca: 19,5 En Küçük: 3 En Büyük: 59		
NPA'nın Kaçınıcı Günü Ab Tedavisi Kesildi (n:191)		
<8	88	46,1
≥8	103	53,9
Ortalama±SS: 8,8±4,7, Ortanca: 8,0 En Küçük: 1 En Büyük: 26		
Tedavi Kesilme Nedeni		
Yeterli Tedavi	94	49,2
Dirençli Ateş	80	41,9
Dirençli Ateş+Hipotansiyon	7	3,7
Kültürde Antibiyotiğe Dirençli Mikroorganizma Üremesi	5	2,6
Exitus	5	2,6

*Bir kişide birden fazla hastalık olabileceği için n:65 üzerinden satır yüzdesi kullanılmıştır

Hastaların %81,1'ine başlanan ilk Ab Piperasilin+Tazobaktam, %11'ine ise Meropenemdir. Hastalara başlanan ilk Ab tedavisi ortalama olarak KT'nin 19,6. gününde başlanmış ve ortalama olarak 8,8 gün Ab verilmiştir. Hastalara başlanan ilk Ab tedavisi ortalama olarak KT'nin 19,7. ve NPA'nın 8,8. gününde kesilmiştir. Hastaların %49,2'si yeterli tedavi aldığı için, %41,9'u ise dirençli ateş geliştiği için ilk Ab tedavisi kesilmiştir (Tablo 16).

Tablo XVII. Başlanan İkinci Antimikrobial Tedavi

Özellik	Sayı	Yüzde
Antimikrobial Tedavi		
Meropenem	64	53,8
Vankomisin (Piperasilin-Tazobaktam'a ek olarak verilmiştir.)	15	12,6
Meropenem+Vankomisin	13	10,9
Amikasin (Piperasilin-Tazobaktam'a ek olarak verilmiştir.)	7	5,9
Klaritromisin	4	3,4
Vorikanazol	4	3,4
Piperasilin-Tazobaktam	3	2,5
Amfoterisin B	3	2,5
Sefeperazon-Sulbactam+Tigesiklin	2	1,7
Piperasilin-Tazobaktam+Vankomisin	1	0,8
İmipenem	1	0,8
Metranidazol	1	0,8
Gansiklovir	1	0,8
KT'nin Kaçınıcı Günü Antimikrobial Tedavi Tedavisi Başlandı (n:154)		
<12	27	26,5
≥12	75	73,5
Ortalama±SS: 14,8±5,6, Ortanca: 14,0 En Küçük: 3 En Büyük: 30		
Kaç Gün Ab Tedavisi Aldı (192)		
<9	38	31,9
≥9	81	68,1
Ortalama±SS: 12,1±7,2, Ortanca: 11,0 En Küçük: 2 En Büyük: 40		
KT'nin Kaçınıcı Günü Ab Tedavisi Kesildi (n:156)		
<20	19	18,6
≥20	83	81,4
Ortalama±SS: 27,0±8,6, Ortanca: 27,0 En Küçük: 11 En Büyük: 57		
NPA'nın Kaçınıcı Günü Ab Tedavisi Kesildi (n:191)		
<8	14	11,9
≥8	104	88,1
Ortalama±SS: 17,2±8,2, Ortanca: 16,0 En Küçük: 4 En Büyük: 45		
Tedavi Kesilme Nedeni		
Yeterli Tedavi	75	39,1
Dirençli Ateş	25	13,0
Ex	15	7,8
Kültürde Antibiyotiğe Dirençli Mikroorganizma Üremesi	4	2,1

*Bir kişide birden fazla hastalık olabileceği için n:65 üzerinden satır yüzdesi kullanılmıştır

Hastaların %53,8'ine başlanan ikinci antimikrobia tedav Meropenem, %12,6'sında ise Piperasilin+Tazobaktam'a ek olarak vankomisindir. Hastalara başlanan ikinci antimikrobia tedav ortalama olarak KT'nin 14,8. gününde başlanmış ve ortalama olarak 12,1 gün antimikrobia tedav verilmiştir. Hastalara başlanan ikinci antimikrobia tedav ortalama olarak KT'nin 27. ve NPA'in 17,2. gününde kesilmiştir. Hastaların %39,1'i yeterli tedav aldığı için, %13'ü ise dirençli ateş geliştiği için ikinci antimikrobia tedav kesilmiştir (Tablo 17).

Tablo XVIII. Hastaların Tam Kan Sayımı Sonuçları

Alt Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük
Hemoglobin (gr/dl)	192	9,5	1,5	9,6	1,8	13,2
Hematokrit (%)	192	29,1	7,7	28,9	12,4	120,0
MCV (fl)	192	88,2	6,9	87,0	67,8	108,0
Lökosit (/mm³)	192	1440	6244,2	355,0	20,0	79440,0
Nötrofil (/mm³)	138	416	1445,5	70,0	10,0	14590,0
Lenfosit (/mm³)	153	804	2200,6	350,0	10,0	22300,0
Eozinofil (/mm³)	71	81	365,7	20,0	10,0	3010,0
Monosit (/mm³)	99	814	5809,9	40,0	10,0	57360,0
Trombosit (/mm³)	192	32000	41939,0	22000,0	92,0	343000,0

Hastaların ortalama hemoglobin değeri 9,5 gr/dl, Htc % 29,1, MCV 88,2 fl, lökosit 1440/mm³ nötrofil 416/mm³ ve trombosit 32000/mm³ olarak bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo XIX. Hastaların Biyokimya Sonuçları

Alt Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük
Glukoz (mg/dl)	192	122,6	43,3	109,0	66,0	342,0
Üre (mg/L)	192	38,6	21,1	35,0	4,4	143,0
Kreatinin (mg/dl)	192	0,9	0,6	0,795	0,4	6,0
Sodyum (mmol/L)	192	140,9	89,2	135,0	119	1370,0
Potasyum (mmol/L)	192	3,9	2,4	3,7	2,2	36,0
Kalsiyum (mg/dl)	192	8,4	0,9	8,5	4,8	10,1
AST (U/L)	192	22,3	20,3	16,0	3,0	165,0
ALT (U/L)	192	27,7	28,3	19,0	6,0	179,0
GGT (U/L)	192	79,2	92,3	46,5	7,0	675,0
ALP (U/L)	192	95,8	63,5	74,0	26,0	448,0
Total Bilirubin (mg/dl)	192	1,2	0,9	0,9	0,2	5,0
Direkt Bilirubin (mg/dl)	192	0,5	0,4	0,4	0,1	2,8
İndirekt Bilirubin (mg/dl)	192	0,7	0,6	0,5	0,06	3,8
Total Protein (g/dl)	192	6,0	1,1	6,0	3,7	8,8
Albumin (g/dl)	192	3,3	0,5	3,4	1,9	4,5
Globulin (g/dl)	192	2,7	0,8	2,55	1,2	4,9
Ürik Asit (mg/dl)	192	3,4	2,2	2,9	1,0	24,0
LDH (U/L)	192	239,6	243,3	181,0	61,0	2153,0
Sedimentasyon (mm/h)	191	81,2	26,9	85,0	9,0	149,0

Hastaların ortalama kan glukoz değeri 122,6 mg/dl, üre 38,6 mg/L, kreatinin 0,9 mg/dl, AST 22,3 U/L, total bilirubin 1,2 mg/dl , total protein 6,0 g/dl ve albümin değeri 3,3 g/dl LDH 239,6 U/L, sedimentasyon 81,2 mm/saat olarak bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo XX. Hastaların Kan Gruplarının Dağılımı

Kan Grubu (n:102)	Sayı	Yüzde
A +	42	41,1
0 +	32	31,3
B +	13	12,7
AB +	9	8,8
0 -	3	2,9
A -	1	0,9
B -	1	0,9
AB -	1	0,9

102 Hastanın %42'sinin kan grubu A pozitif, %31,3'ünün 0 pozitif, %13'ünün B pozitif ve %8,8'inin AB pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 20).

Tablo XXI. Hastaların CRP Değerleri

Alt Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	Ortalama İsteme Süresi(Gün Olarak)
CRP 1 (mg/L)	192	110,8	87,0	93,45	6,6	552	
CRP 2 (mg/L)	86	145,6	89,8	134,5	4	370	6,6
CRP 3 (mg/L)	41	156,0	93,9	142	6,7	379	7,7
CRP 4 (mg/L)	20	163,1	85,7	173	4,4	315	6,9
p	0,001						

Araştırmada hastaların CRP değerleri, Hematoloji Kliniğimiz'in FNA'lı hasta rutin takip protokolüne göre dört kez ölçülmüş olup, bu değerler başlangıçtan itibaren sırasıyla ortalama 110,8 mg/L, 145,6 mg/L, 156 mg/L ve 163,1 mg/L olarak bulunmuştur. CRP değişkenindeki ilk ölçümden dördüncü ölçüme kadar olan artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). 1.tetkik istendikten ortalama 6,6 gün sonra 2. tetkik, 2.tetkik istendikten ortalama 7,7 gün sonra 3.tetkik, 3.tetkik istendikten 6,9 gün sonra 4. tetkik istenmiştir (Tablo 21).

Tablo XXII. Hastaların PCT Değerleri

Alt Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	Ortalama İsteme Süresi (Gün Olarak)
PCT 1 (ng/ml)	171	9,4	53,8	0,38	0,03	670	
PCT 2 (ng/ml)	78	3,9	11,5	0,91	0,06	73,8	7,8
PCT 3 (ng/ml)	33	8,3	24,1	0,6	0,09	100	9,4
PCT 4 (ng/ml)	13	2,7	2,6	1,96	0,12	7,6	4,8
p	0,004						

Araştırmada hastaların PCT değerleri, Hematoloji Kliniğimiz'in FNA'lı hasta rutin takip protokolüne göre dört kez ölçülmüş olup, bu değerler başlangıçtan itibaren sırasıyla ortalama 9,4 ng/ml, 3,9 ng/ml, 8,3 ng/ml ve 2,7 ng/ml olarak bulunmuştur. PCT değişkeninin, birinci ve üçüncü ölçümleri, ikinci ve dördüncü ölçümlerinden istatistiksel olarak anlam düzeyinde fazladır ($p=0,004$). 1.tetkik istendikten ortalama 7,8 gün sonra 2. tetkik, 2.tetkik istendikten ortalama 9,4 gün sonra 3.tetkik, 3.tetkik istendikten 4,8 gün sonra 4. tetkik istenmiştir (Tablo 22).

Tablo XXIII. Hastaların GAL Değerleri

Alt Grup	N	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük
GAL 1 (ng/ml)	119	0,34	0,85	0,16	0,01	8,30
GAL 2 (ng/ml)	57	0,30	0,26	0,22	0,05	1,12
GAL 3 (ng/ml)	31	0,31	0,46	0,17	0,08	2,60
GAL 4 (ng/ml)	12	0,37	0,53	0,20	0,10	1,96
p		0,396				

Araştırmada hastaların GAL değerleri, Hematoloji Kliniğimiz'in FNA'lı hasta rutin takip protokolüne göre dört kez ölçülmüş olup, bu değerler başlangıçtan itibaren sırasıyla ortalama 0,34 ng/ml, 0,30 ng/ml, 0,31 ng/ml ve 0,37 ng/ml olarak bulunmuştur. GAL değişkeni ölçümleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,396$) (Tablo 23).

Tablo XXIV. Tedavi Sonucuna Göre CRP, PCT ve GAL Değerlerinin Başlangıç ve İkinci Ölçüm Sonuçları

Alt Grup	Sonuç	N	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	p
CRP 1	Sağ	78	107,6	76,3	89	0,883
	Ölü	114	113,0	93,8	100	
CRP 2	Sağ	31	144,9	96,2	128	0,784
	Ölü	55	146,1	86,9	139	
PCT 1	Sağ	68	3,4	13,7	0,335	0,301
	Ölü	103	13,3	68,3	0,4	
PCT 2	Sağ	29	5,0	15,4	0,5	0,146
	Ölü	49	3,3	8,4	1	
GAL 1	Sağ	48	0,4	1,2	0,1	0,359
	Ölü	71	0,3	0,5	0,2	
GAL 2	Sağ	21	0,3	0,3	0,17	0,492
	Ölü	36	0,3	0,2	0,23	
CRP 2 ve 1 Farkı	Sağ	31	27,0	114,1	37	0,826
	Ölü	55	41,9	110,9	25	
PCT 2 ve 1 Farkı	Sağ	29	-0,4	10,7	-0,04	0,224
	Ölü	49	-14,8	97,3	0,21	
GAL 2 ve 1 Farkı	Sağ	21	-0,3	1,6	-0,01	0,200
	Ölü	36	0,1	0,3	0,075	

Araştırmada sağ kalanların ve ölenlerin başlangıç ve ikinci ölçülen CRP, PCT ve GAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Başlangıç ve ikinci ölçüm arasındaki CRP, PCT ve GAL değerlerinin değişimi, sağ kalanlar ile ölenler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 24) .

Araştırmada, CRP, PCT ve GAL başlangıç değeri ile taburcu olma ve NPA’te kalma süreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Tablo XXV. Febril Nötropenik Ateş Tanısı Konar Konmaz Bakılan Biyobelirteçlerin, Bakteriyemi Üzerine Etkileri

	Kanda Üreme Var (n=62)	Kanda Üreme Yok (n=130)	P
CRP	93,4(43,9-167)	93,2(44,7-143,2)	0,997
PCT	Kanda Üreme Var (n=57)	Kanda Üreme Yok (n=114)	0,001
	0,57(0,3-1,61)	0,3(0,18-0,54)	
GAL	Kanda Üreme Var (n=46)	Kanda Üreme Yok (n=73)	0,033
	0,2(0,12-0,29)	0,14(0,11-0,2)	

Bakteriyemi olan hastaların, olmayan hastalara göre PCT ve GAL değerleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. İki grubun CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 25).

Tablo XXVI. Hastaların Nötropenik Ateşte Kalış Süresine Etki Eden Faktörler*

Özellik	NPA Süresi (Gün)				
	<12		≥12		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	P
Erkek	47	54,7	39	45,3	0,057
Kadın	15	36,6	26	63,4	
Yaş (Yıl)					
<65	51	49,0	53	51,0	0,916
≥65	11	47,8	12	52,2	
Bilinen Hastalık					
Var	28	57,1	21	42,9	0,155
Yok	34	44,2	43	55,8	
Evre					
AML	16	29,1	39	70,9	0,002
ALL	13	56,5	10	43,5	
Lenfoma	19	70,4	8	29,6	
Diğer	11	57,9	8	42,1	
KT Kür Sayısı					
1	27	39,7	41	60,3	0,233
2	14	60,9	9	39,1	
3	9	56,3	7	43,8	
≥4	9	56,3	7	43,8	
KT'nin Kaçınıcı Günü Ateş Oldu					
1-7	2	10,0	18	90,0	<0,001
8-14	46	61,3	29	38,7	
≥15	11	42,3	15	57,7	
KT'nin Kaçınıcı Günü NP'den Çıktı					
1-18	37	80,4	9	19,6	<0,001
19-24	18	47,4	20	52,6	
≥25	4	10,8	33	89,2	
Atak Sayısı					
1	34	47,9	37	52,1	0,893
≥2	27	49,1	28	50,9	
MASCC Skoru					
<21	29	58,0	21	42,0	0,095
≥21	33	42,9	44	57,1	

Tablo XXVI'nın Devamı					
CİSNE Skoru					
Düşük Risk (0)	1	16,7	5	83,3	0,260
Orta Risk (1-2)	53	51,0	51	49,0	
Yüksek Risk (≥ 3)	8	47,1	9	52,9	
Kanda Üreme					
Yok	41	47,1	46	52,9	0,574
Var	21	52,5	19	47,5	

Kan Grubu					
0 Pozitif	25	47,2	28	52,8	0,991
A Pozitif	20	50,0	20	50,0	
B Pozitif	7	46,7	8	53,3	
AB Pozitif	5	50,0	5	50,0	
Negatif	5	55,6	4	44,4	
Tedavi Sonucu					
Sağ	36	51,4	34	48,6	0,514
Ölü	26	45,6	31	54,4	
*Son yatışında ex olan 28 hasta analize alınmamıştır					
**Fisher'in Kesin Testi					

Araştırmada AML hastalarının %70,9'unun NPA süresi 12 gün ve üzerinde iken bu değer ALL ve lenfoma hastalarında sırasıyla %43,5 ve %29,6 olarak bulunmuştur. AML hastalarının NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumu, ALL ve Lenfoma hastalarından anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0,002$).

KT'nin 1-7. günlerinde ateşi olanların %90'ında NPA süresi 12 gün ve üzerinde iken, KT'nin 8-14. ve 15. gününden sonra ateş görülenlerde bu değer sırasıyla %38,7 ve %57,7 olarak bulunmuştur. KT'nin ilk 7 gününde ateş görülenlerde NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumu anlamlı olarak fazladır ($p<0,001$).

KT'nin ilk 18 gününde NP'den çıkanların %19,6'sında, 19-24. gününde çıkanların %52,6'sında ve 25. günden sonra çıkanların %89,2'sinde NPA süresi 12 gün ve üzerindedir. KT'nin 25. gününden sonra NP'den çıkanların NPA süresi anlamlı olarak fazladır ($p<0,001$).

NPA'in süresi ile cinsiyet, yaş, bilinen hastalık olması, KT Kür sayısı, atak sayısı, MASCC ve CİSNE skoru, kanda üreme olması, kan grubu ve tedavi sonucu arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo XXVII. Hastaların Taburcu Olma Süresine Etki Eden Faktörler*

Özellik	Taburculuk Süresi (Gün)				
	<26		≥26		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	P
Erkek	48	44,9	59	55,1	0,462
Kadın	29	50,9	28	49,1	
Yaş (Yıl)					
<65	46	40,7	67	59,3	0,017
≥65	31	60,8	20	39,2	
Bilinen Hastalık					
Var	25	45,5	30	54,5	0,745
Yok	52	48,1	56	51,9	
Evre					
AML	20	30,3	46	69,7	0,017
ALL	7	30,4	16	69,6	
Lenfoma	16	59,3	11	40,7	
Diğer	13	56,5	10	43,5	
KT Kür Sayısı					
1	17	23,3	56	76,7	<0,001
2	12	44,4	15	55,6	
3	14	73,7	5	26,3	
≥4	11	57,9	8	42,1	
KT'nin Kaçınıcı Günü Ateş Oldu					
1-7	7	26,9	19	73,1	0,332
8-14	34	43,0	45	57,0	
≥15	13	41,9	18	58,1	
KT'nin Kaçınıcı Günü NP'den Çıktı					
1-18	27	58,7	19	41,3	0,002
19-24	13	34,2	25	65,8	
≥25	10	23,3	33	76,7	
Atak Sayısı					
1	31	37,3	52	62,7	0,016
≥2	45	56,3	35	43,8	
MASCC Skoru					
<21	38	51,4	36	48,6	0,306
≥21	39	43,3	51	56,7	
CİSNE Skoru					
Düşük Risk (0)	7	58,3	5	41,7	0,635
Orta Risk (1-2)	55	45,1	67	54,9	
Yüksek Risk (≥3)	15	50,0	15	50,0	

Tablo XXVII'nin Devamı					
Kanda Üreme					
Yok	60	51,7	56	48,3	0,057
Var	17	35,4	31	64,6	
Kan Grubu					
0 Pozitif	32	48,5	34	51,5	0,448
A Pozitif	18	37,5	30	62,5	
B Pozitif	9	47,4	10	52,6	
AB Pozitif	12	54,5	10	45,5	
Negatif	6	66,7	3	33,3	
Tedavi Sonucu					
Sağ	33	42,3	45	57,7	0,256
Ölü	44	51,2	42	48,8	
*Son yatışında ex olan 28 hasta analize alınmamıştır					
**Fisher'in Kesin Testi					

Araştırmada 65 yaşından küçük olanların %59,3'ünün, AML hastalarının %69,7 ve ALL hastalarının %69,6'sının, KT kür sayısı 1 olanların %76,7'sinin, KT'nin 25. gününden sonra NPA'ten çıkanların %76,7'sinin ve atak sayısı 1 olanların %62,7'sinin taburculuk süresi 26 gün ve üzerindedir. Yaşı 65 yaşından küçük olanların 65 yaşından büyük olanlara göre, AML ve ALL tanılı olanların Lenfoma olanlara göre, KT'nin 25. gününden sonra NP'den çıkanların NP'den daha önce çıkanlara göre, atak sayısı 1 olanların 2 ve üzerinde olanlara göre, taburculuk süresinin 26 gün ve üzerinde olma durumu anlamlı olarak daha fazladır (Tablo 27).

Araştırmada, kanda üreme olanların %69,4'ü, üreme olmayanların %54,6'sı kaybedilmiştir. Tedavi sonucu ile kanda üreme arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,057)

Tablo XXVIII. MASCC, CİSNE Skorları ile Taburcu Olma Günü ve NPA Günü Arasındaki Korelasyon

Özellik		MASCC		CİSNE		NPA Günü		Taburcu Günü	
	N	r	p	r	p	r	p	r	p
MASCC	164	1,000	-						
CİSNE	164	-0,039	0,616	1,000	-				
NPA Günü	130	0,081	0,362	0,002	0,980	1,000	-		
Taburcu Günü	164	0,040	0,607	0,116	0,138	0,550	<0,001	1,000	-

Araştırmada taburculuk günü ile NPA günü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,550$ ve $p<0,001$). MASCC ve CİSNE skorları ile taburculuk ve NPA günü arasında her hangi anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 28)

Tablo XXIX. Hastaların Taburcu Olma Süresine (26 Gün ve Üzeri) Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

Değişken	Grup	n	β	p	TRR	%95 GA	
						Min	Max
Cinsiyet	Kadın (Ref)	39	0,546	0,346	1		
	Erkek	82			1,727	0,554	5,383
Yaş	<65 (Ref)	102	0,296	0,697	1		
	≥ 65	19			1,344	0,304	5,953
Kanda Üreme	Yok (Ref)	81	0,988	0,091	1		
	Var	40			2,685	0,853	8,455
NPA Süresi	<12 (Ref)	57	2,542	<0,001	1		
	≥ 12	64			12,707	4,074	39,633
Tanı	Diğer (Ref)	17			1		
	AML	54	1,552	0,062	4,721	0,927	24,036
	ALL	23	1,790	0,042	5,990	1,067	33,644
	Lenfoma	27	0,294	0,718	1,342	0,271	6,631
KT Kür Sayısı	≥ 4	15			1		
	1	68	1,683	0,036	5,381	1,113	26,005
	2	22	-0,072	0,936	0,931	0,164	5,290
	3	16	-0,697	0,484	0,498	0,071	3,512

Araştırmada hastaların taburculuk süresinin 26 gün ve üzerinde olma durumuna etki eden faktörler, çok değişkenli lojistik regresyon modelinde incelenmiştir. Model cinsiyet, yaş, kanda üreme olması, NPA süresi, tanı ve KT kür sayısı değişkenleri ile oluşturulmuştur.

Modele göre, NPA süresi 12 ve üzerinde olanların 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumu, NPA süresi 12'nin altına olanlara göre 12,707 kat daha fazladır (Odds Ratio=Tahmini Relatif Risk:12,707, %95GA: 4,074-39,633). Tanısı ALL olanların 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumu, diğer tanıları alanlara göre 5,990 kat daha fazladır (Odds Ratio=Tahmini Relatif Risk:5,990, %95GA: 1,067-33,644). KT Kür sayısı 1 olanların 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumu, KT kür sayısı 4 ve üzerinde olanlara göre 5,381 kat daha fazladır (Odds Ratio=Tahmini Relatif Risk:5,381, %95 GA: 1,113-26,005). Lojistik regresyon modelinde, taburcu olma süresi 26 gün ve üzerinde olma durumu ile cinsiyet, yaş ve kanda üreme olma arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 29).

Tablo XXX. Hastaların NPA Süresine (12 Gün ve Üzeri) Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

Değişken	Grup	n	B	p	TRR	%95 GA	
						Min	Max
Cinsiyet	Kadın (Ref)	37	-1,133	0,074	1		
	Erkek	84			0,322	0,093	1,117
Yaş	<65 (Ref)	101	-0,124	0,861	1		
	≥65	20			0,881	0,213	3,643
KT'nin Kaçınıcı Günü NPA'ten Çıktı	1-18 (Ref)	46			1		
	19-24	38	1,243	0,030	3,465	1,129	10,636
	≥25	37	3,492	<0,001	32,866	7,101	152,110
Taburculuk Süresi	<26	47	2,690	<0,001	1		
	≥26	74			14,732	4,492	48,315

Araştırmada hastaların NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumuna etki eden faktörler, çok değişkenli lojistik regresyon modelinde incelenmiştir. Model cinsiyet, yaş, KT'nin kaçınıcı günü NPA'dan çıktığı ve taburculuk süresi değişkenleri ile oluşturulmuştur. Modele göre, KT'nin 19-24. günleri arasında NPA'dan çıkan hastaların NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumu, KT'nin 1-18. günleri arasında NPA'dan çıkan hastalara göre 3,465 kat daha fazladır.

KT'nin 25. gününden sonra NPA'dan çıkan hastaların NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumu, KT'nin 1-18. günleri arasında NPA'dan çıkan hastalara göre 32,866 kat daha fazladır.

Taburculuk süresi 26 ve üzerinde olan hastaların NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumu, KT'nin ilk 26 gününde taburcu olan hastalardan 14,732 kat daha fazladır (Tablo 30).

Tablo XXXI. Profilaktik Antimikrobial Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Taburcu Olma Sürelerinin Değerlendirilmesi (n=165)

	Ab Alan Hastalar (n=76)	Ab Almayan Hastalar (n=89)	P
Taburculuğa Kadar Geçen Zaman(Gün Olarak)	30 (25-35,75)	19 (11-29,5)	<0,001
	Av Alan Hastalar (n=43)	Av Almayan Hastalar (n=122)	
Taburculuğa Kadar Geçen Zaman(Gün Olarak)	28 (22-34)	25 (14-33)	0,05
	Af Alan Hastalar (n=73)	Af Almayan Hastalar (n=92)	
Taburculuğa Kadar Geçen Zaman(Gün Olarak)	29 (22-35,5)	22 (14-31)	0,002

Profilaktik Ab ve Af alan hastaların hastanede yatış süreleri, almayanlar ile kıyaslandığında ortalama yatış süresi, profilaksi alan hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Profilaktik Av tedavi alan ve almayan hastalar arasında ise hastanede yatış süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 31) .

Tablo XXXII. Profilaktik Antimikrobial Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları (n=165)

Profilaktik Ab Alma	Alan Hastalar (n=76)	Almayan Hastalar (n=89)	P
Sağ	47	31	0,001
Ölü	29	58	
Profilaktik Av Alma	Alan Hastalar (n=43)	Almayan Hastalar (n=122)	0,012
Sağ	28	50	
Ölü	15	71	
Profilaktik Af Alma	Alan Hastalar (n=73)	Almayan Hastalar (n=92)	0,302
Sağ	38	40	
Ölü	35	52	

Proflaktik Ab ve Av tedavi alan hastaların genel sağkalımları, proflaktik Ab ve Av almayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Proflaktik Af alan ve almayan hastalar arasında ise sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 32). Şekil 1’de proflaktik Ab alan hastaların sağkalımları kaplan-meier eğrisi ile gösterilmiştir.

Tablo XXXIII. Alınan Af Ajana Göre Hastanede Yatış Süresinin Kıyaslanması

	Af Almayan Hastalar(n=91)	Vorikanazol (n:32)	Flukanazole (n:28)	Posakanazol (n:27)	P
Taburculuğa Kadar Geçen Zaman(Gün Olarak)	21,5 (14-31)	22 (12-31)	29 (23-39)	32 (28-35)	<0,001

Posakanazol ve flukanazole profilaksisi alan hastalar, Af tedavi almayan ve vorikanazol alan hastalara göre anlamlı şekilde hastanede daha çok yatmışlarken; vorikanazole alan grup ile Af tedavi almayan grup arasında yatış süresi açısından anlamlı farklılık yoktur (Tablo 33).

Tablo XXXIV. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları

Profilaktik Af Alma	Flukanazole (n=25)	Almayan Hastalar (n=92)	P
Sağ	17	40	0,03
Ölü	8	52	

Proflaktik olarak flukanazole alan hastaların sağkalımları, Af almayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır (Tablo 34).

Tablo XXXV. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları

Profilaktik Af Alma	Vorikanazole (n=25)	Almayan Hastalar (n=92)	P
Sağ	8	40	0,3
Ölü	17	52	

Proflaktik olarak vorikanazole alan hastalar ile Af almayan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark yoktur (Tablo 35).

Tablo XXXVI. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları

Profilaktik Af Alma	Posakanazole (n=23)	Almayan Hastalar (n=92)	P
Sağ	13	40	0,26
Ölü	10	52	

Proflaktik olarak posakanazole alan hastalar ile Af almayan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark yoktur (Tablo 36).

Tablo XXXVII. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları

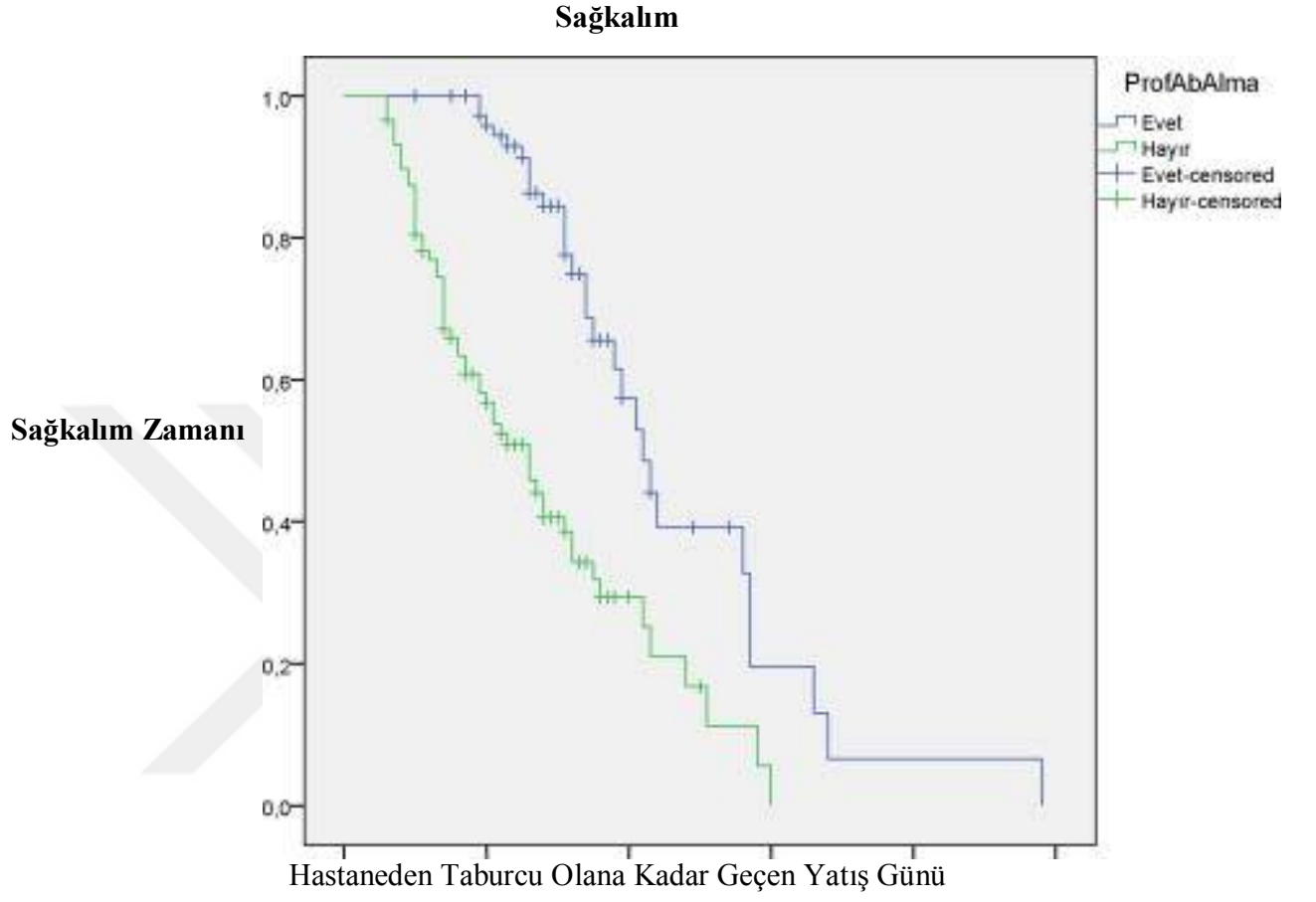
Profilaktik Af Alma	Flukanazole (n=25)	Vorikanazole (n=25)	P
Sağ	17	8	0,011
Ölü	8	17	

Proflaktik olarak flukanazole alan hastaların sağkalımları, vorikanazole alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır (Tablo 37).

Tablo XXXVIII. Proflaktik Af Tedavi Alan Hastaların Genel Sağkalımları

Profilaktik Af Alma	Vorikanazole (n=25)	Posakanazole (n=23)	P
Sağ	8	13	0,3
Ölü	17	10	

Proflaktik olarak vorikanazole alan hastalar ile posakanazole alan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark yoktur (Tablo 38).



Şekil 1. Profilaktik Ab Alan Hastaların Sağkalımları

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yetişkin febril nötropenik hastaların, atak başlangıcında kantitatif CRP, PCT, GAL değerlerini retrospektif olarak gözden geçirilmiş, febril nötropenik hastaların tedavi ve taburculuk sürelerine etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların tedavi ve taburculuk süresine etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda hastaların ortalama taburculuk süresi 27,8 gün olup, NP’de kalma süresi ortalama 13,8 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumu, NPA süresi 12 gün ve üzerinde olanlarda 12,707 kat daha fazla bulunmuştur. NPA süresi taburcu olmaya doğrudan etki etmiş olup, NPA süresi uzayanların taburculuk süresi de uzamaktadır.

Ülkemizde çocuk yaş grubunda yapılan 2 çalışmada, ortalama NP süresi 6,8-7,7 gün, ateş süresi atakların %53-61’ünde 3 gün ve daha az, %27-28’inde 4-7 gün, %12-20’sinde >7 gün ve ortalama 4,4-5,3 gün bulunmuştur (73,74). Altınel ve arkadaşlarının yine çocuk yaş grubunda yaptığı bir çalışmada, ateşin kontrol altına alınma süresini ortalama 7,2 gün olarak bildirmiştir (75). Çorapçioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise NP süresi, ateş süresi ile ilişkili bulunmuştur (76). Akbarzade’nin çocuk FNA’lı hastaları değerlendirdiği çalışmasında, ateşli gün 1 ile 19 gün arasında değişmekte olup ortalaması $2,79 \pm 3,29$ (median:1 gün) ve yatış günü 3 ile 29 arasında değişmekte olup ortalaması $8,42 \pm 6,10$ (median:6 gün) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ateşli gün sayısı ile yatış gün sayısı arasında pozitif yönde kuvvetli derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (73).

Araştırmamızda ALL tanısı alan hastaların 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumları, diğer tanılardaki hastalardan 5,99 kat daha fazladır. ALL tanısı alanların taburculuk süresi diğer hastalardan uzundur. Akbarzade’nin çalışmasında, çocuk lösemi hastalarında, çocuk solid tümörlü hastalara göre ortalama ateşli gün ve yatış günü sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (lösemide ortalama ateşli gün 3,49, ortalama yatış günü 10,30 gün, solid tümörlerde ortalama ateşli gün 2,26, ortalama yatış günü 7,03 gün bulunmuştur) (73).

Araştırmamızda KT’nin 19-24. günleri arasında NPA’dan çıkan hastaların NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumu 3,465 kat, KT’nin 25 ve üzerinde günlerinde NPA’dan çıkan hastaların NPA süresinin 12 ve üzerinde olması 32,866 kat daha fazladır.

FNA hastalarında NP süresi ile prognoz ilişkili olup, 7 günden kısa süren NP'lerde prognoz daha iyidir. Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski neredeyse %100'dür (77). Köroğlu'nun çalışmasında, mortal seyreden ataklarda nötropenik geçen gün sayısını ortalama 21,2 gün ($SD \pm 9,608$); mortal seyretmeyen ataklarda ise 15,4 gün ($SD \pm 8,891$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$) (78). Araştırmamızda, FNA sebebiyle kaybedilen ve FNA sonrası hayatta kalan hastaların taburculuk ve NPA süresi arasında her hangi bir fark bulunmamıştır. Ayrıca hastanın ek hastalığı bulunması ile taburculuk ve NPA süresi arasında her hangi bir fark bulunmamıştır.

Araştırmamızda profilaktik Ab alan ve Af alan hastaların almayanlara göre hastanede yatış sürelerinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Profilaktik Ab alanların ortalama yatış süresi 30 gün iken almayanların 19 gündü ($p<0,001$). Profilaktik Af alan hastaların ortalama yatış süresi 29 gün iken almayanların 22 gündü ($p=0,002$). Av profilaksi alan ve almayan hastalar arasında ise yatış süreleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 31). Araştırmamızda profilaksi alan hastaların sağkalım analizi yapıldığında profilaktik olarak Ab ve Av alan hastaların anlamlı olarak sağkalımlarının daha iyi olduğu ($p=0,001$ ve $p=0,012$), Af kullanımı ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı görüldü ($p=0,302$) (Tablo 32). Bu durum Af ve antibakterial profilaksi alan hastaların, daha yoğun KT alması ve primer hastalığının daha ağır seyretmesi nedeniyle olabilir. Ancak maliyet etkinlik açısından, yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Af profilaksi alan hastaların, almayan hastalara göre daha fazla hastanede yatması ve genel sağkalımda bir avantaj sağlamaması nedeniyle yapılan alt grup analizinde; posakanazol ve flukanazole profilaksisi alan hastalar, Af tedavi almayan ve sekonder profilaksi amacıyla vorikanazol alan hastalara göre anlamlı şekilde hastanede daha çok yatmışlarken ($p<0,001$); vorikanazole alan grup ile Af tedavi almayan grup arasında yatış süresi açısından anlamlı farklılık yoktur (Tablo 33). Profilaktik olarak flukanazole alan hastaların sağkalımları, Af almayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır ($p=0,03$) (Tablo 34). Profilaktik olarak vorikanazole alan hastalar ile Af almayan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,3$) (Tablo 35). Profilaktik olarak posakanazole alan hastalar ile Af almayan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,26$) (Tablo 36). Profilaktik olarak flukanazole alan hastaların sağkalımları, vorikanazole alan hastalara göre anlamlı olarak

daha fazladır ($p=0,011$) (Tablo 37). Profilaktik olarak vorikanazole alan hastalar ile posakanazole alan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,3$) (Tablo 38). Bu nedenle yapılacak maliyet etkinlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki bir diğer amacımızda FNA hastalarımızda izole edilen etken patojen mikroorganizmaların türleri ve bunların sıklığını tespit etmektir. Bilindiği gibi FNA'da enfeksiyonun en değerli göstergesi kan kültürlerinde etken patojenin üremesidir (18). Ancak FNA'da etken patojeni kan kültüründe izole etmek her zaman mümkün değildir. Kan kültüründe üreme kan dolaşım enfeksiyonu (bakteriyemi) olarak da adlandırılır. Bakteriyemisi olan olgularda mortalite, diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Kan dolaşım enfeksiyonu mortaliteyi arttıran başlı başına bir risk faktörüdür (18).

Araştırmamızda hastaların %67,7'sinde kanda üreme saptanamamıştır. Kanda üreme olan hastalarda en sık tespit edilen bakteri ESBL negatif E.Coli (%14,6) olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda FNA ataklarında bakteriyemi oranı %11-38 arasında bildirilmektedir. Köroğlu'nun çalışmasında, (78) FNA'lı hastalarda bakteriyemi oranı %18,0 olarak tespit edildi. Bizim çalışmamızda ise bakteriyemi oranı %32,2 bulundu. Klastersky ve arkadaşlarının çalışmalarında bakteriyemik olmayan hastalarda mortalite oranı %3 iken bakteriyemik hastalarda %10 olarak rapor etmişlerdir (79). Velasco ve arkadaşlarının çalışmasında ise bakteriyemi gelişen FNA'lı hastalarda mortalite oranı %24,5 olarak bildirilmektedir (80). Bizim çalışmamızda FNA'lı hastalarının %14,8'i o atakta kaybedilmiştir. Bu hastaların %17,8'inde bakteriyemi gelişmiştir. Bakteriyemi gelişmiş hastalarda ise mortalite %8 oranındadır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kanda üreme olanlarda sağkalım sıklığı daha düşük bulunmuştur. Mario ve arkadaşlarının (81) hematolojik malignitesi olan bakteriyemili febril nötropenik olgular üzerinden yaptığı çalışmada toplam 217 hastanın 44'ünde (%20,3) mortalite saptanırken Wisplinghoff ve arkadaşlarının (82) 2340 hasta üzerinden yaptığı çalışmada ise nötropenik hastalar için mortalite oranı %36 olarak saptanmıştır.

FNA kontrolünü zorlaştıran bir başka önemli durum altta yatan hematolojik maligniteye eşlik eden komorbid durumlardır (26). Kırk yaş üzerinde hastalarda komorbidite oluşturan durumlar belirgin olarak artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda febril nötropenik hastalarda prognozu belirlemeye yönelik çeşitli risk faktörleri dikkate alınmıştır. Bu çalışmalar içinde günümüzde en yaygın kabul göreni MASCC tarafından geliştirilen ve hastaları düşük-

yüksek riskli olarak ayırt etmede kullanılan risk sınıflamasıdır (26). MASCC kriterlerine göre çalışmamızdaki olguların, %51'i düşük, %49'u ise yüksek risk grubunda değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da MASCC skoruna göre yüksek riskli olan hastaların %57,1'i NPA'te 12 günden daha fazla kalmış iken, düşük riskli grupta bu değer %42 olarak görülmüştür. Benzer şekilde yüksek riskli hastaların %56,7'si 26 gün ve üzerinde taburcu olmuş iken bu değer düşük riskli hastalarda %48,6 olarak bulunmuştur. Ayrıca MASSC ve CISNE skoru ile taburcu olma ve NPA süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

Kanser hastaları, altta yatan hastalık ve/veya yoğun KT'den kaynaklanan enfeksiyonlar için artmış riske sahiptirler. NP süresi ve derinliğine ilaveten doğal bariyerlerin bozulması ve fonksiyon kaybı, ağır ve atipik enfeksiyonların riskini oldukça yükseltebilmektedir. Kanserli hastalarda enfeksiyona ilişkin en sık saptanan belirti ateştir. Nötropenili hastalarda ateş sıklıkla enfeksiyonun tek bulgusu olarak bu hastalarda görüldüğünden, aksi ispat edilene kadar ateş yaşamı tehdit eden ciddi bir enfeksiyonun belirtisi olarak kabul edilmeli ve FN'li hastalar geniş spektrumlu Ab'ler ile ampirik olarak tedavi edilmelidirler (2, 4, 12). Kanserli febril nötropenik hastalarda saptanan ateşin %60-80'inden enfeksiyonlar sorumludur. Eğer bu ateş, enfeksiyonun klinik veya mikrobiyolojik deliline eşlik etmiyorsa, "nedeni bilinmeyen ateş" olarak sınıflandırılmaktadır (13, 14). Yapılan çalışmalarda FN olgularının yaklaşık %45-50'si mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %25'i klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon kategorisine alınmış, %25-30'unda ise enfeksiyon odağı saptanamamıştır (83, 84).

FNA gelişen hastalarda gerekli kültürler alındıktan sonra profilaktik Ab başlamak acil bir durumdur. Seçilecek Ab ise hastanın risk durumu, önceki üremeleri, takip edildiği kliniğin florası, direnç profili de dikkate alınarak belirlenmelidir (85).

Uluslararası rehberler dikkate alındığında yatırılarak tedavi verilecek yüksek riskli hastalarda seçilecek antibiyoterapiler komplike olamamış hastalarda monoterapi şeklinde komplike hastalarda ise monoterapi ya da kombinasyon rejimleri şeklinde olabilir (85). Monoterapi olarak seçilebilecek kategori 1 düzeyinde ajanlar Cefepime, İmipenem/cilastatin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam'dır (37). Bizim çalışmamızda hastaların %81,1'ine başlanan ilk Ab Piperacillin-Tazobactam, %11'ine ise Meropenemdir. Hastalara başlanan ilk Ab tedavisi ortalama olarak 8,8 gün verilmiştir. Çalışmamızda kombinasyon tedavisi olarak ise en sık %6,8 ile Piperacillin-Tazobactam+Vankomisin, ikinci sıklıkla %1,6 ile

Meropenem+Vankomisin verilmiştir. Hastaların %49,2'si yeterli tedavi aldığı için, %41,9'u ise dirençli ateş geliştiği için ilk Ab tedavisi kesilmiştir (Tablo 16). İkinci seçenek tedavi olarak %64 oranında Meropenem tek ajan, %10,9 Meropenem+Vankomisin kullanılmıştır. %12,6 hastada ise, Piperacillin/Tazobactam tedavisine vankomisin eklenmiştir. İkinci sıra antibiyoterapi %39,1 hastanın tedavisi için yeterli olmuştur (Tablo 17). Toplamda %78,3 hasta, ilk ve ikinci sıra antibiyoterapi sonrası FNA için yeterli tedavi almıştır.

Literatürde erişkinlerde FNA sonrası etkinlik açısından, Piperasilin-Tazobactam ile Meropenem'in kıyaslandığı çalışma nadirdir. Öztoprak ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli ve solid tümörlü 127 FNA'lı çalışmada Piperasilin-Tazobactam ile Meropenem/İmipenem kıyaslanmış, hastanede yatış ve mortalite açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (86). WZhaia ve arkadaşlarının 492 FNA'yı inceledikleri çalışmada Piperasilin-Tazobactam için E.Coli'ye karşı %5,1, Klebsiella'ya karşı %4,2; Meropenem/İmipenem içinse E.Coli'ye karşı %0, Klebsiella'ya karşı %4 oranında direnç saptanmıştır (87). Ancak bizim çalışmamızda ilk tedavi olarak Piperasilin-Tazobactam monoterapisi başlanan 153 hastanın, tedavi değiştirilmek zorunda kalınan 42'sinde (%27,4) ikinci tedavi olarak verilen Meropenem FNA için yeterli tedavi olmuştur. Bu açıdan değerlendirildiğinde etkinlik açısından yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda kan dışı odak olarak en sık rastlanan odaklar sırasıyla Akciğer (%13,5) ve kateter (%5,2) olarak bulunmuştur. Üçüncü sıklıkla ise %2,6 ile idrar yolu enfeksiyonu görülmüştür. Özden'in FNA'lı hastalarda yaptığı çalışmada ise enfeksiyon odağı olarak kan dışında en sık %22 ile alt solunum yolları ve ikinci sıklıkla %19 ile idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır (88).

Nötropenik hastalardaki fatal enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda Gr negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak Gr pozitif mikroorganizmaların sıklığı artmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Gr negatif bakterilerin sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir (36, 37, 39-42). Weihua Zhaia ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan 492 FNA'yı inceledikleri çalışmada, Gr negatiflerin sıklığı %68,4 iken; en sık görülen Gr negatif bakteri %23 ile E.coli'dir (87). 1997-1998 yıllarında ülkemizden beş merkezin (Hacettepe, Ankara, Cerrahpaşa, Marmara ve Karadeniz Teknik Üniversiteleri Tıp Fakülteleri) katılımıyla yapılan bir

çalışmada izole edilen patojenlerin %52'si Gr pozitif etkenler olarak saptanmıştır (89). Yine ülkemizde Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada izole edilen patojenlerin %80'ini Gr pozitiflerin, %20'sini ise Gr negatiflerin oluşturduğu belirtilmiştir (90). Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FN etkeni olan Gr negatif mikroorganizmalar %50, Gr pozitifler ise %30 oranında bildirilmiştir (91). Aynı çalışmada Gr negatiflerden en sık *E. coli* (%28), ikinci sıklıkta ise Gr pozitiflerden koagülaz-negatif stafilokok (%14) izole edilmiştir. Gaytan-Martinez ve arkadaşları ise %33 oranı ile en sık *E. coli*, ikinci sırada koagülaz-negatif stafilokok (%29) izole etmişlerdir (92). Çalışmamızda, en sık izole edilen etkenler %62.5 oranla Gr negatif bakteriler olmuştur. Bunun içerisinde *E.coli* %50 oranında birinci sırayı almaktadır. Gr pozitif etkenler %25 oranında saptanmış olup diğer çalışmalara kıyasla sıklığı düşüktür.

Çalışmamızda hastaların mevsimlere göre bakteriyemileri değerlendirildiğinde kış, ilkbahar, yaz, sonbahar mevsimlerinde; bakteriyemi olmaması ya da Gr (-), Gr (+) bakteriyemi olması arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik bulunamamıştır (Tablo 13).

Araştırmamızda başlangıç CRP, PCT ve GAL değerleri ile hayatta kalma, taburculuk süresi ve NPA süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır. Nötropenik periyod sırasında ateşi olan hastaları hastaneye yatırmak ve geniş spektrumlu Ab başlamak yaygın bir pratik olmasına rağmen, düşük risk grubundaki hastalar hastaneye yatırılmadan veya kısa süreli yatırılarak izlenebilirler. Bu riski belirleyecek hızlı ve kolay uygulanabilir tanısal bir testin varlığı oldukça önemlidir (61, 84). Bu amaçla, febril nötropenik hastalarda bakteriyemi göstergesi olarak PCT, CRP ve IL-6 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, PCT ve IL-6 düzeylerinin bakteriyemili hastalarda bakteriyemi olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ancak, CRP düzeyinin bu iki grupta anlamlı düzeyde değişmediği bildirilmiştir(93). Aynı çalışmada, febril nötropenik hastalarda bakteriyemi tahmin etmede PCT ve IL-6'nın CRP'den daha güvenilir göstergeler olduğunu belirtmişlerdir (93). Bununla birlikte, PCT'nin febril NP'de yüksek düzeylere ulaşmadığı ve klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş olgularla, NBA olgularında anlamlı farklılıklar göstermediği belirlenmiştir (94). Yine febril nötropenik hastalarda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin seri olarak ölçüldüğü çalışmalarda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda klinik prognoz ile bu parametreler arasında korelasyon bildirilirken bazı çalışmalarda böyle bir korelasyon bulunamamıştır. FN'li 26 olguda serum IL-8 düzeylerinin; yeni tanılı ateşi olan ancak nötropenik olmayan kanser olgularına ve kanser tanısı

olmayan ancak enfeksiyonu bulunan olgularla karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı ilişki CRP ve PCT’de saptanmamıştır (94). FN olgularında PCT ölçümünün, özellikle Gr negatif bakteremiler başta olmak üzere ağır enfeksiyonları öngörmede prediktif değeri olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

Araştırmamızda ise bakteriyemi saptanan olgularda PCT ve GAL değerleri, bakteriyemi saptanmayan olgulardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,001$ ve $p=0,033$). CRP içinse bakteriyemi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 25). GAL yüksekliği çeşitli besinlerin kullanımına (makarna, konserve, tahıllar, prinç, süt ve süt ürünleri, testin yapıldığı esnada hastanın amoksisilin, piperasilin gibi mantar kökenli bir antibiyotik kullanımına bağlı yalancı pozitif olabilir (39-41). Çalışmamızda bakteriyemi saptanan hastalarda görülen GAL yüksekliği, piperasilin-tazobaktam kullanımına bağlı gelişmiş olabilir. Ayrıca çalışmamızda hastaların PCT değerleri dört kez ölçülmüş olup, bu değerler başlangıçtan itibaren sırasıyla ortalama 9,4, 3,9, 8,3 ve 2,7 olarak bulunmuştur. PCT değişkeninin, birinci ve üçüncü ölçümleri, ikinci ve dördüncü ölçümlerinden istatistiksel olarak anlam düzeyinde fazladır ($p=0,004$). 1.tetkik istendikten ortalama 7,8 gün sonra 2. tetkik, 2.tetkik istendikten ortalama 9,4 gün sonra 3.tetkik, 3.tetkik istendikten 4,8 gün sonra 4. tetkik istenmiştir (Tablo 22). Yine dört kez ölçülen CRP değerleri başlangıçtan itibaren sırasıyla ortalama 110,8, 145,6, 156 ve 163,1 olarak bulunmuştur. CRP değişkenindeki ilk ölçümden dördüncü ölçüme kadar olan artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). 1.tetkik istendikten ortalama 6,6 gün sonra 2. tetkik, 2.tetkik istendikten ortalama 7,7 gün sonra 3.tetkik, 3.tetkik istendikten 6,9 gün sonra 4. tetkik istenmiştir (Tablo 21). Araştırmada hastaların GAL değerleri dört kez ölçülmüş olup, bu değerler başlangıçtan itibaren sırasıyla ortalama 0,34, 0,30, 0,31 ve 0,37 olarak bulunmuştur. GAL değişkeni ölçümleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,396$) (Tablo 23). GAL değerleri, bakteriyemi saptanan olgulardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,033$).

Buradan yola çıkarak FNA geçirmekte olan hastalarda ilk PCT değeri bakıldıktan sonra ateşi sürmekte olan hastalarda, FNA sonrası ortalama 17,2 gün sonra PCT bakmak enfeksiyon ciddiyetini öngörmede anlamlıyken, ilk ölçüm ardından ortalama 7,8 gün sonra PCT istemenin bir anlamı yoktur ($p=0,004$). Yine her ne kadar CRP’nin bakteriyemi ve prognozu öngörmede etkisi yok gibi gözükse de, FNA süren hastalarda ortalama olarak 6-7 günde bir yapılan

ölçümlerde CRP değerinin istatıksel olarak anlamlı düzeyde artışı, CRP'nin uzun süre hastanede yatışı öngörmeye kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir ($p=0,001$).



6. SONUÇLAR

- Araştırmamızda hastaların ortalama taburculuk süresi 27,8 gün olup, NP’de kalma süresi ortalama 13,8 gün olarak bulunmuştur.
- 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumu, NPA süresi 12 gün ve üzerinde olanlarda 12,707 kat daha fazla bulunmuştur.
- NPA süresi taburcu olmaya doğrudan etki etmiş olup, NPA süresi uzayanların taburculuk süresi de uzamaktadır.
- Araştırmamızda FNA’lı hastaların %16,3’ü incelenen atakta kaybedilmiştir.
- ALL tanısı alan hastaların 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumları, diğer tanılardaki hastalardan 5,99 kat daha fazladır.
- ALL tanısı alanların taburculuk süresi diğer hastalardan uzundur.
- KT’nin 19-24. günleri arasında NPA’dan çıkan hastaların NPA süresinin 12 gün ve üzerinde olma durumu 3,465 kat, KT’nin 25 ve üzerinde günlerinde NPA’dan çıkan hastaların NPA süresinin 12 ve üzerinde olması 32,866 kat daha fazladır.
- Tedavi sonucu kaybedilen ve hayatta kalan hastaların taburculuk ve NPA süresi arasında her hangi bir fark bulunmamıştır. Profilaktik Ab alan ve Af alan hastaların almayanlara göre hastanede yatış sürelerinin anlamlı olarak daha fazladır.
- Hastaların %67,7’sinde kanda üreme saptanamamıştır. Kanda üreme olan hastalarda en sık tespit edilen bakteri E.Coli (%56,4) olarak bulunmuştur.
- MASCC kriterlerine göre çalışmamızdaki olguların, %51’i düşük, %49’u ise yüksek risk grubunda değerlendirildi.
- İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da MASCC skoruna göre yüksek riskli olan hastaların %57,1’i NPA’te 12 günden daha fazla kalmış iken, düşük riskli grupta bu değer %42 olarak görülmüştür. Benzer şekilde yüksek riskli hastaların %56,7’si 26 gün ve üzerinde taburcu olmuş iken bu değer düşük riskli hastalarda %48,6 olarak bulunmuştur.
- MASSC ve CİSNE skoru ile taburcu olma ve NPA süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.
- Başlangıç CRP, PCT ve GAL değerleri ile hayatta kalma, taburculuk süresi ve NPA süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

- Belirli zaman aralıkları ile bakılan CRP ve PCT değerleri hastanede yatış süresinin uzadığını öngörebilir.
- Bakteriyemi gelişen hastalarda GAL ve PCT değerleri daha yüksektir. GAL yüksekliği piperasilin-tazobaktam kullanımına bağlanmıştır.
- Proflaktik Ab ve Av tedavi alan hastaların genel sağkalımları, proflaktik Ab ve Av almayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.
- Proflaktik olarak flukanazole alan hastaların sağkalımları, Af almayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır.



7. ÖZET

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA CRP, PROKALSİTONİN, GALAKTOMANNAN VE KAN GRUBU GİBİ BELİRTEÇLERİN PROGNOZA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: FN, kanser hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli faktörlerinden birisidir. Bu çalışmanın amacı, febril nötropenik hastalarda crp, prokalsitonin, galaktomannan ve kan grubu gibi belirteçlerin prognoza etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya FNA tanısı konulan, 18 yaş ve üzeri 69 erkek, 33 kadın toplam 102 hasta dahil edilmiştir. Toplam 192 FNA değerlendirilmiştir. Analizler atak sayısı üzerinden yapılmıştır. Hastalar MASCC skoruna göre düşük, yüksek riskli olarak gruplara ayrılmıştır. Ek olarak, CİSNE skoru ile hastaların prognostik durumu istatistiksel olarak kıyaslanmıştır. Araştırmanın verileri SPSS 18 istatistik programında analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 55 yıl olup, %67,7'si 65 yaşın altındadır. Hastaların %67,2'si erkek ve %32,8'i kadındır. Hastaların ortalama taburculuk süresi 27,8 gün olup, NP'de kalma süresi ortalama 13,8 gün olarak bulunmuştur. 26 gün ve üzerinde taburcu olma durumu, NPA süresi 12 gün ve üzerinde olanlarda 12,707 kat daha fazla bulunmuştur. ALL tanısı alanların taburculuk süresi diğer hastalardan uzundur. Başlangıç CRP, PCT ve GAL değerleri ile taburculuk süresi ve NPA süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır. Bakteriyemi gelişen hastalarda GAL ve PCT değerleri daha yüksektir. GAL yüksekliği piperasilin-tazobaktam kullanımına bağlanmıştır. FNA sonrası PCT baktıktan ortalama 17,2 gün sonra PCT bakmak, enfeksiyon ciddiyetini ve hastanede yatışı öngörmede anlamlıdır. CRP'nin bakteriyemi ve prognozu öngörmede etkisi yok gibi gözükse de, FNA süren hastalarda ortalama olarak 6-7 günde bir bakmak uzun süre hastanede yatışı öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olabilir. Proflaktik Ab ve Af alan hastaların almayanlara göre hastanede yatış sürelerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Proflaktik olarak Ab ve Av alan hastaların anlamlı olarak sağkalımlarının daha iyi olduğu, Af kullanımı ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı görülmüştür. Tedavi sonucu kaybedilen ve hayatta kalan hastaların taburculuk ve NPA süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır. MASSC ve CİSNE skoru ile taburcu olma ve NPA süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: NPA süresi taburcu olmaya doğrudan etki etmiştir. NPA süresi uzun olan hastaların, taburculuk süresi uzundur. Başlangıç CRP, PCT, GAL değeri, kan grubu, MASSC ve CİSNE skoru ile taburcu olma ve NPA süresi arasında ilişki bulunamamıştır. PCT yüksekliği bakteriyemi gelişebileceğinin habercisi olabilir. Belirli zaman aralıkları ile bakılan CRP ve PCT değeri hastanede yatış süresinin uzadığını öngörebilir.

Anahtar Kelimeler: Febril Nötropeni, Taburculuk Süresi.



8. ABSTRACT

EVALUATING THE EFFECTS OF BIOMARKERS CRP, PROCALCITONIN, GALACTOMANNAN AND BLOOD GROUP ON PROGNOSIS IN PATIENT WITH FEBRILE NEUTROPENIA

Aim: Febrile neutropenia is one of the most important factors responsible for the morbidity and mortality in oncologic patients. The aim of this study is to evaluate the effects of biomarkers like CRP, Procalcitonin (PCT), Galactomannan (GAL) and Blood Group on Prognosis in patient with febrile neutropenia.

Methods: In this study, a total of 102 patients diagnosed with febrile neutropenia, consisting of 69 men and 33 women who are 18 years or older were recruited. In total, 192 febrile neutropenia events were evaluated and analyzed. The patients were classified as low or/and high-risk according to their massc scores. In addition, the prognosis of patients were statistically compared according to their cisne scores. The data of the study were analyzed with the statistical package for social sciences (spss) version 18.0. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The mean age of the patient was 55 years and 67.7% of the patients were below 65 years old. Of the patients, 67.2% were men, 32.8% were women. The average duration of discharge and duration of neutropenic fever (nf) in patients were 27.8 days and 13.8 days respectively. The discharge time for 26 days or more is 12.707 times more in patients with NF times of 12 days or more than other patients. The discharge time of all-diagnosed patients was longer than that of the other patients. There were no relationship between initial crp, pct, gal and discharge and nf times. The gal and pct values were higher in patients who developed bacteremia. The high level of galactomannan is correlated with the use of piperacillin-tazobactam. Examining the pct values on an average of 17.2 days after fna can be used to predict the severity of infection and hospitalization. Although it appears that crp has no effect in predicting bacteremia and prognosis, it can be used as a biomarker to predict the long-term hospitalization in fna patients by examining them once in every 6-7 days on average. Patients who recieved prophylactic antibiotics and antifungals have longer hospipalization compared to those who did not. There was no significant recovery in patients who took antibiotics and antivirals as prophylaxis; and also there was no significant relationship between the use of antifungals and overall survival.

There was no relationship between discharge and nf times in both the dead and the survivors at the end of the treatment. There was no relationship between massc and cisne scores with discharge and nf times.

Conclusion: Nf time directly affected the discharge time. The discharge time was long in the patient with long nf time. There was no relationship between initial crp, pct, gal, blood group, massc and cisne scores with discharge and nf times. High levels of pct may be a prodrome of bacteremia. The crp and plt values viewed at certain time intervals can predict the long duration of hospitalization. Cost effectiveness analyses of antibacterial, antiviral and antifungal prophylaxis are needed.

Keywords: Febrile neutropenia, Discharge time.

9. KAYNAKLAR

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002;734:230-751.
2. Febril nötropeni çalışma gurubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. Flora 2004;9:5-28.
3. Rabin S. Febril Nötropenik Hastalarda Değerlendirme. Febril Nötropeni, Editörler Akova M, Akan H. Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2010 Sayfa: 97
4. Pizzo P. Fever in immunosuppressed patients. N Engl J Med 1999; 341:893-900.
5. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever. Antibiot Chemother 2000;50:10–19.
6. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6 and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. World J Surg 2009; 33:558-566.
7. Vincent J, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. Expert Review of Anti-Infective Therapy 2013; 11:265-275.
8. Manian F. Use of procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: proceed with caution. Clin Infect Dis 2012;54:578-579.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients in cancer. Clin Infect Dis. 2010;34:730-751.
10. Donnelly J, De Pauw B. Infections in the immun compromised host: General Principles and Practice of Infectious Disease. Sixth ed. Pennsylvania: Elseiver Churchill Livingstone Inc, 2005:703-715.
11. Persson L, Engervall P, Magnuson A. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. Scand J Infect Dis 2004;36: 365-
12. Menichetti F. Infectious complications in neutropenic cancer patients. Intern Emerg Med 2010;5: 21–25.
13. Rosenberg P, Alter B, Bolyard A. Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood 2006;107: 4628–35.

14. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39: 32–7.
15. Kamana M, Escalante C, Mullen C, Frisbee S, Rolston K. Bacterial infections in low risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005;104: 422–6.
16. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129–34.
17. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB. 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;18:3038–51.
18. Klastersky J, Ameye L, Maertens J. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51–9.
19. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:533–40.
20. Carmona A, Jimenez P, Virizuela J, Antonia M, Font C. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the finite study. *J Clin Oncol*. 2015;33:465-71
21. Cordonnier C, Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1997 25:551-73.
22. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111
23. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S. 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. *Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–8.
24. Patel J, Rasheed J, Kitchel B. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: activity, epidemiology, and laboratory detection. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2009;31:55-62.

25. Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;14:1-36
26. Schimpff S, Gaya H, Klastersky J, Tattersall M, Zinner S. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC international antimicrobial therapy Project group. *J. Infect. Dis.* 1978;137:14–29.
27. De Bock R, Cometta A, Kern W. Incidence of single agent Gram-negative bacteremias in neutropenic cancer patients in EORTCIATG trials of empirical therapy for febrile neutropenia. In Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). ASM, Washington, DC. 2001:16-19.
28. Akova M. Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europa: an ever changing scenario. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:50
29. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: Toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36:149-58.
30. Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res*:1995;79:1–30.
31. Elting L, Bodey G, Keefe B. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201–1207.
32. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005;4:240-5.
33. Kang C, Song J, Chung D. On behalf of the Korean Network for Study on Infectious Diseases. Blood stream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of staphylococcus aureus bacteremia. *Support Care Cancer.* 2012;20:2371-8
34. Sipsas N, Bodey G, Kontoyiannis D. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103: 1103-13.

35. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112: 2493–9.
36. Freifeld A, Kalil A, Rubinstein E. Fever in the neutropenic cancer patient. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2004: 925-40.
37. NCCN. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf Erişim Tarihi: 16 Oct 2016
38. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: Disseminated versus single organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17:103-109.
39. Vergidis P, Razonable R, Joseph L, Wheat L. Reduction in false positive aspergillus serum galactomannan enzyme immunoassay results associated with use of piperacillin-tazobactam in the United States. *J Clin Microbiol* 2014;52:2199-2201
40. Zandijk E, Mewis A, Magerman K, Cartuyvels R. False-positive results by the platelia aspergillus galactomannan antigen test for patients treated with amoxicillin-clavulanate. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15: 1132–1133.
41. Swanink C, Meis J, Rijs A, Donnelly J, Verweij P. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting aspergillus galactomannan. *J. Clin. Microbiol.* 1997;35:257–260
42. Jantunen E, Pilonen A, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kahkola P, Ruutu T, Ruutu P. Diagnostic aspects of invasive aspergillus infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:867-871.
43. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, Van Eldere J, Velbist L, Boogaerts M. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening of circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3223-3228.

44. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. *Blood* 2001; 97:1604-10.
45. Samraj R, Zingarelli B, Wong H. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013; 40:358-365.
46. Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010; 14:15.
47. Karzai W, Oberhoffer M, Meier A, Reinhart K. Procalcitonin-a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25:329-334.
48. Jaye D, Waites K. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:735-747.
49. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012; 102:25-36.
50. Gilbert D. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2325-2329.
51. Limper M, de Kruif D, Duits A, Brandjes D, Van Gorp E. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010; 60:409-416.
52. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011; 9:107.
53. Merz W, Roberts G. Algorithms for detection and identification of fungi. *Manual of Clinical Microbiology* 8th ed. Washington DC 2003:1668-85.
54. Maertens J, Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-306.
55. Pinel C, Fricker H, Lebeau B. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: Value and limits of the Platelia test for the diagnosis invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2184-6.
56. Bodey G. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 93–95.

57. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 56-93.
58. Dudek K, Koziak K, Placha G. Early expression of hepatocyte growth factor, interleukin-6, and transforming growth factor-beta 1 and – beta 2 in symptomatic infection in patients who have undergone liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41: 240-5.
59. High K, Bradley S, Gravenstein S. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 48: 149-71.
60. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E. Outpatient treatment of low risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer*. 2005; 103: 2629–35.
61. Morres K. Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64: 712-17.
62. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2462-2472.
63. Bow E, Rotstein C, Noskin G. A randomized, open label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43: 447–59.
64. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J. Postgrad*. 2005;51: 42–48.
65. Kang CI, Kim SH, Park WB. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing escherichia coli and klebsiella pneumoniae: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4574–81.
66. Gomez L, Quintana S, Garau J. Mortality associated with cefepime therapy among neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 987.

67. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME. 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* 2004; 16: 540–8.
68. Mehta S, Johnson J, Venezia R. Emergence of linezolid resistant enterococci in a neutropenic patient. *J Hosp Infect* 2006; 62: 125–7.
69. Aksoy D, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of gram positive bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 411–20.
70. Kuderer N, Dale D, Crawford J, Cosler L. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258-66.
71. Courtney D, Aldeen A, Gorman S, Handler J. Cancer associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *Oncologist* 2007;12:1019-26
72. Lal A, Bhur Y, Rizvi N, Virwani M. Factors influencing in hospital length of stay and mortality in cancer patients suffering from febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:303-8.
73. Akbarzade A. Maligniteli hastaların febril nötropeni ataklarında sorumlu etkenin araştırılması ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: TC Marmara Ünivrsitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2014.
74. Yavuz A, Yüksel L, Karaman S, Celkan T, Apak H, Özkan A, Yıldız İ. Pediatrik malignitelere febril nötropenik atakların özellikleri ve ampirik tedavide seftazidim-amikasin kombinasyonu. *Ankem Derg.* 2004;18 19. Ankem Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi, Side-Antalya, 30 Mayıs-3 Haziran 2004.
75. Altinel E, Yaralı N, Işık P, Özkasap S, Bay A, Kara A, Tunç B. Akut lösemili çocuklarda febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesi. *Turkish J Pediatr.* 2012;6:93-100.
76. Corapçioğlu F, Sarılioğlu F, Olgun N, Uysal K. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol and Oncol.* 2004;21:535-43.

77. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar. In topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre İnfeksiyonlar. 3. Baki, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:641-650.
78. Köroğlu M. Hematolojik Kanserli Hastalarda Kemoterapiye Bağlı Gelişen Febril Nötropenik Atakların Multiparametrik Değerlendirilmesi. TC İnönü Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı Hematoloji Bilimdalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Malatya, 2013.
79. Klastersky J, Schimpff S, Senn HJ. Therapy of infections in cancer patients. Handbook of Supportive Care in Cancer. 1995: 1-44.
80. Velasco E, Byington R, Martins C, Schirmer M, Dias L, Gonçalves V. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:137-143.
81. M Tumbarello, T Spanu, M Caira, EM Trecarichi, Laurenti L. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;3:320-326
82. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis.2003;36:1103-1110
83. Gençer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. J Infect 2003;47: 65-72.
84. Pehlivan M, Demirkan F, Özsan H, Yılmaz U, Ündar B. Sitotoksik tedavi veya kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen 148 febril nötropeni epizodu. Klimik Derg 1999;12: 351-354.
85. Gary H. Lyman, M, Kenneth V, Rolston I. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. J Oncol Pract. 2010;6:149–152.
86. Öztoprak N, Pişkin N, Aydemir H, Çelebi G. Piperacillin–tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in Cancer Patients. Jpn J Clin Oncol 2010;40:761– 767

87. Zhai W, Zhang X, Weia J , Deng Q. A Prospective observational study of antibiotic therapy in febrile neutropenia patients with hematological malignances from multiple centers in northeast China. *Int J Infect Dis*. 2015; 37:97-103
88. Özden M, Denk A, Demirdağ K, Elkıran T. Investigation of febrile neutropenic cases and risk factors. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2013;2:3
89. Erman M, Akova M, Akan H. Febrile neutropenia study group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: A prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 827-31.
90. Hamidi A, Başaran S, Çağatay A. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri. *Klimik Dergisi* 2009;22: 88-91.
91. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2006; 20: 98-102.
92. Gaytan M, Mateose E, Sanchez E, Gonzalez J, Casanova J, Fuentes J. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res*. 2000;31:388–392
93. Von Lilienfeld M, Dietrich M, Glasmacher A. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23: 539-44
94. Bilgir O, Bilgir F, Kebapçılar L. Comparative levels of macrophage migration inhibitory factor, procalcitonin, osteoprotegerin, interleukin-8, creactive protein, d-dimer in febrile neutropenia, newly diagnosed cancer patients, and infectious fever. *Transfus Apher Sci*. 2012;46:19-24