



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KÜLTÜR POZİTİF HEMATOLOJİ HASTALARINDA
MORTALİTE ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
İRDELENMESİ**

FATIMA NUR KOZHAN

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. TUBA HACİBEKİROĞLU

SAKARYA-2022

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KÜLTÜR POZİTİF HEMATOLOJİ HASTALARINDA
MORTALİTE ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
İRDELENMESİ**

FATIMA NUR KOZHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. TUBA HACİBEKİROĞLU

SAKARYA-2022

TEZ ONAYI

Kurum :Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü :Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı :İç Hastalıkları

Tez Sahibi :Fatıma Nur Kozhan

Sınav Tarihi:

Saat:

Tez Başlığı :Kültür Pozitif Hematoloji Hastalarında Mortalite Üzerinde Etkili Faktörlerin İrdelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

“Bu tez/...../202... tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

...../...../202....

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu alışma Sb Sakarya Üniversitesi EAH Etik Kurulu'ndan 04.03.2022 tarih E 71522473-050.01.04-113326-66 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurullar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları, kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:..../..../.....

Dr. Fatıma Nur KOZHAN

TEŞEKKÜR

Öğrenimime katkıda bulunan başta tez hocam Prof. Dr. Tuba Hacıbekiroğlu'na ve diğer tüm hocalarıma teşekkürlerimi iletirim.

Yine her zorlukta yardımına koşan çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Tabii ki ailem, hakkınız ödenmez...



Dr. Fatıma Nur KOZHAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvi
ÖZET.....	xvii
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kültür Antibiyogram.....	2
2.2. Antibiyogramlarda Direnç ve Duyarlılık	2
2.3. Tam Kan Sayımı (Hemogram).....	2
2.3.1. Hemoglobin.....	2
2.3.2. Lökositler	3
2.3.3. Trombosit	3
2.3.4. Sepsiste trombositler	3
2.3.5. Sepsiste trombosit reseptörleri	4
2.3.6. Septik hastalarda trombosit sayısı.....	4
2.3.7. Septik hastalarda trombositopeni nedenleri	5
2.3.8. Trombosit-lökosit agregasyonu.....	5
2.3.9. Patojene bağlı trombositopeni.....	5
2.3.10. Doku yaralanması aracılı trombosit aktivasyonu	6
2.3.11. Desialilasyon yolu	6
2.3.12. Antitrombosit antikorları.....	7

2.3.13. Yaygın intravasküler pıhtılaşma	7
2.3.14. Trombosit üretimi (Trombopoez)	7
2.3.15. Sitokinlere bağlı hemofagositoz.....	8
2.4. Akut Faz Proteinleri	8
2.4.1. Prokalsitonin	8
2.4.2. C-Reaktif protein.....	8
2.5. Ateş	9
2.6. Febril Nötropeni	9
2.6.1. Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimleri	9
2.6.2. Febril nötropenik hastalarda risk yaklaşımı	9
2.6.3. Febril nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisi	9
2.6.4. Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi (nccn 2009 kılavuzu).....	10
2.6.5. Febril nötropenili hastanın izlenmesi	10
2.7. Hematolojik Maligniteler	11
2.7.1. Hematolojik malignitelerin sınıflandırılması	11
2.8. Lösemiler.....	11
2.8.1. Akut lenfoblastik lösemi	12
2.8.2. Akut myeloid lösemi	12
2.8.3. Kronik lenfositik lösemi.....	14
2.9. Lenfomalar	15
2.9.1. Hodgkin lenfoma.....	16
2.9.2. Non-hodgkin lenfomalar	19
2.9.2.1. Diffüz büyük b hücreli lenfoma	19
2.9.2.2. Foliküler lenfoma	21
2.9.2.3. Mantle hücreli lenfoma	22

2.9.2.4. Marjinal zon lenfoma	23
2.9.2.5. T hücreli lenfoma	24
2.10. Multiple Myelom	25
2.11. Miyelodisplastik Sendrom	26
2.12. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar (KMPH).....	27
2.12.1. Kronik miyeloid lösemi	27
2.12.2. Miyelofibroz.....	28
2.12.3. Esansiyel trombositemi	30
2.13. İmmün trombositopeni	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta Grubu	33
3.2. Rutin Analizler	33
3.3. Çalışma Prosedürü	34
3.4. İstatiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	77
6. KAYNAKLAR	86
EKLER.....	112
ÖZGEÇMİŞ.....	113

KISALTMALAR

ABVD: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

3+7: Daunorubicin, sitozin arabinoside

FCR: Fludarabin, siklofosfamid, rituksimab

HYPERCVAD: Yüksek doz Ara- C, yüksek doz metotreksat

FLAG-İDA: Fludarabine, sitarabin, idarubicin, G-CSF

CHOEP: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizolon

MACOP B: Metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, bleomisin

R-EPOCH: Rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin

R-GDP: Rituksimab, gemcitabine, deksametazon, cisplatin

VRD: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon

VTD: Bortezomib, talidomid, deksametazon

VD-PACE: Bortezomib, deksametazon, cisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, etoposide

VCD: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon

VD: Bortezomib, deksametazon

KRD: Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon

RTX: Rituksimab

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Miyeloid Lösemi

SLL: small lymphocytic lymphoma

ITP: İmmün trombositopeni

ARA-C: Sitozin Arabinozid

ICE: ifosfamid, siklofosfamid, etoposid

CHOP: siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon

DHAP: deksametazon, sisplatin, sitarabin

BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, Prednison

HIDAC: Yüksek doz sitarabin

CCP: Kladribin, siklofosfamid, prednisone

CVP: Siklofosfamid, vinkristin, prednisone .

VAD: Vinkristin, doksorubisin, deksametazon

ACE: ARA-C, sisplatin, etoposide

BCL-2: B-cell lymphoma 2

Bcr/Abl: Breakpoint Cluster Region/ AbelsonLeukemia

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEBPA: CCAAT (Enhancer Binding Protein Alpha)

R-CHOP: Rituksimab Siklofosfamid+Doksorubisin+Vinkristin+Prednizon

R-B: Rituksimab + bendamustin

Crp: C-Reaktif Protein

DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DIPSS: Dinamik Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPO: Eritropoietin

ET: Esansiyel Trombositoz

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network

HL: Hodgkin Lenfoma

HT: Hipertansiyon

IPSS: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

IPSS-R: Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi

JAK-2: Janus Kinaz-2

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KML: Kronik Miyeloid Lösemi

KMML: Kronik Miyelomonositik Lösemi

KMPH: Kronik Myeloproliferatif Hastalık

ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma

LAP: Lenfadenopati

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LF-HL: Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

LZ-HL: Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

MCL: Mantle Hücreli Lenfoma

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MDS: Myelodisplastik Sendrom

MGUS: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati

MM: Multiple Miyelom

MPH: Miyeloproliferatif Hastalıklar

MPO: Miyeloperoksidaz

MR: Manyetik Rezonans

MZL: Marjinal Zon Lenfoma

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

NK: Naturel Killer

NLPHL: Nodüler Predominant Hodgkin Lenfoma

OKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi

Ph: Philadelphia

PV: Polisitemia Vera

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

KML: Kronik myeloid lösemi

KLL: Kronik lenfositik lösemi

MDS: Myelodisplastik sendrom

HIV: Human immunodeficiency virüs

IPI: International Prognostic Index

MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index

IG: İmmunoglobulin

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

HLA: Human lökosit antijen

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

G-csf: Granülosit kolonisi stimülasyon faktör

IVIG: İntravenöz İmmunglobulin

Hb: Hemoglobin

Lym: Lenfosit

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

Kİ: Kemik iliği

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Wbc: Lökosit

CSF: Koloni stimulan faktör

Gy: Gray

PFS: Progresyonsuz sağkalım

Neu: nötrofil

KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

Tbc: Tüberküloz

HP: *Helicobacter pylori*

S. aureus: Staphylococcus aureus

S. capitis: Staphylococcus capitis

S. epidermidis: Staphylococcus epidermidis

S. haemolyticus: Staphylococcus haemolyticus

S. hominis: Staphylococcus hominis

S. mitis/oralis: Streptococcus mitis/oralis

S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae

E. faecalis: Enterococcus faecalis

E. faecium: Enterococcus faecium

E. gallinarum: Enterococcus gallinarum

G. morbillorum: Gemella morbillorum

A. denitrificans: Achromobacter denitrificans

A. baumannii: Acinetobacter baumannii

C. koseri: Citrobacter koseri

C. freundii: Citrobacter freundii

E. cloacae: Enterobacter cloacae

E. coli: Escherichia coli

K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae

M. morganii: Morganella morganii

P. mirabilis: Proteus mirabilis

P. vulgaris: Proteus vulgaris

P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

P. putida: Pseudomonas putida

S. enterica: Salmonella enterica

S. marcescens: Serratia marcescens

S. maltophilia: Stenotrophomonas maltophilia

M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis

C. albicans: Candida albicans

C. parapsilosis: Candida parapsilosis

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Uluslararası Prognostik Skor	17
Tablo 2.2. Hl Tedavi Özeti	18
Tablo 2.3. Nhl sınıflama.....	19
Tablo 2.4. Enternasyonal Prognostik İndeks (IPI) ve Revize IPI.....	21
Tablo 2.5. Foliküler lenfoma international prognostik index.....	22
Tablo 2.6. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (Ipss).....	29
Tablo 2.7. ET hastalarında tedavi önerileri	31
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı.....	35
Tablo 4.2. Hastaların tanılarına göre gruplandırılması ve yüzdeleri	36
Tablo 4.3. Tüm hastaların tanılarına göre dağılımları.....	37
Tablo 4.4. Kültür antibiyogramların dağılımı	39
Tablo 4.5. Kültürde üreyen mikroorganizmaların sınıflandırılması.....	39
Tablo 4.6. Kültürde üreyen mikroorganizmalardan ilk dördünün oranları	41
Tablo 4.7. Kültürde üreyen tüm mikroorganizmaların dağılımı	41
Tablo 4.8. Servise yatan hastaların yatış nedenleri	45
Tablo 4.9. Değişkenlerin mortalite üzerindeki etkisi	46
Tablo 4.10. Tanıların yatış süresine etkisi.....	47
Tablo 4.11. Tanıların yatış süresine etkisi (ikili karşılaştırma)	47
Tablo 4.12. Laboratuvar parametrelerin mortalite üzerindeki etkisi	48
Tablo 4.13. Lenfoma tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi	49
Tablo 4.14. Multiple Myelom tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi.....	50
Tablo 4.15. Lösemi tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi	51
Tablo 4.16. MDS tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi	52

Tablo 4.17. Alınan kemoterapiye göre hastaların gruplandırılması	53
Tablo 4.18. KT‘ ye göre gruplanan hastaların dağılımı	54
Tablo 4.19. Lösemilerde 1. sıra kt alanlar ile 2. sıra kt alanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.20. Lösemilerde 1.sıra kt alanlar ile 2.sıra kt alanların mortalite oranlarının karşılaştırılması	56
Tablo 4.21. Lenfomalarda 1.sıra kt alanlar ile 2.sıra kt alanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.22. Lenfomalarda 1. sıra kt alanlar ile 2. sıra kt alanların mortalite oranlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.23. MDS tanılı hastalarda kt alanlar ile kt almayanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.24. MDS tanılı hastalarda kt alanlar ile kt almayanların mortalite oranlarının karşılaştırılması	60
Tablo 4.25. Lojistik regresyon analizi tahmin durumu ve doğruluk yüzdesi	60
Tablo 4.26. Lojistik regresyon analizi model uyumu (Hosmer-Lemeshow Testi)....	61
Tablo 4.27. Lojistik regresyon analizi model açıklayıcılığı	61
Tablo 4.28. Yaşama durumu için Binary lojistik regresyon analizi sonuçları	62
Tablo 4.29. Tanılara göre ateşin çıktığı gün.....	63
Tablo 4.30. Tanılara göre ateşin çıktığı gün (ikili karşılaştırma)	64
Tablo 4.31. Lenfomalı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının mortaliteye etkisi... 64	
Tablo 4.32. MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının mortaliteye etkisi.. 65	
Tablo 4.33. MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının yatış süresine etkisi	65
Tablo 4.34. Bakterilerin gruplandırılması	66
Tablo 4.35. Stafilokokların gruplandırılması	67
Tablo 4.36. Nonfermentatif bakterilerin ürettiği kültür dağılımları	67
Tablo 4.37. Gram (+) bakterilerin ürettiği kültür dağılımları.....	68
Tablo 4.38. Enterobakterilerin ürettiği kültür dağılımları	68

Tablo 4.39. Nonfermentatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları	69
Tablo 4.40. Gram (+) bakterilerin antibiyotik direnç oranları.....	69
Tablo 4.41. Enterobakterilerin antibiyotik direnç oranları	70
Tablo 4.42. Üç grubun mortalite oranları	70
Tablo 4.43. Staphylococcus aureus ve KNS mortalite oranları	71
Tablo 4.44. Tanılara göre antibiyotik dirençleri.....	71
Tablo 4.45. Gram (+) bakterilerde vankomisin direncinin mortaliteye etkisi	72
Tablo 4.46. Üç antibiyotik grubunun tamamına direnç durumunun mortaliteye etkisi	72
Tablo 4.47. Üç antibiyotik grubuna direnç durumunun mortaliteye etkisi	73
Tablo 4.48. Direnç gelişme oranı en yüksek antibiyotikler.....	75
Tablo 4.49. Duyarlılık oranları en yüksek antibiyotikler	75
Tablo 4.50. Antifungallerin direnç-duyarlılık oranları.....	76

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Aylara göre gram (+) bakterilerin dağılımı	73
Şekil 4.2. Aylara göre nonfermentatif bakterilerin dağılımı.....	74
Şekil 4.3. Aylara göre candidaların dağılımı	74



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Hematolojik tanısı olup servis takibinde kültürlerinde üreme olan hastaların antibiyotik direnç oranlarını saptama, eş zamanlı crp, pct, tam kan sayımı parametreleri, aldıkları en son tedavi, g-csf kullanımı incelenerek bunların mortalite üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM: Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında Hematoloji servisinde yatmış hastalardan mikrobiyolojik kültürlerinde üreme olan ve eş zamanlı prokalsitonin (Pct) ölçümü yapılan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Kriterlere uygun 128 erkek, 116 kadın hasta tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri ile beraber crp, pct, wbc, plt, lym, hb değerleri kaydedildi. Hastaların kültürlerinde üreme olup olmadığı incelendi. Kültürde üremesi olan hastalarda üremenin hangi kültürde olduğu ve üreyen etkenin türü kaydedildi. Antibiyotik dirençleri kaydedildi. Veriler IBM SPSS Statistics 20,0 programıyla analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmamızda hematolojik hastalık tanısı olan toplam 239 olgunun 113'ü (%47,3) kadın, 126'sı (%52,7) erkek olup kadın/erkek oranı yaklaşık 0,9 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı $68,13 \pm 13,60$ olup medyan yaşı 77 idi. Olguların arasında ölüm oranı %35,5 olup 85 hasta öldü. Hematolojik hastalık tanısı olan olguların 88'ini (%36,8) lenfomalar, 50'sini (%20,9) lösemiler, 41'ini (%17,2) multiple myelom, 18'ini (%7,5) MDS oluşturmaktaydı. Kültürlerin 80'i (%33,5) gram (+), 152'si (%63,6) gram (-), altısı (%2,5) *candida*, biri (%0,4) *mycobacterium* üremesiydi.

SONUÇ: Hematoloji servisindeki hastaların mortalitesi üzerinde etkili olan çoklu faktörler mevcuttur. Bunlardan en önemlisi immünsuprese olan hastaların bakteriyemi tablosuna daha kolay ulaşması ve bu tablonun uzun sürmesidir. Tekrarlı antibiyotik kullanımı olan bu hastaların bakteriyemi tablosunun yönetilmesi zordur. Bu nedenle her klinikte antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik direnç, duyarlılık durumu ortaya çıkarılmalıdır. Böylece akılcı antibiyotik kullanımı sağlanacaktır. Kültürlerinde üreme olan hastaların pct, plt değerleri mortalite açısından destekleyici bilgi sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Antibiyogram, Enfeksiyon, Hematoloji, Trombositopeni,

ABSTRACT

Examination Of Influential Factors On Mortality In Patients With Culture Positive Hematology

INTRODUCTION AND PURPOSE: It was aimed to determine the antibiotic resistance rates, simultaneous crp, pct, complete blood count parameters, the last treatment they received, and the use of g-csf in patients with hematological diagnosis and culture growth in the service follow-up, and to investigate the effects of these on mortality.

METHOD: Patients who were hospitalized in the Hematology service between January 2015 and January 2019, whose microbiological cultures were grown and whose simultaneous procalcitonin (Pct) measurement was taken, were included in the study retrospectively. 128 male and 116 female patients who met the criteria were identified and included in the study. The demographic information of the patients and their crp, pct, wbc, plt, lym, hb values were recorded. The cultures of the patients were examined for growth. In patients with growth in culture, the culture in which the growth occurred and the type of the reproducing agent were recorded. Antibiotic resistance was recorded. Data were analyzed with the IBM SPSS Statistics 20.0 program.

RESULTS: In our study, 113 (47.3%) of 239 cases diagnosed with hematological disease were female and 126 (52.7%) were male, and the female/male ratio was found to be approximately 0.9. The mean age of the patients was 68.13 ± 13.60 years and the median age was 77. Mortality rate among the cases was 35.5% and 85 patients died. 88 (36.8%) lymphomas, 50 (20.9%) leukemias, 41 (17.2%) multiple myeloma, 18 (7.5%) MDS of the patients diagnosed with hematological disease. Eighty (33.5%) of the cultures were gram (+), 152 (63.6%) were gram (-), six (2.5%) were candida, and one (0.4%) was mycobacterium.

CONCLUSION: There are multiple factors that affect the mortality of patients in the hematology service. The most important of these is that patients with immunosuppression reach the bacteremia picture more easily and this picture lasts longer. The bacteremia picture of these patients with repeated antibiotic use is difficult to manage. For this reason, antibiotic resistance and susceptibility status should be revealed in each clinic according to the results of the antibiogram. Thus, rational use of antibiotics will be ensured. The pct and plt values of patients with growth in their cultures provide supportive information in terms of mortality.

Key words: Antibiogram, Hematology, Thrombocytopenia, Infection

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik hastalık tanısı olan hastalarda mortalite nedenlerinden en önemlisi enfeksiyonlardır. Bu hastalara immunsupresif ilaçların uygulanması, girişimsel işlemler enfeksiyon hastalıkları riskini artırmaktadır ((Demirkaya ve ark., 2017),(Pittet ve ark., 1997)). Enfeksiyonlarda erken tanı akılcı antibiyoterapi mortalite üzerinde olumlu yönde etkilidir. Her klinik kendine özgü antibiyotik direnç oranlarını belirlemelidir (Aydin ve ark., 2016). Enfeksiyonlarda c-reaktif protein, prokalsitonin, hemogram gibi belirteçler takip edilir (Sáez-Llorens ve Lagrutta, 1993). Bu çalışmada hematolojik hastalık tanısı olup servis takiplerinde kültür antibiyogramlarında üreme olan hastaların eş zamanlı hemogram, crp, pct değerleri aldıkları en son tedavi, granülosit kolonisi stimülasyon faktör (g-csf) kullanımı incelenerek bunların mortalite üzerindeki etkilerinin irdelenmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kültür Antibiyogram

Mikroorganizmalar, antibiyotiklere değişik seviyelerde duyarlılık gösterirler. Antibiyotiğin yeterli doz ve sürede uygulanması gerekir. Enfeksiyonlarda en önemli tanı yöntemi kültür çalışılmasıdır. Bir çalışmada gram (+) %31-%80 iken gram (-) oranı %10-%61'di (Özkaya ve ark., 2015). Candidalardan ise en sık *C. albicans* en çok izole edildi (Caliskan ve ark., 2013),(Kalkan ve ark., 2005). Kateter ilişkili enfeksiyonların, tanımlanabilen en sık nedenleri arasında, *KNS*, *staphylococcus aureus* (*S. aureus*) gelmektedir (Mermel ve ark., 2001).

2.2. Antibiyogramlarda Direnç ve Duyarlılık

Uygunsuz antibiyotik kullanımı nedeniyle direnç sorunu artmaktadır. Dirençli gram (-) bakterilerde daha çok karşımıza çıksa da gram (+) bakterilerde de büyük bir sorundur (Berger-Bächi, 2002). Vankomisine dirençli bakteriler de mevcuttur ve tedaviyi zorlaştırmaktadır (Murray, 1990).

2.3. Tam Kan Sayımı (Hemogram)

Tam kan sayımı kandaki hücrelerin sayısını ve oranlarını tespit eder. Hemoglobin (Hb), lökosit (wbc) ve trombosit (plt) sayımlarını, eritrosit (Rbc), ve oranlarını gösterir. Eritrosit ile ilgili parametreleri (rdw, mcv, mchc) gösterir (McLean ve ark., 2009).

2.3.1. Hemoglobin

Normal değeri erkekte 13,5-16,5 gm/dL, kadında 12.0-15,5 gm/dL. Kanın oksijen taşıyan kısmıdır (McLean ve ark., 2009).

Anemi hafif, reversibl ve normositer anemi enfeksiyonlarda ortaya çıkabilir (Means, 2000). *Gram (+) koklara* bağlı ekzotoksinlerle oluşan klinik tablolarda hemoliz gelişebilir (Buchanan, 1985).

2.3.2. Lökositler

Sağlıklı bir erişkinde wbc sayısının fizyolojik değeri 4.000-9.000/mm³'tür. Lökosit formülü; granulositler, lym, monositler, eozinofil ve bazofiller ile atipik veya reaktif hücreler, çomak gibi genç granülositler ve çekirdekli eritrositler rapor eder. Wbc sayısının 30.000/mm³ üzerinde ise enfeksiyon ihtimali yüksektir (McLean ve ark., 2009). Nötropeni kötü prognostik göstergedir (Ruuskanen ve ark., 1984).

2.3.3. Trombosit

Platelet sayısı 150 bin/mm³ den az ise trombositopeni denir. 400 bin/mm³ üzerinde ise trombositoz olarak tanımlanır. Trombositopeni; bakteri, virus, mantar sepsisemisinin sık bir sonucudur. Bakteriyemili hastaların %65 kadarı herhangi bir düzeyde trombositopeniye sahip iken, % 33'ü <50.000 altında değerler gösterebilmektedir. Yaygın damar içi pıhtılaşmasının eşlik etmediği bir trombositopeninin; azalmış yapım, artmış kullanım, enfekte subendotel dokuya bağlanma, endotoksin tarafından kümeleştirme ya da bir immün fenomen sonucu geliştiği kabul edilmektedir (Kaplan ve Bussel, 2004).

2.3.4. Sepsiste trombositler

Sepsise karakteristik olarak trombositlerin artan aktivasyonu, hemostazda önemli işlevleri olan küçük çekirdeksiz kan hücreleri eşlik eder. Trombositlerin ayrıca bağışıklıkta önemli rollere sahip olduğu ve inflamasyon ve enfeksiyona karşı fizyolojik ve patolojik tepkileri modüle ettiği giderek daha belirgin hale geliyor.

Trombositler, lökosit fonksiyonunun ve dolayısıyla inflamatuvar bağışıklık tepkilerinin çok önemli düzenleyicileridir. Doğal immün hücrelerle kolayca etkileşime girerler ve hücre-hücre teması yoluyla doğrudan veya kemokin ve sitokin salınımı yoluyla dolaylı olarak immünomodülatör etkiler uygularlar. Trombositler, göç bölgesinde vasküler bütünlüğü korurken, iltihaplanma bölgelerinde lökositlerin endotel yapışmasını ve ekstravazasyonunu destekler. Sitotoksik nötrofil efektör fonksiyonunu modüle ederler ve aktivasyonlarını, fagositozlarını, oksidatif reaksiyonları ve nötrofillerin oluşumunu

modüle ederek proinflamatuvar bir nötrofil fenotipini indüklerler. Trombositler ayrıca monositlerin makrofajlara farklılaşmasında rol alır ve efektör fonksiyonlarını modüle eder. Böylece trombositler ayrıca sepsis sırasında aşırı inflamatuvar konak yanıtına katkıda bulunur ve hem inflamasyon hem de trombozdaki rolleri aracılığıyla sepsisin gelişimini ve ilerlemesini destekler. Öte yandan trombositler, reseptöre ve organa bağlı bir şekilde inflamasyonu inhibe edebilir ve doku onarımını teşvik edebilir (Assinger ve ark., 2019).

2.3.5. Sepsiste trombosit reseptörleri

Trombositler, sepsisin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan çeşitli reseptörleri ifade eder. Patojen tanıma, bağışıklık hücresi aktivasyonu ve trombosit aktivasyonu için reseptörler içerirler. Çok sayıda reseptör trombositlerde her yerde eksprese edilirken, diğerleri yalnızca trombosit alt popülasyonlarında bulunur. Örneğin, TLR (tall like reseptör) (Assinger ve ark., 2019).

2.3.6. Septik hastalarda trombosit sayısı

Trombositlerin sepsisteki kritik rolü, trombosit sayısının SOFA skoruna dahil edilmesi ve sepsis şiddeti ile ters orantılıdır. Trombositopeni genellikle enfeksiyonu olan hastalarda trombosit sayısının en alt noktasına göre sınıflandırmak için kullanılır: Hafif trombositopeni ($plt < 100-150 \times 10^9 / L$), orta trombositopeni ($plt, 50 \text{ ile } 100 \times 10^9 / L$ arasında)) ve şiddetli trombositopeni ($plt < 50 \times 10^9 / L$), şiddetli trombositopeninin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğudur. Sepsisteki trombositlerin kinetiği, genellikle ilk birkaç gün (1-4. gün) içinde bir ilk düşüş ve ardından trombosit ve trombositozda bir artış ile karakterize edilen iki fazlıdır. Bu iki fazlı yanıtın olmaması, kalıcı trombositopeniye yol açar, kötü prognoz ve 28 günlük ölüm oranlarında artış ile bağlantılıdır (Venkata ve ark., 2013).

İlk trombosit düşüşü, hayatta kalanlar ve hayatta kalanlar arasında ayırmaz iken, geç trombositopeni mortalite için daha belirleyicidir. Gerçekten de, septik hastaların sınıflandırılması, yalnızca trombositopeninin ciddiyetinin değil, daha da önemlisi trombositopeninin kalıcılığı kötü prognoz ile ilişkilidir.

Genel olarak septik hastaların %20-58'inde trombositopeni gelişir ve bunların %10'unda ciddi trombositopeni gelişir (Koyama ve ark., 2018). Yakın tarihli bir çalışma, olgunlaşmamış trombosit fraksiyonlarının kritik hastalarda sepsis oluşumunu öngörebileceğini gösterdi (De Blasi ve ark., 2013). İmmatür trombosit fraksiyonları ve trombosit mikrovezikül bileşiminin yanı sıra trombositopeninin şiddeti ve kalıcılığı sepsiste mortalitenin güçlü belirleyicileridir (Assinger ve ark., 2019).

2.3.7. Septik hastalarda trombositopeni nedenleri

Trombosit aktivasyonu, aktive olan trombositler dolaşımdan hızla temizlendiğinden trombosit ömrünü kısaltır. Hayvan modelleri, sepsisteki trombositopeninin büyük ölçüde TLR4'e ile bağlantılı bulundu, bu da immün aracılı trombosit aktivasyonunun trombosit sayısındaki düşüşün ana nedeni olduğunu düşündürüyor (Aslam ve ark., 2006). Ağır trombositopenik hastalarda çoklu mekanizmaların bir kombinasyonu ortaya çıkabilmesine rağmen, sepsiste trombositopeni için birçok mekanizma mevcuttur (Assinger ve ark., 2019).

2.3.8. Trombosit-lökosit agregasyonu

Kanda trombosit-lökosit agregatlarının (PLA) oluşumu trombosit aktivasyonuna bağlıdır ve sepsiste meydana gelen erken bir olgudur. Dolaşımdaki PLA, sepsis hastalarında erken bir aşamada artar, ancak hayatta kalanlarda ve muhtemelen artmış periferik sekestrasyon veya sepsis ile ilişkili trombositopeni nedeniyle multiorgan yetmezliği gelişenlerde önemli ölçüde azalır (Assinger ve ark., 2019; Gawaz ve ark., 1995).

2.3.9. Patojene bağlı trombositopeni

Mantarlar ve bakteriler trombositlerle etkileşime girebilir ve trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu indükleyebilir. Birçok bakteri trombositleri GPIIb/IIIa veya FcγRIIA'ya bağımlı bir şekilde aktive etmesine ve IgG, kompleman proteinleri ve fibrinojen gibi plazma proteinlerini içermesine rağmen, diğer bakteriler GPVI ve TLR'ler gibi trombosit reseptörlerini doğrudan bağlayıp aktive ederek trombosit aktivasyonunu ve PLA oluşumunu artırır. Trombositler tarafından patojen klirensi

mekanizmaları, endotel ve immün hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen çeşitli antimikrobiyal peptitlerin ve trombosit türevli araçların salınması yoluyla dolaylı olarak meydana gelebilir. Bazı patojenik bakteriler, özellikle kan dolaşımı enfeksiyonları, trombositopeni ile sonuçlanan trombositlerde apoptozu tetikleyebilir (Kraemer ve ark., 2012). *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* veya *Streptococcus pneumonia* ile enfekte hastaların %20-30'unda trombositopeni meydana gelir, bu da patojenler tarafından trombosit aktivasyonunun trombositopeniye katkıda bulunduğunu ancak ana mekanizmayı temsil etmediğini düşündürür (Johansson ve ark., 2018). TLR4 aracılı yanıtlar, murin endotoksemisinde trombosit sayısını azaltır, ancak TLR4'ün hastalardaki rolü hiç araştırılmamıştır (Stark ve ark., 2012).

2.3.10. Doku yaralanması aracılı trombosit aktivasyonu

Enfeksiyonlar genellikle doku hasarı ve inflamasyonu besleyen hücre yıkımı ile ilişkilidir. Histonlar ve yüksek mobilite grubu protein B1 gibi aktive edilmiş hücrelerden salınan DAMPS ve diğer araçlar, trombositleri aktive edebilir ve agonist kaynaklı trombosit aktivasyonunu ve granül sekresyonunu geliştirebilir, trombositopeniyi kuvvetlendirebilir (Vogel ve ark., 2015).

2.3.11. Desialilasyon yolu

Trombositopenisi olan septik hastalarda trombositopenisi olmayan hastalara göre trombosit desialilasyonu artmıştır. Desialilasyon, pnömokok enfeksiyonları sırasında meydana gelir ve nöraminidazın salınmasına ve galaktoz kalıntılarının açığa çıkmasına neden olarak, hepatositler üzerindeki Ashwell Morrell reseptörleri (AMR) tarafından trombositlerin temizlenmesini artırır (Assinger ve ark., 2019). GPIIb α , trombosit klirensinde yer alan ana reseptördür ve nöraminidaz tarafından desialile edilir, ancak diğer glikoproteinler de desialilasyona duyarlıdır. Ayrıca, trombosit desialilasyonu trombosit reaktivitesini artırır, böylece trombositopeniyi güçlendirir (Kullaya ve ark., 2018).

2.3.12. Antitrombosit antikorları

Trombositopeniye katkıda bulunan bir başka olası mekanizma, trombositlerin immün klirensi ve yıkımıdır. Antitrombosit antikorları (örneğin, anti-PF4/heparin) bakteriyel sepsisemili hastalarda saptanır ve trombositopenik hastalarda seviyeleri yükselir (Maharaj ve Chang, 2018). İnflamasyonun akut fazı sırasında üretilen Crp olarak, inflamasyon immün trombositopeniyi teşvik eder, FcγR'ye bağlı fagositoz yoluyla antikor aracılı trombosit klirensini artırır (Kapur ve ark., 2015).

2.3.13. Yaygın intravasküler pıhtılaşma

DIC, pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin tüketimi ile ilişkili kan damarlarının tıkanması ve aşırı fibrin birikimi olarak tanımlanır. DIC genellikle düşük trombosit sayısı, anormal pıhtılaşma ve parçalanmış hücreler ile ilişkilidir; ancak trombositopeni her zaman DIC ile ilişkili değildir (Assinger ve ark., 2019). DIC, septik hastalarda trombositopeniyi açıklamak için önerilen ilk mekanizmalardan biriydi, ancak trombositopeni ile DIC arasındaki düşük ilişki (trombositopenili hastaların %15-30'u DIC ile birlikte gelir) mevcuttur (Aird, 2003). Daha yakın zamanlarda, DIC'nin septik hastalarda ve farelerde ortaya çıkmasına rağmen, aynı enfeksiyon içinde bile trombüsün zaman süreci ve kompozisyonunun organlar arasında farklılık gösterdiği gösterilmiştir (Jiménez-Alcázar ve ark., 2017).

2.3.14. Trombosit üretimi (Trombopoez)

Trombosit sayısı düşük olan septik hastaların kemik iliğinde normal megakaryosit sayılarının varlığı, trombopoezin etkilenmediğini düşündürür. Ayrıca olgunlaşmamış trombosit fraksiyonundaki artış, mutlak olgunlaşmamış trombosit sayısı ve trombopoietin (TPO) düzeylerindeki artış bu hipotezi pekiştirir (Muronoi ve ark., 2016). Artan TPO seviyeleri, inflamatuvar mediatörler tarafından karaciğerde azalmış trombosit sayısından veya artmış TPO üretiminden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, ileri trombositopenisi olan bazı ağır hastalarda, trombopoezde bir defekt meydana gelebilir, bu da bu hastaların neden normal bir trombosit sayısına geri dönmediğini açıklayabilir (Jiménez-Alcázar ve ark., 2017).

2.3.15. Sitokinlere bağılı hemofagositoz

Trombositopenili septik hastalarda kemik iliğinde monosit ve makrofajların proliferasyonu ve aktivasyonunda artış gözlemlendi. Kontrolsüz proliferasyon, makrofajlar tarafından hematopoetik hücrelerin yıkılmasını hızlandıran ve trombositopeniye katkıda bulunabilen makrofaj-koloni uyarıcı faktördeki (M-CSF) bir artışla ilişkilidir (François ve ark., 1997).

2.4. Akut Faz Proteinleri

Akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artan ya da azalan proteinlerdir (Hacımustafaoğlu, 2017).

2.4.1. Prokalsitonin

116 aminoasit içeren bir polipeptiddir (Reinhart ve ark., 2000). Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinden üretilir (Reinhart ve ark., 2000). Pct, enfeksiyonun sensitif bir göstergesidir (Reinhart ve Karzai, 1998). Hematolojik tanısı olan hastalarda prokalsitonin, immünsüpresif hastaların takibinde, KT sonrasında nötropenik hastaların takibinde önemlidir (Reinhart ve ark., 2000).

2.4.2. C-Reaktif protein

Crp, akut faz proteinidir (Pepys, 1981). Crp, 24-48 saat içinde yükselir (Meier-Ewert ve ark., 2001). Sağlıklı bireylerin %90'ında crp < 3.0 mg/Lt dır (Hacımustafaoğlu, 2017). Crp'nin yarı ömrü 19 saattir (Gabay ve Kushner, 1999),(Vigushin ve ark., 1993). Crp'yi artıran durumlar; enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, cerrahi, yanık doku nekrozu, kanser, SLE, sistemik skleroz, dermatomiyozit, sjögren hastalığı, ülseratif kolit, lösemi, ağır egzersiz gibi çoklu nedenler mevcuttur (Hacımustafaoğlu, 2017).

2.5. Ateş

Ateşin tanımı vücut sıcaklığının 37.5-38.3°C üzerinde olmasıdır. Oral ısı 0.25°C düşük, koltuk altı ısı 0.9°C düşük, rektal ısı 0.5°C fazladır.

2.6. Febril Nötropeni

Febril nötropeni, ateş oral veya aksiler olarak bir kez 38.3 C°'den yüksek veya 1 saat süre ile 38-38.2 C°'olması tanımlanır. Nötrofil sayısı 500/mm³'den az olması veya 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi öngürülmesidir (Soyer ve ark., 2015). Nötropeni, KT' nin yan etkisine bağlı ortaya çıkabilir (Mendes ve ark., 2007).

2.6.1. Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimleri

Decitabine, ICE (ifosfamid, siklofosfamid, etoposid), CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon), DHAP (deksametazon, sisplatin, sitarabin) BEACOPP (Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, Prednizolon) rejimleri nötropeni riskini artırmaktadır (Crawford ve ark., 2004).

2.6.2. Febril nötropenik hastalarda risk yaklaşımı

Febril nötropenik hastalarda risk değerlendirmesinde kullanılan Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skorudur. MASCC skoru neu sayısı 500/mm³'den altında olmak şartı ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Burada maksimum skor 26'dır. Skor $\geq$ 21 olan hastalar düşük risk grubunda değerlendirilir (Kern, 2006). MASCC skoru>21 ve bakteremiyesi olan düşük riskli hastalarda toplam komplikasyon ve ölüm oranı oranı %18 ve %3 iken MASCC skoru < 21 ise bu rakamlar %49 ve %19 olmaktadır (Klastersky ve ark., 2011).

2.6.3. Febril nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisi

Bu hastalarda imipenem, meropenem, sefepim ve seftazidim ampirik tedavide ilk tercih edilecek antibiyotiklerdir. Kombinasyon tedavisinde aminoglikozid bu antibiyotiklere eklenebilir (Yahav ve ark., 2007). Ciddi kateter enfeksiyonunun varlığı,

penisilin ve sefalosporin dirençli pnömokok veya *metisilin dirençli stafilokok aureus* (MRSA) varlığı, kültürde gram (+) bakteri varlığı, hipotansiyon ve kardiyovasküler instabilite varlığında glikopeptid yapılı antibiyotik tedaviye eklenebilir (Maschmeyer ve ark., 2009). Deride viral enfeksiyondan şüphe ettiren veziküler lezyonlar mevcut ise asiklovir kullanılmalıdır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu şüphesinde gansiklovir kullanılır. Menenjit ve ensefalit şüphe edildiğinde lomber ponksiyon zorunludur. Bakteriyel menenjit seftazidim veya meropenem ile birlikte ampisilin ile tedavi edilir. Viral ensefalitte yüksek doz asiklovir kullanılır (Marti ve ark., 2009).

2.6.4. Febril nütropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi (nccn 2009 kılavuzu)

Monoterapi: İmipenem/cilastatin, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim

Kombinasyon tedavisi: Aminoglikozid + beta laktamaz inhibitörü olsun veya olmasın bir antipsödomonal penisilin, aminoglikozid + sefepim veya seftazidim, siprofloksasin + antipsödomanal penisiln, vankomisin (seçilmiş hastalarda)

Monoterapi veya kombinasyon tedavisi.

2.6.5. Febril nütropenili hastanın izlenmesi

Hastalar ateşi kaybolana ve mutlak neu $\geq 0.5 \times 10^9/L$ olana kadar günlük ateş takibi, renal ve kemik iliği fonksiyonları takip edilmelidir. Eğer hasta 48. saat sonunda afebril ve mutlak neu $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ve düşük riskte ise oral antibiyotiğe geçilebilir. Hastalık etkeni bulunur ise tedavi ona göre yapılır. 48. saatte ateşli ve klinik durumu stabil ise aynı tedaviye devam edilir. Antifungal tedavi, neu sayısı düzelen ancak ateş devam eden hastalarda düşünülmelidir (Marti ve ark., 2009).

7 günden uzun sürecek nütropenilerde kinolon ve *Pnömosistis jiroveci* için kotrimoksazol profilaksisi önerilmektedir (Hughes ve ark., 2002),(_ ve _, 2008).

Nütropeni için filgrastim (neupogen), pegfilgrastim (neulasta), granülosit-makrofaj csf (sargramostim; leukine) kullanılmaktadır. Her üç csf de KT'den 24-72 saat sonra

başlanır. Filgrastim dozu 5 MM/gün'dür. Csfler KT ile aynı gün verilmemelidir (Marti ve ark., 2009),(Klastersky ve ark., 2011).

2.7. Hematolojik Maligniteler

2.7.1. Hematolojik malignitelerin sınıflandırılması

- Lösemiler
 - a. Akut Lenfoblastik Lösemi
 - b. Akut Miyeloid Lösemi
 - c. Kronik Lenfositik Lösemi
- Lenfomalar
 - a. Hodgkin Lenfoma
 - b. Non-Hodgkin Lenfoma
- Multiple myelom
- Miyelodisplastik sendrom
- Kronik miyeloproliferatif hastalıklar
 - a. Polisitemia Vera
 - b. Esansiyel Trombositoz
 - c. Kronik Miyeloid Lösemi
 - d. Miyelofibrozis

2.8. Lösemiler

- a. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

b. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

c. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

2.8.1. Akut lenfoblastik lösemi

Akut lenfoblastik lösemi, erişkinlerde insidans 1-2/100.000 arasındadır (Mattison ve Larson, 2009). ALL de kötü prognostik faktörler; 35 yaş üzerinde olmak, Ph pozitifliği, t (4,11) varlığı, wbc sayısının B-ALL de 30.000 üzerinde, T-ALL de 100.000 üzerinde olması, immünofenotipik Pro-B-ALL, erken ve matür T-ALL olması, tam remisyona kadar geçen sürenin 2-4 haftadan uzun sürmesi, minimal kalıntı hastalığın pozitif olmasıdır (Mattison ve Larson, 2009).

ALL Tedavisi:

- 1) Remisyon indüksiyon tedavisi: vinkristin ve daunorubicin, idarubicin, kortizon, siklofosfamid, L-asparaginaz kullanılır (Larson ve ark., 1995).
- 2) Pekiştirme tedavisi: Yüksek riskli hastalarda allojenik kök hücre nakli önerilir (Thiebaut ve ark., 2000),(Goldstone ve ark., 2008).
- 3) Merkezi sinir sistemi profilaksisi: Methotrexate gibi ilaçların intratekal uygulanması ya da radyoterapidir (RT) (Annino ve ark., 2002).
- 4) İdame tedavisi: Vinkristin, kortizon, merkaptopurin, methotrexate, kullanılır (Kantarjian ve ark., 2004).

Philadelphia (+) hastalarda imatinib mesilat veya dasatinib verilir (Kantarjian ve ark., 2004),(Rowe, 2005),(Faderl ve ark., 2002).

2.8.2. Akut myeloid lösemi

Hastalığın sıklığı 3-5/100.000 düzeylerinde seyretmektedir. Yaş, performans, sitogenetik ve moleküler özellikleri prognozu belirler (Grimwade ve Hills, 2009).

Morfolojik Tam Yanıt:

- Mutlak neu sayısının $>1000/\text{mm}^3$ olması,
- Plt sayısının $>100.000/\text{mm}^3$ olması,
- Eritrosit süspansiyonu replasmanı ihtiyacının olmaması,
- Ekstramedüller hastalık bulgusu olmaması. (Hamadani ve Awan, 2009)

Tam Olmayan Yanıt:

- Mutlak neu $<1000/\text{mm}^3$ veya trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ olması dışında diğer tüm tam remisyon kriterlerinin olması,
- Tedavi ile tam yanıt sağlanamayan hastalar dirençlidir.

Nüks hastalık:

- Tam yanıt sonrası çevre kanında yeniden lösemik hücre görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast oranının yeniden %5'in üzerine çıkmasıdır (Cheson ve ark., 2003) (Yanada ve ark., 2005).

Altmış yaş ve üstü (≥ 60) AML' de tedavi

- ≥ 60 yaş AML'li hastalar ciddi komorbidite durumunda sadece destek tedavisi önerilir (Frag ve ark., 2006).

60-75 yaş arası: Standart doz sitarabin (7 gün) sürekli infüzyon ve idarubicin veya daunorubicin önerilir (Frag ve ark., 2006).

75 yaş üstü: Düşük yoğunluklu tedavi (deri altı sitarabin, 5-azasitidin, desitabin veya destek tedavisi (Hidroksiüre ve transfüzyon desteği) veya ciddi komorbiditesi yoksa standart tedavi 3+7 uygulanabilir (Klepin ve Balducci, 2009).

2.8.3. Kronik lenfositik lösemi

KLL hücreleri klonal olarak çoğalan olgun görünümlü küçük lenfositlerdir ve CD5+ “B” lenfosit karakterleri taşırlar. SLL klinik olarak lenf bezi tutulumu ön planda olup çevresel kan tutulumunun geri planda kaldığı, ancak hastalığı oluşturan hücrelerin immünofenotipik olarak KLL’den farklı olmadığı tablodur (Harris ve ark., 1999).

KLL tanı kriterleri (NCI-IWCLL,2008),(Hallek ve ark., 2008).

1- “B” Lenfositoz: $lym \geq 5 \times 10^9 /L$ (en az 3 aydan beri)

2- Lenfositlerin klonal B-lenfositler olduğunun akış sitometri ile gösterilmesi: En az bir adet “B” hücre işareti (CD19, CD20,CD23) + CD5 ve yüzey Ig hafif zincir klonalitesi (kappa veya lambda).

3- Atipik hücre oranı (ör: prolenfosit): $lym < \%55$

KLL Evreleme (Rai ve ark., 1975).

Evrelendirme Rai veya Binet sistemi kullanılmaktadır.

Rai evrelendirmesinde;

Evre 0; sadece mutlak lenfositoz

Evre I; mutlak lenfositoz ve lenfadenopati

Evre II; mutlak lenfositoz ve splenomegali

Evre III; anemi (immün olmayacak) ($Hb < 11 \text{ g/dl}$)

Evre IV; trombositopeni (non-immün)

(trombositler $< 100.000/L$)

Tedavi

Tek ajan KT’ ler:

1- Glukokortikoidler.

2- Alkilleyici ajanlar: klorambusil, siklofosamid.

3- Deoksiadenozin analogları: fludarabine, 2-klorodeoksiadenozin (kladribin), 2-deoksi koformisin (pentostatin).

4- Diğer ajanlar: ARA-C, etoposide, melarsoprol (Hallek ve ark., 2008).

Tedavi - Kombine KT' ler:

1- Klorambusil ve prednisone.

2- Fludarabin tabanlı rejimler.

3- Klorodeoksiadenozin tabanlı rejimler: kladribin, siklofosamid, prednisone (CCP).

4- siklofosamid, vinkristin, prednisone (CVP).

5- siklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisone (CHOP).

6- Vinkristin, doksorubisin, dexametazon (VAD).

7- ARA-C, cisplatin, etoposide (ACE).

Fludarabin tabanlı rejimler:

Fludarabine ek olarak siklofosamid, mitoksantron, cisplatin, prednisone, klorambusil, deksametazon uygulanmaktadır (Fischer ve ark., 2012).

2.9. Lenfomalar

Hodgkin Lenfoma (HL) (CD15+,CD20+)

- Klasik HL
 - a. Nodüler sklerozan
 - b. Lenfositten zengin

c. Mikst sellüler

d. Lenfositten yoksun

- Nodüler lenfosit-predominant HL (CD45+ EMA+,CD15-,CD20-)

2.9.1. Hodgkin lenfoma

- 20-40 yaşları arasında görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. Toplumda 2.3/100.000 oranında görülür (Barrington ve ark., 2014).
- Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi yapılır. Klasik HL'de Reed-Sternberg hücreleri görülürken NLPHL'de lenfosit baskınlığı görülür (1). Reed-Sternberg hücreleri CD30 ve CD15 ile boyanırken bazen CD20 (+) ve CD45 (-) saptanır.
- Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır. (2-4). Evrelemede lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır. Risk evrelemesinde (Uluslararası Prognostik Skor) IPS-7 ve IPS-3 kullanılır (Cheson ve ark., 2003),(Hasenclever ve ark., 1998). Tablo 2.1'de gösterildi.

Tablo 2.1. Uluslararası Prognostik Skor

IPS-7

Albumin <4 gr/dl

Hb < 10,5 gr/dl

Erkek cinsiyet

Yaş ≥ 45

Evre IV hastalık

Lökositoz (wbc>15000/mm³)

Lenfopeni (wbc sayısının %8' inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm³)

0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk

IPS-3

Yaş ≥ 45

Evre IV hastalık

Hb < 10,5 gr/dl

0 puan düşük risk, 1-2 puan orta risk, 3 puan yüksek risk

(Diefenbach ve ark., 2015)

Tedavi:

A- Erken evre iyi risk grubu hastalar:

KT ve radyoterapi (RT) kombine tedavileri standart tedavilerdir. [7] Bu hasta grubunda 2 kür adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) sonrası 20 Gray (Gy) ile tutulu alan RT uygulanması önerilmektedir. (Sieniawski ve ark., 2007)

B- Erken evre orta risk grubu hastalar:

60 yaş altı orta riskli erken evre hastalarda standart tedavi 4 kür ABVD + 30 Gy RT dir. (Sieniawski ve ark., 2007)

C- İleri evre hastalar

Kombinasyon KT' si alabilecek yaşlı hastalarda ABVD tercih edilen tedavi protokolüdür. (Josting ve ark., 2002). Tablo 2.2'de gösterildi. *(Josting ve ark., 2002; Sieniawski ve ark., 2007)

Tablo 2.2. H1 Tedavi Özeti

ERKEN EVRE DÜŞÜK RİSK	2 KÜR ABVD + 20 Gy RT	TAKİP
Erken evre orta risk	4 kür ABVD veya ≤ 60 yaş 2 BEACOPP + 2 ABVD + 30 Gy RT	TAKİP
İLERİ EVRE	6-8 kür ABVD veya ≤ 60 yaş 6 kür BEACOPP	ABVD sonrası $>1,5$ cm rezidüel kitle veya BEACOPP sonrası PET ile $>2,5$ cm rezidü kitle varsa lokalize RT TAKİP

*Kısaltmalar; ABVD: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin. Gy: Gray

BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin,
Prednison. RT: Radyoterapi

2.9.2. Non-hodgkin lenfomalar

Sınıflama 2.3'te gösterildi.

Tablo 2.3. Nhl sınıflama

1. Nodal Hastalık	2. Ekstranodal Hastalık
a. Foliküler B hücreli lenfoma	a. Marjinal zon (Maltoma)
b. Küçük lenfositik/KLL B-hücreli	b. Mycosis fungoides
c. Marjinal zon B-hücreli	c. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
d. Mantle hücreli lenfoma	d. Burkitt lenfoma
e. Büyük hücreli B hücreli, T hücreli	
f. Lenfoblastik T-hücreli	
g. Burkitt B-hücreli lenfoma	

(Swerdlow)

2.9.2.1. Diffüz büyük b hücreli lenfoma

NHL' ler, klinik ve patolojik olarak heterojen bir lenfoproliferatif maligniteler grubudur ve çoğu B hücre kökenlidir (Swerdlow). Çoğu NHL gibi erkeklerde sıktır. İnsidans, yaş ile artar; tüm hastalarda median yaş 64'tür (Shenoy ve ark., 2011). Hastaların üçte birinde sistemik semptomlar mevcuttur (Longo ve ark., 2011). Genel olarak DBBHL'ler agresif ancak kür şansı mevcuttur. Enternasyonal Prognostik İndeks (IPI) ve yaş ile düzeltilmiş IPI (aaIPI), DBBHL prognozunun belirlenmesinde temel kriterlerdir (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993). DBBHL hastalarında ilk seri tedavi, kişisel IPI skoru ve yaşa göre temellendirilirken üç majör alt grup belirlenmektedir: yaşlı hastalar (>60 yaş, aaIPI=0-3); genç düşük riskli hastalar genç yüksek riskli hastalar (60 yaş altı aaIPI=2-3). Randomize çalışmalar, otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavinin (YDK-OKHT) yüksek riskli genç hastalarda, klinik çalışma protokolleri dışında uygulanmaması gerektiğini göstermiştir (Sehn ve ark., 2007).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), DBBHL'yi farklı alt gruplara ayırmıştır. Sentroblastik, immünoblastik, anaplastik olmak üzere 3 farklı morfolojik varyant vardır. Tanı için eksizyonel biyopsi önerilir. Yeterli materyalle belirlenen DBBHL tanısından sonra evrelemeye geçilmelidir. DBBHL evrelemesinde PET/BT ve kemik iliği biyopsisi yardımcı olur (Khan ve ark., 2013; Piris, 2013).

-Doku örnekleme; Bcl 2/Myc ko-ekspresyonunun ve TP53 mutasyonunun değerlendirilmesi ile birlikte B semptomu varlığı (Piris, 2013).

-ECOG performans değerlendirme.

-Kemik iliği biyopsisi.

-Meninks tutulumu şüphesi var ise lomber ponksiyon gerekir (Piris, 2013) (Khan ve ark., 2013).

Tedavi sonucunun öngörülmesi: Rituksimab ile DBBHL hastalarında, standart tedavi ile 4 yıllık genel sağkalım, standart Enternasyonal Prognostik İndeks (IPI) risk skorlaması ile %59 ile %82 arasındadır. Bu veriler, standart R-CHOP tedavisini duyarlı bir klinik yelpaze mevcut olduğunu gösterir. IPI, 60 yaşının altındaki hastalar için yaş ile doğrulanmış model ve beş prognostik kriteri içerirken revize IPI tümör evresi, performans ve LDH seviyesi olmak üzere üç kritere indirger (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, Erişim Tarihi: 20 Haziran 2022; Sehn ve ark., 2007). Tablo 2.4'te gösterildi.

Tablo 2.4. Enternasyonal Prognostik İndeks (IPI) ve Revize IPI

IPI	REVİZE IPI
Yaş >60	Serum LDH > Normal
Serum LDH > Normal	ECOG ≥2
ECOG ≥2	Evre III veya IV hastalık
Ekstranodal tutulan alan ≥2	
Evre III veya IV hastalık	

IPI	PFS	REVİZE IPI	PFS
Düşük:0-1	85	Çok iyi:0	94
Düşük-orta:2	80	İyi:1,2	80
Yüksek-orta:3	57	Kötü:3,4,5	53
Yüksek:4-5	51		

Kısaltmalar: LDH: Laktat dehidrogenaz, PFS: Progresyonsuz Sağkalım, IPI: Enternasyonal Prognostik İndeks (Sehn ve ark., 2007)

2.9.2.2. Foliküler lenfoma

Foliküler lenfoma (FL), germinal merkez B hücrelerinden köken alır ve yavaş seyirlidir. FL, yaygın lenfadenopati, kemik iliği tutulumu, splenomegali ve daha az oranda lenf nodu dışı bölgelerin tutulumu ile karakterizedir. İmmünohistokimyasal incelemede, monoklonal immunoglobulin ve CD19, CD20, CD10 gibi hücre yüzey belirteçleri pozitifdir. Tedavi endikasyonu olan hastalarda ise, KT ve rituksimab uygulanmaktadır ve sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Bazı çalışmalar ile KT ve rituksimab ve tek ajan rituksimabı takiben idame tedavide rituksimab verilmesinin

progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Hastalığın sağkalımını öngörebilmek için FLIPI (foliküler lenfoma international prognostik index) skorlaması kullanılmaktadır (Harris ve ark., 1999; Swerdlow ve ark., 2016). Tablo 2.5'te gösterildi.

FL tedavisine genel yaklaşım: Foliküler lenfoma hastalarda R-CHOP tedavisi etkinlik bakımından üstün görünmektedir. İdame rituksimabın progresyonsuz sağkalımı belirgin arttırdığı bilinmektedir (Buske ve ark., 2006; Nooka ve ark., 2013).

Tablo 2.5. Foliküler lenfoma international prognostik index

FLIPI SKORLAMASI	
Yaş >60	
Ann Arbor evre III ve IV	
Hb < 12 g/dL	
LDH Normalden yüksek	
Tutulan lenf nodu bölge sayısı >4	
FLIPI	5 YILLIK SAĞKALIM
0-1 Düşük	91
2 Orta	78
≥ 3 Yüksek	52

(Buske ve ark., 2006; Nooka ve ark., 2013)

2.9.2.3. Mantle hücreli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma olgun B hücreli bir NHL olup agresif seyirdir (Harris ve ark., 1994; Swerdlow ve ark., 2016). Medyan tanı yaşı 60-65'tir (Tiemann ve ark., 2005). Ekstranodal tutulumu sıktır, t(11,14) hastalığın gelişiminde ve ayırıcı tanı aşamasında kullanılan biyobelirteçtir. Hastaların çoğu tanı anında semptomatiktir. Tedavi hastanın

yaşına ve performans durumuna göre karar verilir. Özellikle genç hastalarda yoğunlaştırılmış kombine KT rejimleri ve eğer uygulanabiliyor ise otolog veya allojenik kök hücre nakli anlamlı progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı sağlamaktadır (Ferrer ve ark., 2007).

Semptomatik hastada ilk sıra tedavi seçenekleri R-CHOP ($\pm$ rituksimab idamesi) veya R-B gibi kombinasyon rejimleri veya klinik çalışmalardır (Ali ve ark., 2019),(Romaguera ve ark., 2005). Nüks/refrakter hastalıkta bendamustin-R, bortezomib, lenalidomide, uygulanabilir (Cheah ve ark., 2016).

2.9.2.4. Marjinal zon lenfoma

Tanı için immünohistokimya paneli CD20, CD10, CD5, siklin D1 boyalarını mutlaka içermelidir (Project ve The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, Erişim Tarihi: 06 Haziran 2022). NHL' lar arasında 3. Sıradadır (Zucca ve ark., 2013).

Üç ana alt tipe ayrılmaktadır: (Swerdlow, Swerdlow ve ark., 2016).

1- Nodal MZL (NMZL)

2- MALT tipi ektranodal MZL

3- Splenik MZL (SMZL)

MALT Tipi Gastrik MZL da Lugano evreleme sistemi kullanılır.

Lokelize HP (+) mide MALT lenfoması (Lugano evreleme sistemi Evre I-II)

Helicobacter pylori (HP) eradikasyonuna genelde iyi yanıt verirler (Ruskoné-Fourmestreaux ve ark., 2011).

Lokelize HP (-) mide MALT lenfoması (Lugano evreleme sistemi Evre I-II)

HP eradikasyonu bu hasta grubuna da uygulanmalıdır (Ruskoné-Fourmestreaux ve ark., 2011). Lokalize hastalıkta RT tercih edilen tedavi yöntemidir (Koch ve ark., 2005; Wirth ve ark., 2013; Yahalom, 2001).

Sistemik hastalığı olan mide MALT lenfoması (Lugano evreleme sistemi Evre III-IV)

Bu grup hasta kanaması, semptomu yoksa ve kitlesel (bulky) tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir, aksi halde KT ve/veya immünoterapi ile tedavi edilmelidir (Zucca ve ark., 2013).

Splenik marjinal zon lenfoma tedavisi: Hepatit C virüsü (HCV) birlikteliği sıklıkla eşlik etmektedir (Hermine ve ark., 2002). Tedavisiz izlem ile hastaların takibi önerilir. Hastalar semptomatik olması durumunda British C splenektomi önerilir (Chacón ve ark., 2002; Thieblemont ve ark., 2003; Xing ve ark., 2015). KT tedavisi alkilleyici ajanlar (klorambusil veya siklofosfamid), fludarabine veya rituksimab bazlı rejimler ile olabilir (Kalpadakis ve ark., 2007; Lefrère ve ark., 2000; Tsimberidou ve ark., 2006). Bendamustin, cerrahi olamayan hastalarda önerilir (Cheson ve ark., 2010).

Nodal marjinal zon lenfoma tedavisi: R-B kombinasyonu indolent lenfomalarda önerilir. HCV tedavisi açısından değerlendirilmedir (Dreyling ve Ladetto, 2021). Dirençli hastalığı olan genç hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) tedavisi değerlendirilebilir (Thieblemont ve Coiffier, 2006).

2.9.2.5. T hücreli lenfoma

Tanı anında ortalama yaş 55-60'tır (Abouyabis ve ark., 2008). T foliküler helper hücreden köken almaktadır. Tedavi yaklaşımı 'bekle-gör' ile tek başına steroid, sitotoksik ilaçlar ve kombine KT rejimleri arasında değişkenlik gösterir. İleri yaşlarda tek başına steroid iyi bir tedavi seçeneği olabilir (Nelson ve ark., 2008). Fakat tek başına steroid alan hastalarda remisyon süreleri genellikle kısadır ve toplam hastalar ele alındığında kombinasyon KT'lerinin, tek başına steroide göre üstün olduğu gösterilmiştir. Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), CD30 taşıyan lenfositlerden oluşan lenfomadır. Karakteristik translokasyon olan t(2;5) (p23;q35) nükleoplazmin (NPM)/anaplastik lenfoma kinaz (ALK) (NPM-ALK) füzyon proteinine ve bunun sonucunda ALK tirozin kinazın aktivasyonuna yol açarak, kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur (Nelson ve ark., 2008). Periferik T hücreli lenfoma klinikopatolojik özelliklerinden dolayı ALK-pozitif ABHL, DSÖ

sınıflamasında ALK-negatif ABHL' den ayrı olarak kabul edilmiştir. ALK-pozitif ABHL kemosensitifdir (O'Connor ve ark., 2021).

2.10. Multiple Myelom

Terminal diferansiye B lenfositlerin klonal neoplazisidir (Rajkumar, 2014). Hematolojik malignitelerin % 10' udur. Yıllık insidansı 3-4/100.000, ortalama yaş 65 (Iris Orams ve Potter, 2012). IL-6, neoplastik plazma hücre proliferasyonuna neden olur. IL-6 yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir. Monoklonal Ig sentezler. Buna M komponent denir. %60 Ig G, % 20-25 Ig A, IgM, IgD görülür. Weiss ve ark., 2009) İdrarda bence jones protein pozitifliği mevcuttur (Rajkumar ve Vincent Rajkumar, 2019).

Semptomatik (aktif) Multiple myelom tanı kriterleri (Rajkumar ve Vincent Rajkumar, 2019).

- Kemik iliği plazma hücresi $\geq$ %10 veya biyopsi ispatlı kemik / ekstremiteler plazmositom varlığı

Bunlardan herhangi biri

- CRAB (Ca $>$ 11, Hb $<$ 10, kreatin $>$ 2- GFR $<$ 40, $\geq$ 1 litik lezyon)

Kemik iliği plazma hücresi $\geq$ %60

FLC ratio (kappa/lambda) $\geq$ 100 (kappa) , $<$ 0,01 (lambda) = involved/uninvolved $\geq$ 100

MR da $>$ 1 fokal lezyon (5 mm)

(Kappa/lambda oranı 0,26-1,65 arasında ise normaldir)

Evreleme

Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir.(1,2)

International Staging System (ISS) (Fechtner ve ark., 2010).

- Stage I: beta-2mcg <3,5 mg/L ve serum albumin > 3,5 g/dL
- Stage II: Stage I veya Stage II grubuna girmeyenler
- Stage III: beta-2mcg > 5,5 mg/L

Ortalama survi: Stage I 62 ay, stage II 44 ay, stage III 29 ay

Tedavi Endikasyonları

MM' da tedavi endikasyonları; serum M-proteini artışı, idrar M-proteini artışı, anemi, Ca ve kreatinin artışı, litik kemik lezyonları olması, ekstramedüller plazmositom varlığıdır (Rajkumar ve Vincent Rajkumar, 2013).

Tedavi:

- İmmunomodulator ilaçlar; talidomid, lenalidomid, pomalidomid.
- Proteozom inhibitörleri; bortezomib, karfilzomib, 3-ixazomib.
- Monoklonal antikorlar; daratumumab, elotuzumab.
- Deksametazon.
- Alkilleyici ajanlar; melfalan, siklofosfamid, bendamustin.
- Bifosfonatlar (zoledronik asit, pamidronad, klodronat).
- Otolog KİT (Rajkumar ve Vincent Rajkumar, 2013, 2019).

2.11. Miyelodisplastik Sendrom

İnfektif hematopoez ile karakterize kemik iliğinin klonal bir grup hematolojik maligniteleridir (Arber ve ark., 2016). Kesin tanı, çevre kanı ve kemik iliğinin morfolojik değerlendirmesi ile yapılır. MDS ilişkili kesin kriterler; bir veya daha fazla kemik iliği hücre serisinde $\geq$ %10 displazi olması, blast oranının %5-%19 arasında olması, spesifik MDS ilişkili anomalilerden biri olması (del5q, del20q, +8, -7/del7q)

(Albayrak, n.d.). Tanı için ön kriterlerden en az 2 tane ve kesin kriterlerden en az 1 tane olması gerekir (Arber ve ark., 2016). Kemik iliği, hiperselülerdir (Widell ve ark., 1999). Prognoz tahmini için IPSS ve revize IPSS sistemleri kullanılır. Revize IPSS de sitogenetik, Ki blast sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, mutlak neu sayısı parametrelerine göre tedavisiz sağkalım ve AML dönüşüm riski belirlenmektedir (Della Porta ve ark., 2009).

MDS Tedavi:

- Büyüme faktörler; epoetin alfa, darbepoetin alfa ve g-csf,
- İlaç tedavisi; azasitidin, decitabin, lenalidomid,
- AML-tip KT; sitarabin ve daunorubisin, sitarabin, idarubisin, mitoksantron ve talidomid) (Albayrak, n.d.).
- Kök hücre transplantasyonudur (De Witte ve ark., 1997).

2.12. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar (KMPH)

Bu grupta; kronik myeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), myelofibrozis, esansiyel trombositoz (ET) bulunmaktadır.

2.12.1. Kronik miyeloid lösemi

KML, primitif pluripotent kök hücrenin klonal bir hastalığıdır (Hehlmann, 2016).

KML üç evredir: Kronik evre (%85), akselere (hızlanmış) evre (%10), blastik evre (%5). KML vakalarının %90'dan fazlası Ph kromozomu (9:22) translokasyonu sonucu oluşur. Bu translokasyon sonucu oluşan füzyon transkripti, BCR/ABL'dir (Kirkizlar ve Demir, 2020),(Kara ve Aksu, 2018).

KML hastalarında lökositoz, ortalama 100.000/ mm³ üzerinde (20-500 bin/mm³). Trombosit vakaların yarısında artmıştır. 100 bin/mm³ altında trombosit değerlerine rastlanması kronik fazda nadirdir. Periferik yaymada trombosit şekil bozuklukları mevcuttur. Hastaların dörtte birinde periferde megakaryosit fragmanları görülebilir.

Trombosit fonksiyon bozukluğu görülebilir (Sokal ve ark., 1984). Kemik iliği hipersellülerdir (Clift ve Anasetti, 1997; O'Brien, 1997).

KML tedavisinde başlangıçta sitotoksik tedaviler (başlıca hidroksiüre ve busulfan) kullanılmıştır. Sonraki dönemde biyolojik yanıt düzenleyici ilaçlar önerilir (Mughal ve Goldman, 2008).

2.12.2. Miyelofibroz

Primer Myelofibrozis için DSÖ Tanı Kriterleri

Majör Kriterler:

1. Retikülin ve/veya kollojen fibrosis (derece 2-3) eşlik ettiği megakaryosit proliferasyonu ve atipisi.
2. BCR-ABL pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ kriterlerinin karşılanmaması.
3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite markerlarının varlığı veya reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi yokluğu.

Minör Kriterler:

Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı

- a. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi,
- b. Palpabl splenomegali,
- c. Lökositoz ($wbc \geq 11000/\mu l$),
- d. LDH yüksekliği,
- e. Lökoeitroblastozis.

Tanı için 3 major kriterin tamamı ve en az bir minor kriter gereklidir (Barbui ve ark., 2016).

Prognoz

Hastalığın prognozunu belirlemek amacı ile çok sayıda skarlama yöntemi geliştirilmiş olup günümüzde en çok kabul edilenler IPSS dir (Cervantes ve ark., 2009). Tablo 2.6’da gösterildi.

Tablo 2.6. Uluslararası Prognostik Skarlama Sistemi (Ipss)

Yaş> 65		
Hb< 10 gr/dl		
Lökosit sayısı> 25x10 ⁹ /l		
Periferik kanda dolasan blast yuzdesi> %1		
Konstitüsyonel semptomlar		
Risk faktörü		Sağkalım
Düşük risk	0	11.3
Orta-1 risk	1	7.9
Orta -2 risk	2	4
Yüksek risk	3	2.3

(Passamonti ve ark., 2010)

Tedavi: Düşük riskli hastalara (düşük ve orta-1, kötü moleküler risk faktörleri yok) semptomlara yönelik tedavi verilmelidir. Gereksiz tedavi vererek toksisite yaratmaktan kaçınılmalıdır.

Aşağıda semptomlara yönelik tedavi önerileri verilmiştir (Martínez-Trillos ve ark., 2010).

Anemi: Yaş ve ek hastalıklara göre değişse de tedaviye genellikle 10 gr/dl'nin altında başlanması önerilmektedir. Tedavi seçenekleri; danazol, androjenler (nandrolone, fluoxymesterone, methandrostenolone ve oxymetholone gibi), talidomid±prednizon (Mesa ve ark., 2003). Lenalidomid±prednizon, eritropoetin (Cervantes ve ark., 2006).

Sitoredüktif tedavi: Birinci basamakta hidroksiüre kullanılmalıdır. Splenektomi ve RT diğer tedavi seçenekleri arasındadır (Martínez-Trillos ve ark., 2010).

2.12.3. Esansiyel trombositemi

Kronik miyeloproliferatif bir neoplazidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen ET tanı kriterleri

Tanı için 4 major kriter olması veya 3 major kriter ile minor kriterin birlikteliği gerekir (Barbui ve ark., 2016).

Major Kriterler:

1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450.000/\mu\text{L}$ olması.
2. Büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritopoezde artış yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minor artış (derece 1) olabilir.
3. PV, primer miyelofibroz, BCR-ABL pozitif kronik miyelositik lösemi, miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması.
4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı.

Minor Kriter:

1. Klonal bir marker varlığı (örn. anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmaması.

Tedavi: ET hastalarında risk değerlendirilmesi (PV ile aynı) ve tedavi önerileri (Barbui ve ark., 2011). Tablo 2.7 'de gösterildi

Tablo 2.7. ET hastalarında tedavi önerileri

Risk kategorisi Yaş <60 veya tromboz öyküsü		
Düşük	Yok	Düşük doz aspirin veya gözlem
Yüksek	Var	Sitoredüktif tedavi Düşük doz aspirin

Sitoredüktif tedavide birinci tercih hidroksiüre' dir. 2. basamak tedavi anagrelid veya interferon alfa tercih edilebilir (Barbui ve ark., 2011).

2.13. İmmün trombositopeni

İdiopatik trombositopenik purpura, erişkinlerde ilk basamakta kullanılan steroid tedavisine yanıt alınamazsa, ikinci basamakta splenektomi önerilir. Splenektomi sonrası bulguların devam ettiği refrakter veya splenektomi yapılması mümkün olmayan olgularda son yıllarda yeni ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir (Rodeghiero ve ark., 2009).

Tedavi

Yeni Tanı:

Aktif kanama varsa trombosit süspansiyonu transfüzyonu, İntravenöz immünglobulin (İVİG), yüksek doz metilprednizolon.

Trombosit sayısı: $>50.000/\text{mm}^3$ ise tedavisiz takip edilir.

$30-50.000/\text{mm}^3$ ise Prednizon veya tedavisiz takip edilir.

$<30.000/\text{mm}^3$ ise Prednizon, Anti-D uygulanır.

Kronik ITP:

Trombosit sayısı:

$30-50.000/\text{mm}^3$ ise prednizon veya tedavisiz takip edilir.

$<30.000/\text{mm}^3$ ve aktif kanama var ise İVİG, metilprednizolon, splenektomi planlanır.

$<30.000/\text{mm}^3$ ve aktif kanama yok ise prednizon, danazol, dapson, anti-D, IVIG uygulanır.

Eğer bu tedavilere cevap vermezse splenektomi planlanır.

Splenektomi sonrası kronik refrakter ITP:

Trombosit sayısı $>30.000/\text{mm}^3$ ise tedavisiz takip edilir.

Trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ ise tedavisiz ya da medikal tedavi tercih edilir. Bunlar, prednizon, azatioprin, siklofosfamid, siklosporin, danazol, vinkristin, anti cd20, ivig, anti cd154 tür (Neunert ve ark., 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (karar no: E-71522473-050.01.04-113326-66 sayılı tarih: 04.03.2022) bu çalışma retrospektif olarak Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji servisinde ve yoğun bakımında yapıldı. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmadı.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya 239 hasta alınmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Hastanın 18 yaş ve üstü olması,
- 2) Hematoloji Servisinde ve Yoğun Bakımında takip edilmiş olması,
- 3) Hastanın kültür antibiyogramında üreme olması,
- 4) Tanısı kesin olanlar.

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Hastanın 18 yaş altı olması,
- 2) Hematoloji Serviste takip edilmemiş hastalar,
- 3) Kültür antibiyogramında üreme olmaması,
- 4) Tanısı kesinleşmemiş hastalar.

3.2. Rutin Analizler

Kültür antibiyogram, wbc, neu, plt, Hb, mcv, crp, pct değerlerine bilgisayar otomasyon sisteminden ulaşıldı.

3.3. Çalışma Prosedürü

Bu çalışma; Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü'ne Ocak 2015 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran hematolojik tanısı olan hastaların geriye dönük (retrospektif) kayıtlarına dayalı bir araştırmadır. Bu çalışma ile hastanemizde görülen hematolojik malignite tanısı olan ve kültür antibiyogramlarında üreme olan hastaların yaşam sürelerinin ve hayatta kalma durumlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Hematoloji bölümüne Ocak 2015 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan serviste yatanlar ve kültür antibiyogramlarında üreme olan hastalar seçildi. Bilgisayar otomasyon sisteminde muayene, anamnez bilgileri yetersiz olan hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, tanısı kesinleşmemiş olan hastalar, çalışmaya alınmadı. Hastalara ait cinsiyet, yaş, tanı, tanı alt tipi, kronik hastalık, hastanede yatış süresi, kültür antibiyogramları, ateşin yatışının kaçınıcı gününde yükseldiği, yaşam süresi, hmg, crp, pct, g-csf kullanımı, hayatta kalma durumu bilgileri hastane otomasyon sistemi kullanılarak geriye dönük incelendi. Hastalarla görüşme, konuşma, anket ve gözlem gibi bir temas olmadı. İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences Version (SPSS) 20.0 programı kullanılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca ve çeyreklikler, kategorik değişkenler içinse sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. İkişer gruplu (2x2) kategorik değişkenlerin ilişkisini incelemek amacıyla Ki-kare testleri kullanıldı. En küçük beklenen değer >25 ise Pearson ki-kare testi, ≤ 25 ve ≥ 5 ise Yates düzeltmeli Ki-kare testi, < 5 ise Fisher testi kullanıldı. İki den fazla gruplu kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasına Pearson Ki-kare testi kullanıldı. İki gruba ait sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk var ise T testi yok ise Mann -whitney u testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin yaşam sürelerine etkisini incelemek için Cox regresyon analizi yapıldı. Analize hipotez testlerinde $p < 0,25$ olan değişkenler dahil edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Analizler için Analizler için SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hematolojik tanılı toplam 239 olgunun 113'ü (%47,3) kadın, 126'sı (%52,7) erkek olup kadın/erkek oranı yaklaşık 0,9 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı $68,13 \pm 13,60$, medyan yaşı 70'ti. Olguların arasında ölüm oranı %35,5 olup 85 hasta mortal seyretti. Erkeklerin %38,1'i, kadınların %32,7'si mortal seyretti. Cinsiyetin mortaliteye etkisinde anlamlı fark saptanmadı (p: 0,38). Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Oran (%)
Kadın	113	47,3
Erkek	126	52,7
Toplam	239	100

Hematolojik tanılı olguların 88'i (%36,8) lenfomalar, 50'sini (%20,9) lösemiler, 41'ini (%17,2) multiple myelom, 18'ini (%7,5) MDS oluşturmaktaydı. Tanıların mortaliteye etkisi incelendiğinde p değeri 0,24 olup anlamlı fark bulunmadı. Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. Hastaların tanılarına göre gruplandırılması ve yüzdeleri

Tanı n (%)	Lenfomalar	88 (36,8)
	Lösemiler	50 (20,9)
	Multiple myelom	41 (17,2)
	Myelodisplastik sendrom	18 (7,5)
	Diğer	42 (17,6)
Toplam n (%)		239 (100)

Hastaların tanılarına

göre dağılımları Tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3. Tüm hastaların tanılarına göre dağılımları

1) Lösemiler	Sayı (n)	Oran (%)
Akut Lenfoblastik Lösemi	3	1,3
Akut Myeloid Lösemi	33	13,8
Kronik Lenfositik Lösemi	12	5
Saçlı Hücreli Lösemi	2	0,8
Lösemili Hasta Sayısı	50	20,9
2) Lenfomalar	Sayı (n)	Oran (%)
Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma		
B Hücreli Lenfoma	1	0,4
Burkitt Lenfoma	2	0,8
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	1	0,4
Foliküler Lenfoma	52	21,8
Hodgkin Lenfoma	4	1,7
Lenfoma	2	0,8
Lenfoplazmositik Lenfoma	1	0,4
Maltoma	1	0,4
Mantle Cell Lenfoma	1	0,4
Marjinal Zon Lenfoma	9	3,8
Plazmositik Lenfoma	7	2,9
T Hücreli Lenfoma	1	0,4
	6	2,5
Lenfomalı Hasta Sayısı	88	36,8
3) Diğer	Sayı (n)	Oran (%)

Tablo 4.3. Tüm hastaların tanılarına göre dağılımları (**devam**)

Akut Lökoz	1	0,4
Aplastik Anemi	1	0,4
Castleman Sendromu	1	0,4
Disfibrinojenemi	1	0,4
Otoimmün Hemolitik Anemi	4	1,7
İmmün Trombositopenik Purpura	15	6,3
Kronik Myeloid Lösemi	3	1,3
Kronik Miyelomonositer Lösemi	6	2,5
Miyelofibroz	3	1,3
Soğuk Aglütinasyon	1	0,4
Esansiyel Trombositoz	2	0,8
Trombotik Trombositopenik Purpura	3	1,3
Waldenström Makroglobulinemisi	1	0,4
Diğer Grup Hasta Sayısı	47	17,6
4) Myelodisplastik Sendrom	18	7,5
5) Multiple Myelom	41	17,2
Tüm Hastalar Toplam	239	100

Hastaların tümü kültür üremesi olan hastalar olup kültürlerin 90'ı (%37,7) idrar kültürü, 67'si (%28) kan kültürü, 52'si (%21,8) kateter kan kültürü, 15'i (%6,3) balgam kültürü, dokuzu (%3,6) yara kültürü, üçü (%1,3) TAK, biri (%0,4) gaita kültürü, biri (%0,4) BAL, biri (%0,4) konjonktiva kültürüdür. Kültürlerin 80 (%33,5) tanesinde gram (+), 152 (%63,6) tanesinde gram (-), altı (%2,5) tanesinde *candida*, bir (%0,4) tanesinde *mycobacterium* üremesi olmuştur. Tablo 4.4 ve 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.4. Kùltür antibiyogramların dağılımı

Kùltür	Sayı (n)	Oran (%)
İdrar	90	37,7
Kan	67	28
Kateter Kanı	52	21,8
Balgam	15	6,3
Yara	9	3,6
Bal	1	0,4
Tak	3	1,3
Gaita	1	0,4
Konjonktiva	1	0,4
Toplam	239	100

Tablo 4.5. Kùltürde üreyen mikroorganizmaların sınıflandırılması

Kùltürde Üreyen Mikroorganizmaların	<i>Gram (+)</i>	80 (33,5)
Sınıflandırılması n (%)	<i>Gram (-)</i>	152 (63,6)
	<i>Candida</i>	6 (2,5)
	<i>Mycobacterium</i>	1 (0,4)
Toplam n (%)		239 (100)

Gram (+) üreme sayısı 80 (%33,5), gram (-) 152 (%63,6), candida altı (%2,5), mycobacterium bir (%0,4) dir. Tablo 4.6’da gösterildi. Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmaların mortalite üzerindeki etkisi incelendiğinde p değeri 0,06 olup anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4.7’de gösterildi.



Tablo 4.6. Kültürde üreyen mikroorganizmalardan ilk dördünün oranları

Kültürde Üreyen Mikroorganizmalar n (%)	<i>E. coli</i>	76 (31,8)
	<i>Stafilokoklar</i>	56 (23,4)
	<i>K. pneumoniae</i>	23 (9,6)
	<i>P. aeruginosa</i>	23 (9,6)

Tablo 4.7. Kültürde üreyen tüm mikroorganizmaların dağılımı

Bakteri	Sayı (n)	Oran (%)	İdrar	Yara	Kan	Kateter Kan	Balgam	Bal*	Tak	Gaita	Konjonktiva
GRAM (+)											
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	5,4	1 (%7,6)	1 (%7,6)	6 (%46)	5 (%38,4)					
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	,8			2 (%100)						
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	3,8			5 (%55,5)	4 (44,4)					
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	18	7,5	1 (%5,5)	1 (%5,5)	6 (%33,3)	8 (%44,4)	1 (%5,5)		1 (%5,5)		
<i>Staphylococcus hominis</i>	14	5,9		1 (7,1)	8 (%57,1)	5 (%35,5)					
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	3	1,3	1 (%33,3)		2 (%66,6)						

Tablo 4.7. K lt rde  reyen t m mikroorganizmaların dağılımı (devam)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,4			1				(%100)
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	3,4	7 (%87,5)		1				(%12,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	10	4,2	3 (%30)	3 (%130)	2 (%20)	1 (%10)		1 (%10)	
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	,4		1 (%0,4)					
<i>Gemella morbillorum</i>	1	,4		1 (%0,4)					
GRAM(-)									
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	,4	1 (%100)						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	3,3	2 (%25)	1 (12,5)	3 (%37,5)	2 (%25)			
<i>Citrobacter koseri</i>	1	,4						1 (%0,4)	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	,4		1 (%0,4)					
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	2,5	1 (%16,6)	3 (%50)	1 (%16,6)	1 (%16,6)			

Tablo .4.7 K lt rde  reyen t m mikroorganizmaların dağılımı (**devam**)

<i>Escherichia coli</i>	76	31,8	46 (%60,5)	1 (%1,31)	15 (%19,7)	11 (%14,4)	2 (%2,62)	1 (%1,31)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	9,6	17 (%73,9)	1 (%4,3)	3 (%13)	1 (%4,3)	1 (%4,3)	
<i>Moraxella group</i>	2	,8			1 (%50)		1 (%50)	
<i>Morganella morganii</i>	1	,4	1 (%0,4)					
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,6	3 (%75)			1 (%25)		
<i>Proteus vulgaris</i>	1	,4					1 (%100)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	9,6	3 (%13)	3 (%13)	6 (%26)	8 (%34,7)	3 (%13)	
<i>Pseudomonas putida</i>	2	,8	2 (%100)					
<i>Salmonella enterica</i>	1	,4						1 (%100)
<i>Serratia marcescens</i>	1	,4					1 (%100)	

Tablo 4.7. K lt rde  reyen t m mikroorganizmaların dağılımı (**devam**)

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	,4			1 (%100)
MYCOBACTERIUM					
<i>Mycobacterium tuberculosis**</i>	1	,4			1 (%100)
FUNGUS					
<i>Candida albicans</i>	4	1,7	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)
<i>Candida parapsilosis</i>	2	,8		2 (%100)	
Total	239	100,0			

* Bronkoalveoler lavaj

** *M.tuberculosis* KLL tanılı, fludarabin tedavisi alan erkek hastanın BAL kültüründe üremiştir.

Tüberküloz ilaçlarının tamamına duyarlı bulunmuştur.

Hastaların servise yatış nedenleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Servise yatan hastaların yatış nedenleri

Yatış Nedeni n (%)	KT	62 (25,9)
	Ateş	26 (10,9)
	Tedavi Planlaması	22 (9,2)
	Enfeksiyon Odağı (diyare, üriner sistem enfeksiyonu, cilt enfeksiyonu, enfektif endokardit, pnömoni)	17 (7,2)
	Replasman	14 (5,9)
	Febril Nötropeni	11 (4,6)
	Destek Tedavi	10 (4,2)
	Nörolojik Bulgular	10 (4,2)
	Akut Lökoz	9 (3,8)
	Trombositopeni	9 (3,8)
	Solunum Yetmezliği	7 (2,9)
	Kanama	6 (2,5)
	Akut Böbrek Hasarı	4 (1,7)
	Elektrolit Bozukluğu	4 (1,7)
	Anemi	3 (1,3)
	Otoimmün Hemolitik Anemi	3 (1,3)
	Diğer	22 (9,2)

Değişkenlerin mortalite üzerindeki etkisi incelendiğinde pct de anlamlı fark saptandı. Tablo 4.9'da gösterildi

Tablo 4.9. Değişkenlerin mortalite üzerindeki etkisi

Değişkenler		Yaşama Durumu		P**
		Yaşıyor n (%)	Mortal n (%)	
Pct	Yüksek	59 (%49,6)	60 (%50,4)	<0,001
	Normal	62 (%79,5)	16 (%20,5)	
Komorbidite	Yok	64 (%68,1)	30 (%31,9)	0,34
	Var	90 (%62,1)	55 (%37,9)	
G-csf	Yok	50 (%61)	32 (%39)	0,41
	Var	104 (%66,2)	53 (%33,8)	
Gram Boyama*	Pozitif	50 (62,5)	30 (%37,5)	0,06
	Negatif	102 (%67)	50 (%32,9)	
Tanı	Lenfomalar	58 (%65,9)	30 (%34,1)	0,24
	Lösemiler	26 (%52)	24 (%48)	
	Multiple Myelom	28 (%68,3)	13 (%31,7)	
	Myelodisplastik Sendrom	11 (%61,1)	7 (%38,9)	
	Diğer	31 (%73,8)	11 (%26,2)	
Cinsiyet	Kadın	76 (%67,3)	37 (%32,7)	0,38
	Erkek	78 (%61,9)	48 (%38,1)	

**Mycobacterium* üreyen bir hasta ve *Candida* üreyen altı hasta gruplara dahil edilemediğinden ve analiz yapılmasına engel olduğundan analiz dışı bırakılmıştır.

** Pearson Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

Beş grubun yatış süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. İkili grup karşılaştırmalarında en küçük p değeri<0,001 (Mm ile Lenfomalar grupları arasında) çıktı. Lenfomalarda yatış süresi anlamlı yüksek saptandı. Tablo 4.10 ve 4.11’de gösterildi.

Tablo 4.10. Tanıların yatış süresine etkisi

Tanı	Yatış Süresi n±std.Deviation	p*
Lenfomalar	43±33,73	p<0,001
Lösemiler	33,14±26,65	
Multiple myelom	22,95±14,16	
Myelodisplastik sendrom	35,83±38,44	
Diğer	24,98±21,11	

*Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Tablo 4.11. Tanıların yatış süresine etkisi (ikili karşılaştırma)

Tanı	Tanı	p*
Lenfomalar	Multiple myelom	<0,001
Diğer	Lenfomalar	0,002

*Post hoc Tamhane’s T2 testi kullanılmıştır.

Hastaların laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkileri incelendiğinde plt, pct, crp değerlerinin mortaliteye etkilerinde anlamlı fark saptandı. Plt düşüklüğü, crp ve pct yüksekliği mortaliteyi artırdığı görüldü. Ancak tam kan sayımının diğer parametrelerinde fark saptanmadı. Tablo 4.12’de gösterildi.

Tablo 4.12. Laboratuvar parametrelerin mortalite üzerindeki etkisi

Laboratuvar Parametreleri	Yaşıyor Ort±ss Medyan [Q1-Q3]	Mortal Ort±ss Medyan [Q1-Q3]	P*
Wbc (K/uL)	7,81±11,73 4,80 [1,87-9,8]	12,72±32,37 4,00 [1,01-11,15]	0,414
Hb (g/dl)	9,34±1,64 9,30 [8,30-10,45]	8,90±1,66 8,90 [8,15-9,50]	0,054
Mcv (fL)	86,00±6,82 86,00 [82,00-90,00]	87,03±5,47 86,90 [83,00-91,00]	0,486
Plt (K/uL)	124,00±123,79 81,00 [38,00-182,00]	77,34±140,81 40,00 [18,25-81,35]	<0,001
Neu (K/uL)	4,54±5,44 3,10 [0,50-6,50]	4,57±6,00 2,22 [0,27-6,85]	0,291
Eos (K/uL)	0,05±0,08 0,05 [0,00-0,05]	0,05±0,16 0,01 [0,00-0,03]	0,061
Lym (K/uL)	2,78±14,95 0,70 [0,36-1,30]	2,52±6,91 0,46 [0,11-1,62]	0,074
Crp (mg/L)	103,65±93,54 87,00 [31,00-148,50]	147,16±104,79 130,00 [58,25-217,75]	0,002
Pct (µg/L)	4,52±12,11 0,41 [0,16-2,65]	14,84±36,97 2,00 [0,50-11,05]	<0,001
Yaş (yıl)	66,88±14,60 70,00 [59,00-77,00]	70,40±11,26 72,00 [65,00-79,00]	0,104
Yatış süresi (gün)	32,44±28,53 23,00 [13,00-43,25]	36,72 ±30,07 29,00 [13,00-52,50]	0,185

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Lenfoma tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde plt, lym, crp, pct değerlerinde anlamlı fark saptandı. Lenfopeni, trombositopeni, crp ve pct yüksekliği mortaliteyi artırdığı görüldü. Tablo 4.13'te gösterildi.

Tablo 4.13. Lenfoma tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi

Laboratuvar Parametreleri	Yaşıyor Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	Mortal Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	P*
Wbc (K/uL)	5,34±4,08 4,60 [1,88-7,70]	5,01±5,43 3,70 [0,15-7,85]	0,247
Hb (g/dl)	9,52±1,28 9,70 [8,57-10,50]	9,33±1,30 9,10 [8,47-9,80]	0,383
Mcv (fL)	83,12±7,03 83,35 [78,75-88,07]	85,95±6,19 85,00 [82,00-89,92]	0,079
Plt (K/uL)	163,86±144,08 128,50 [56,20-254,75]	81,93±96,84 48,50 [33,17-96,75]	<0,001
Neu (K/uL)	4,21±3,67 3,19 [1,35-6,42]	3,87±4,99 2,22 [0,02-5,24]	0,157
Eos (K/uL)	0,04±0,08 0,01 [0,00-0,04]	0,01±0,02 0,01 [0,00-0,02]	0,146
Lym (K/uL)	3,81±23,70 0,49 [0,22-0,89]	0,77±2,03 0,28 [0,05-0,64]	0,012
Crp (mg/L)	114,77±100,99 101,50 [33,00-149,00]	154,13±96,40 140,00 [87,25-238,00]	0,051
Pct (µg/L)	4,01±11,58 0,33 [0,17-2,71]	10,56±15,94 2,97 [0,57-12,52]	<0,001
Yaş (yıl)	65,84±15,43 68,00 [57,75-77,00]	68,27±13,73 70,00 [62,00-79,00]	0,509
Yatış süresi (gün)	42,98±35,60 30,00 [14,00-54,00]	44,40±30,34 42,00 [17,75-59,50]	0,441

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

MM tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde plt, lym, pct değerlerinde anlamlı fark saptandı. Tablo 4.14'te gösterildi

Tablo 4.14. Multiple Myelom tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi

Laboratuvar Parametreleri	Yaşiyor Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	Mortal Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	P*
Wbc (K/uL)	5,18±3,57 4,15 [3,32-7,55]	5,85±6,16 16,00 [0,81-9,85]	0,668
Hb (g/dl)	9,41±1,20 9,50 [8,55-10,30]	8,73±1,22 8,80 [8,30-8,45]	0,102
Mcv (fL)	88,81±5,50 87,50 [85,25-92,57]	90,43±5,37 90,00 [86,50-94,50]	0,311
Plt (K/uL)	136,67±113,74 96,50 [53,00-184,50]	68,17±102,01 40,00 [17,45-76,00]	0,004
Neu (K/uL)	3,82±3,21 2,80 [2,05-5,25]	3,74±4,03 3,15 [0,73-4,32]	0,694
Eos (K/uL)	0,01±0,08 0,02 [0,00-0,07]	0,02±0,03 0,01 [0,00-0,05]	0,202
Lym (K/uL)	0,80±0,58 0,74 [0,32-1,10]	1,35±1,76 0,66 [0,05-2,36]	0,873
Crp (mg/L)	64,21±59,89 47,00 [13,00-95,00]	129,34±123,40 83,50 [26,00-220,50]	0,107
Pct (µg/L)	4,94±14,91 0,35 [0,10-0,66]	31,12±49,99 8,28 [0,71-41,25]	0,004
Yaş (yıl)	65,50±10,52 65,50 [56,25-74,00]	72,31±7,83 73,00 [67,00-79,00]	0,044
Yatış süresi (gün)	23,64±13,87 20,00 [11,50-35,50]	21,46±15,22 16,00 [10,50-28,50]	0,497

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı. p değeri 0.05 altında anlamlıdır.

Lösemi tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde mcv, plt, pct değerlerinde anlamlı fark saptandı. Düşük Mcv, mortalite ile ilişkili saptandı. Tablo 4.15'te gösterildi.

Tablo 4.15. Lösemi tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi

Laboratuvar Parametreleri	Yaşıyor Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	Mortal Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	P*
Wbc (K/uL)	8,34±13,16 2,45 [0,81-12,30]	28,42±57,62 4,00 [1,45-21,47]	0,225
Hb (g/dl)	8,85±1,30 8,75 [7,70-10,05]	8,41±2,06 8,65 [7,55-9,24]	0,366
Mcv (fL)	90,68±6,74 90,50 [85,90-93,25]	86,75±4,94 85,95 [82,25-91,30]	0,017
Plt (K/uL)	65,20±59,89 38,00 [25,00-99,50]	47,70±39,05 39,00 [18,02-61,67]	<0,001
Neu (K/uL)	1,49±2,57 0,33 [0,04-1,83]	5,17±7,89 1,52 [0,18-8,30]	0,061
Eos (K/uL)	0,03±0,04 0,02 [0,00-0,06]	0,12±0,27 0,01 [0,00-0,10]	0,881
Lym (K/uL)	3,72±6,23 0,77 [0,31-4,20]	5,47±12,03 0,62 [0,27-5,35]	0,815
Crp (mg/L)	123,34±105,08 109,00 [39,00-181,00]	143,30±105,90 134,00 [54,00-200,00]	0,511
Pct (µg/L)	4,19±14,53 0,36 [0,16-1,08]	7,24±16,94 1,45 [0,50-5,97]	0,013
Yaş (yıl)	65,65±11,65 71,50 [59,75-77,00]	71,08±10,74 74,00 [65,00-78,75]	0,448
Yatış süresi (gün)	34,58±29,56 27,00 [8,75-52,75]	31,58±23,64 26,50 [11,00-44,50]	0,946

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik
wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı. p değeri 0.05 altında anlamlıdır.

MDS tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde plt değerinde anlamlı fark saptandı. Tablo 4.16’da gösterildi.

Tablo 4.16. MDS tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi

Laboratuvar Parametreleri	Yaşıyor Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	Mortal Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	P*
Wbc (K/uL)	5,08±5,27 3,00 [0,81-9,12]	3,73±3,72 3,1 [0,90-4,60]	0,740
Hb (g/dl)	8,79±1,99 9,10 [7,27-9,90]	8,06±1,52 8,20 [6,80-9,10]	0,536
Mcv (fL)	87,92±5,36 87,00 [84,30-93,25]	85,42±4,03 85,00 [81,00-89,00]	0,270
Plt (K/uL)	163,32±180,30 99,50 [34,20-242,00]	21,45±30,82 8,00 [6,40-19,00]	0,033
Neu (K/uL)	4,11±4,83 2,34 [0,20-8,02]	2,64±3,80 0,70 [0,42-3,80]	0,740
Eos (K/uL)	0,04±0,08 0,01 [0,01-0,03]	0,32±3,80 0,01 [0,00-0,07]	0,887
Lym (K/uL)	0,48±0,21 0,41 [0,39-0,55]	0,70±0,88 0,40 [0,27-0,60]	0,601
Crp (mg/L)	121,44±99,02 78,00 [62,50-166,50]	155,10±138,56 101,50 [39,20-325,00]	1,000
Pct (µg/L)	5,36±11,31 0,80 [0,24-4,73]	4,79±4,83 3,40 [0,43-9,85]	0,524
Yaş (yıl)	79,18±7,33 80,00 [72,00-88,00]	69,43±12,74 71,00 [53,00-81,00]	0,104
Yatış süresi (gün)	23,91±18,97 20,00 [8,00-37,00]	54,57±53,80 34,00 [12,00-78,00]	0,246

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı. p değeri 0.05 altında anlamlıdır.

Alınan kemoterapiye göre hastaların gruplandırılması Tablo 4.17’de gösterildi. Lenfoma, lösemi, MM, MDS tanılı hastalar tedavilerine göre gruplandırıldı. Tablo 4.18’de gösterildi.

Tablo 4.17. Alınan kemoterapiye göre hastaların gruplandırılması

LÖSEMİLER	LENFOMALAR	MM	MDS	DİĞER
1.SIRA	1.SIRA	İNDÜKSİYON-REMİSYON	KT	KT
VİDAZA	R CHOP	VRD	ALANLAR	ALANLAR
3+7	R CVP	VRD	VİDAZA	VİDAZA
KLADRİBİN	CHOEP	VTD	DESİTABİN	DESİTABİN
RBENDA	R-HYPER CVAD	VDPACE	HİDROKSİÜ	TALİDOMİD
FCR	CHOP	VCD	RE	DANASİN
HYPERCVAD	MACOP B	VD		HİDROKSİÜ
KLORAMBUS	R BENDA	VRD	KT YOK	RE
İL	REPOCH	KRD	IVIG	FLAG-İDA
FLAG-İDA	MTX	VELCADE(BORT		R CHOP
HİDROKSİÜR	ABVD	EZOMİB)		RTX
E				R CVP
2.SIRA	2.SIRA	İDAME		SİKLOSPORİ
RPC	RICE	LENALİDOMİD		N
DESİTABİN	R GDP			
İBRUTİNİB	İBRUTİNİB	OKİT		KT YOK
	R DHAP			IVIG
	POLATUZUMA	KT YOK		PREDNOL
KT YOK	B			ELTROMBO
				PAG
OTOLOG KİT	KT YOK			KRİYOSPİTA
				T
	OTOLOG KİT			

Tablo 4.18. KT‘ ye göre gruplanan hastaların dağılımı

TEDAVİ GRUPLARI	SAYI (n)	YÜZDE (%)
LÖSEMİ 1.SIRA	32	13,4
LÖSEMİ 2.SIRA	8	3,3
LÖSEMİ KT YOK	9	3,8
LÖSEMİ OTOLOG KİT	1	0,4
LENFOMA 1.SIRA	64	26,8
LENFOMA 2.SIRA	15	6,3
LENFOMA KT YOK	7	2,9
LENFOMA OTOLOG KİT	2	0,8
MM İNDÜKSİYON-REMİSYON	29	12,1
MM İDAME	1	0,4
MM OKİT	4	1,7
MM KT YOK	7	2,9
MDS KT ALANLAR	8	3,3
MDS KT YOK	10	4,2
DİĞER	42	17,6
TOTAL	239	100

MDS: Myelodisplastik sendrom, MM: Multiple myelom

Lösemilerde 1. sıra ve 2. sıra kt alanların hemogram, crp, pct parametreleri karşılaştırıldı. Ancak tüm p değerlerin 0,05'in üstünde saptandı yani anlamlı fark saptanmadı. Ölüm oranları karşılaştırıldı, p değeri 1 olarak saptandı. Yine anlamlı fark saptanmadı. Tablo 19 ve 20'de gösterildi.

Tablo 4.19. Lösemilerde 1. sıra kt alanlar ile 2. sıra kt alanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	LÖSEMİ 1.SIRA Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	LÖSEMİ 2.SIRA Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	P*
Wbc (K/uL)	14,85±44,35 2,32 [0,64-7,35]	13,42±23,16 4,20 [0,94-15,15]	0,561
Hb (g/dl)	8,90±1,69 8,90 [7,92-10,00]	8,64±1,57 8,45 [7,10-10,28]	0,630
Mcv (fL)	88,88±6,89 87,50 [84,25-93,00]	87,87±4,49 89,00 [85,15-91,85]	0,934
Plt (K/uL)	39,34±29,80 34,35 [16,35-50,75]	69,5±56,61 56,20 [22,02-102,75]	0,153
Neu (K/uL)	2,53±6,14 0,34 [0,03-1,74]	3,10±3,80 2,60 [0,09-4,12]	0,259
Eos (K/uL)	0,080±0,22 0,013 [0,004-0,052]	0,020±0,032 0,006 [0,002-0,030]	0,350
Lym (K/uL)	2,81±5,41 0,53 [0,24-1,65]	2,95±3,14 0,98 [0,45-6,62]	0,458
Crp (mg/L)	118,4±102,9 94,5 [28,7-171,5]	164,0±90,3 168,0 [105,7-220,7]	0,220
Pct (µg/L)	4,76±14,95 0,81 [0,18-2,08]	18,4±27,9 0,50 [0,36-45,50]	0,561
Yaş (yıl)	69,03±12,3 73,00 [56,75-78,50]	76,00±5,31 76 [71,50-78,75]	0,209
Yatış süresi (gün)	40,28±29,55 35,50 [14,25-60,25]	24,50±11,67 24,50 [13,75-34,25]	0,235

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı. p değeri 0.05 altında anlamlıdır.

Tablo 4.20. Lösemilerde 1.sıra kt alanlar ile 2.sıra kt alanların mortalite oranlarının karşılaştırılması

Yaşam Durumu	LÖSEMİ 1.SIRA n (%)	LÖSEMİ 2.SIRA n (%)	P*
Mortal	17 (%53,1)	4 (%50)	1,000
Yaşıyor	15 (%46,9)	4 (%50)	
TOPLAM	32 (%100)	8 (%100)	

*Fisher exact testi kullanıldı.

Lenfomalarda 1. sıra ve 2. sıra kt alan hastaların hemogram parametreleri ve crp, pct karşılaştırıldı. 2. sıra kt alanlarda hb ve plt daha düşüktü. Tablo 4.21’de gösterildi.

Tablo 4.21. Lenfomalarda 1.sıra kt alanlar ile 2.sıra kt alanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	LENFOMA 1.SIRA Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	LENFOMA 2.SIRA Ort±SS Medyan [Q1-Q3]	P*
Wbc (K/uL)	5,53±4,82 4,65 [1,42-8,67]	4,70±3,88 4,50 [1,90-5,40]	0,717
Hb (g/dl)	9,68±1,28 9,65 [8,80-10,50]	8,79±0,97 8,60 [8,37-9,50]	0,011
Mcv (fL)	83,37±6,92 84,00 [79,00-88,22]	86,02±6,58 85,00 [82,00-90,00]	0,230
Plt (K/uL)	153,97±146,71 105,00 [54,35-214,75]	78,04±72,51 47,00 [34,00-141,00]	0,035
Neu (K/uL)	4,29±4,29 3,05 [0,43-6,27]	3,98±4,05 3,20 [1,02-5,90]	0,916
Eos (K/uL)	0,03±0,07 0,01 [0,00-0,03]	0,03±0,06 0,01 [0,00-0,03]	0,950

Tablo .4.21 Lenfomalarda 1.sıra kt alanlar ile 2.sıra kt alanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (**devam**)

Lym (K/uL)	0,76±1,41 0,41 [0,15-0,89]	0,52±0,61 0,36 [0,19-0,63]	0,561
Crp (mg/L)	117,17±96,13 106,00 [36,00-157,50]	159,80±114,77 138,00[60,00-285,00]	0,220
Pct (µg/L)	7,40±15,44 0,64 [0,19-4,50]	3,62±7,89 0,69 [0,21-3,25]	0,946
Yaş (yıl)	65,41±15,36 67,50 [58,25-77,00]	67,27±11,90 [68,00-75,00]	0,755
Yatış süresi (gün)	46,08±35,26 39,50 [17,25-61,75]	40,33±31,47 36,00 [17,00-51,00]	0,595

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı. p değeri 0.05 altında anlamlıdır.

Lenfoma tanılı hastalardan 1. sıra tedavi alanlarla 2. sıra kt alanlar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı. Fisher p değeri 0.538 saptandı. Tablo 4.22’de gösterildi.

Tablo 4.22. Lenfomalarda 1. sıra kt alanlar ile 2. sıra kt alanların mortalite oranlarının karşılaştırılması

Yaşam durumu	LENFOMA 1.SIRA	LENFOMA 2.SIRA	P*
Mortal	19 (%53,1)	6 (%40)	0,538
Yaşıyor	43 (66,1)	9 (%60)	
TOPLAM	65 (%100)	15 (%100)	

*Fisher exact testi kullanılmıştır.

MDS tanısı olan hastaların kt alanlar ve almayanların hemogram parametreleri ve crp, pct değerleri yöntemle karşılaştırıldı. Hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4.23'te gösterildi.

MDS tanılı hastaların kt alanlar ve almayanlar mortalite açısından karşılaştırıldı. p değeri 0.63 olarak saptandı, anlamlı fark görülmedi. Tablo 4.24'te gösterildi.

Tablo 4.23. MDS tanılı hastalarda kt alanlar ile kt almayanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	MDS KT ALANLAR	MDS KT YOK	P*
	Ort±SS	Ort±SS	
	Medyan [Q1-Q3]	Medyan [Q1-Q3]	
Wbc (K/uL)	3,55±4,03 1,30 [0,74-7,03]	5,39±5,15 4,30 [1,30-8,95]	0,236
Hb (g/dl)	8,83±2,14 9,24 [6,82-10,17]	8,18±1,50 8,60 [6,90-9,15]	0,423
Mcv (fL)	86,62±3,73 86,00 [85,00-88,50]	87,13±5,94 87,00 [81,60-92,50]	1,000
Plt (K/uL)	122,60±190,52 53,00 [7,47-168,12]	89,13±123,64 43,00 [7,60-134,50]	0,963
Neu (K/uL)	2,49±4,02 0,43 [0,27-5,24]	4,41±4,70 3,8 [0,60-8,15]	0,167
Eos (K/uL)	0,03±0,04 0,011 [0,00-0,06]	0,04±0,08 0,01 [0,01-0,04]	0,573
Lym (K/uL)	0,67±0,82 0,40 [0,33-0,48]	0,49±0,24 0,40 [0,33-0,65]	0,815
Crp (mg/L)	161,57±115,63 113,00 [78,00-321,00]	111,57±112,73 62,50 [44,20-186,25]	0,121
Pct (µg/L)	7,37±12,71 2,15 [0,68-12,52]	3,23±4,60 0,70 [0,12-8,80]	0,366
Yaş (yıl)	73,38±9,89 73,00 [70,25-81,00]	77,00±11,42 [71,5-88,00]	0,408
Yatış süresi (gün)	36,25±26,11 35,50 [12,25-60,25]	35,50±47,39 21,00 [7,50-38,25]	0,408

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpuscular volum, plt: platelet, neu:

nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

* Mann-Whitney U Testi kullanıldı. p değeri 0.05 altında anlamlıdır.

Tablo 4.24. MDS tanılı hastalarda kt alanlar ile kt almayanların mortalite oranlarının karşılaştırılması

Yaşam durumu	MDS KT ALANLAR	MDS KT YOK	P*
Mortal	4 (%50)	3 (%30)	0,63
Yaşıyor	4 (%50)	7 (%70)	
TOPLAM	8 (%100)	10 (%100)	

*Fisher exact testi kullanıldı.

Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen tahmin durumu ve doğruluk yüzdesi Tablo 4.25'te verildi. Modeldeki bağımsız değişkenler %61,2 doğruluk gücü ile bağımlılık mortalite ve yaşam durumunu doğru tahmin ettiği görüldü.

Tablo 4.25. Lojistik regresyon analizi tahmin durumu ve doğruluk yüzdesi

Adım 1	Tahmin edilen (n)		Doğruluk yüzdesi (%)
Gözlenen durum	Mortal	Yaşıyor	
Mortal	0	73	,0
Yaşıyor	0	115	100,0
Toplam doğruluk yüzdesi			61,2

Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen model uyumu değerleri Tablo 4.26'da verildi. Modeldeki p değeri 0,176'dır ve $p > 0,05$ olduğundan model uyumu iyidir.

Platelet düşük olanlarda [(OR:0,994) GA:0,990-0,999], $p:0,010$), mortalite riski yüksek olarak görüldü.

Tablo 4.26. Lojistik regresyon analizi model uyumu (Hosmer-Lemeshow Testi)

	Ki-kare	sd	p
Adım 1	11,470	8	0,176

Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen modelin açıklayıcılığı Tablo 4.27’de verildi. Modeldeki değişkenler varyansın %19,1’ini açıklamaktadır

Tablo 4.27. Lojistik regresyon analizi model açıklayıcılığı

	-2Log Olasılık	Cox Snell R ²	Nagelkerge R ²
Adım 1	222,563 ^a	0,141	0,191

Lojistik regresyon analizi sonucunda ölçek puanlarına göre mortalite-yaşıyor durumuyla önceki analizlerde ilişkili bulunan değişkenlerin modeldeki anlamlılık değerleri ve %95 güven aralığında odds oranları Tablo 4.28’de verildi. Plt düşük olanlarda [(OR:0,994) GA:0,990-0,999], p:0,010), mortalite riski yüksek olarak görüldü. Tablo 4.28’de gösterildi.

Tablo 4.28. Yaşama durumu için Binary lojistik regresyon analizi sonuçları

Modeldeki değişkenler*	Beta (β)	Standart Hata	Wald İstatistiği	sd	P	Exp. (B)	95,0% CI ihtimal oranı için	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	lower	upper
Cinsiyet	-0,064	0,338	0,035	1	0,851	0,938	0,484	1,820
Yatış süresi	0,003	0,005	0,229	1	0,632	1,003	0,992	1,013
Yaş	0,015	0,013	1,341	1	0,247	1,015	0,990	1,041
Wbc	0,013	0,012	1,257	1	0,262	1,013	0,990	1,037
Hb	-0,055	0,109	0,257	1	0,612	0,946	0,765	1,171
Mcv	0,006	0,028	0,048	1	0,827	1,006	0,952	1,063
Plt	-0,006	0,002	6,723	1	0,010	0,994	0,990	0,999
Neu	-0,007	0,036	0,042	1	0,837	0,993	0,926	1,064
Eos	0,700	1,435	0,238	1	0,626	2,013	0,121	33,540
Lym	-0,003	0,019	0,032	1	0,859	0,997	0,960	1,034
Crp	0,002	0,002	1,255	1	0,263	1,002	0,998	1,006
Pct	0,019	0,011	2,856	1	0,091	1,019	0,997	1,042
Sabit	-1,548	2,938	0,278	1	0,598	0,213		

Binary Lojistik Regresyon Modeli

Değişkenler;

wbc: lökosit, hb: hemoglobin, mcv: mean corpusculer volum, plt: platelet, neu: nötrofil, eos: eozinofil lym: lenfosit, crp: c-reaktif protein, pct: prokalsitonin

Hastaların servis yatışlarındaki ortalama ateş günü 12. gündür. Lenfoma tanılı hastaların ortalama ateş günü 17. günken, lösemi tanılı hastaların ateş günü 12, MM tanılı hastaların 8, MDS tanılı hastaların 7, diğer grubundaki hastaların ortalama ateş günü 10. gündür. Beş grubun ateş günü karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis H Testi ile) p:0,007. Tanılara göre ateş günlerinde anlamlı fark saptandı. İkili grup karşılaştırmalarında en küçük p değeri:0,005 (Mm ile Lenfomalar grupları arasında)

çıkıştır. Lenfomalarda ateşin daha geç çıktığı saptandı. Tablo 4.29 ve 4.30'da gösterildi.

Tablo 4.29. Tanılara göre ateşin çıktığı gün

Tanı	Ateş Günü	P*
	Ort±ss Medyan [Q1-Q3]	
Lenfomalar	16,85±20,84 11,50 [3,00-23,00]	
Lösemiler	11,96±11,16 7,50 [3,00-15,75]	0,007
Multiple myelom	7,93±6,97 5,00 [3,00-33,30]	
Myelodisplastik sendrom	7,39±12,24 4,50 [2,00-7,00]	
Diğer	9,90±10,64 6,00 [2,00-16,00]	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

*Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.

Tablo 4.30. Tanılara göre ateşin çıktığı gün (ikili karşılaştırma)

Tanı	Ateş Günü	P*
	Ort±ss Medyan [Q1-Q3]	
Lenfomalar	16,85±20,84	0,005
	11,50 [3,00-23,00]	
Multiple myelom	7,93±6,97	
	5,00 [3,00-33,30]	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q1: 1. Çeyreklik, Q3: 3. Çeyreklik

*Post hoc Tamhane's T2 testi kullanılmıştır.

Lenfomalı g-csf endikasyonu olan hastalar incelendiğinde hepsinde g-csf kullanıldığı görüldü. neu<1000 olan hastaların tamamında g-csf kullanımı mevcuttu. Bu nedenle mortaliteye etkisi karşılaştırılmadı. Tablo 4.31'de gösterildi.

Tablo 4.31. Lenfomalı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının mortaliteye etkisi

G-csf	Mortal		Yaşıyor	
	Yok	0	0	
	Var	13 (%56,5)	10 (%43,5)	

MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının mortaliteye etkisi incelendiğinde p değeri 0,635 saptandı. Anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4.32'de gösterildi.

Tablo 4.32. MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının mortaliteye etkisi

G-csf	Mortal		Yaşıyor	P*
	Yok	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0,635
	Var	3 (%50,0)	3 (%50,0)	

*Fisher exact testi kullanıldı.

MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının yatış süresine etkisi incelendiğinde p değeri 0,262 saptandı. Anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4.33'te gösterildi.

Tablo 4.33. MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının yatış süresine etkisi

G-csf	Yatış süresi Ort±ss Medyan [Q1-Q3]		P**
	Yok	17,67±17,21 12,00 [4,00-12,00]	0,262
	Var	56,00±60,16 39,00 [11,00-99,00]	

**Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda mikroorganizmaları üç gruba ayırdık. Nonfermentatif bakteriler 37 (%15,3), gr (+) bakteriler 80 (%33,5), üriner sistem enfeksiyonuna neden olan enterobakteriler 113 (%47) tanedir. Dağılımları Tablo 4.34'te gösterildi.

Tablo 4.34. Bakterilerin gruplandırılması

NONFERMENTATİ F BAKTERİLER GR (-) ÇOMAKLAR	n	%	GR (+) BAKTERİLER	n	%	ÜRİNER SİSTEM ENTEROBAKTERLER İ	n	%
<i>Pseudomonas putida</i>	2	0,8	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	5,4	<i>Enterobacter cloacae</i>	6	2,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	9,6	<i>Staphylococcus hominis</i>	14	5,9	<i>Escherichia coli</i>	76	31,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	3,3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	3,8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	9,6
<i>Moraxella group</i>	2	0,8	<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	18	7,5	<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,4	<i>Enterococcus faecalis</i>	8	3,4	<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,6
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	0,4	<i>Enterococcus faecium</i>	10	4,2	<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,4
			<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0,4	<i>Citrobacter koseri</i>	1	0,4
			<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	3	1,3	<i>Morganella morganii</i>	1	0,4
			<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,4			
			<i>Staphylococcus capitis</i>	2	0,8			
			<i>Gemella morbillorum</i>	1	0,4			
TOPLAM	37	15,3		80	33,5		113	47,1

n: sayı, %: Tüm kültürlerin içindeki oranı

Staphylococcus grubu bakteriler ise *Staphylococcus aureus* 13 (%23,2) ve *koagülaz negatif stafilokoklar* 43 (%76,7) olarak gruplandırıldı. Tablo 4.35'te gösterildi.

Tablo 4.35. Stafilocokların gruplandırılması

Stafilokoklar	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Stafilokokcus aureus</i>	13	23,2
<i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i>	43	76,7
Toplam	56	23,4

Nonfermentatif bakterilerin ürediğı kültür dağılımları incelendiğinde en çok kan kateter 10 (%27,8) ve kan kültüründe sekiz (%22,2) tane ürediğı görüldü. Tablo 4.36'da gösterildi.

Tablo 4.36. Nonfermentatif bakterilerin ürediğı kültür dağılımları

Kültür Çeşidi	Sayı (n)	Yüzde (%)
İdrar	8	22,2
Yara	3	8,3
Kan	8	22,2
Kan Kateter	10	27,8
Balgam	7	19,4
Toplam	36	100

Gram (+) bakterilerin ürediğı kültür dağılımları incelendiğinde en çok kan 34 (%42,5) ve kan kateter 26 (%32,5) tane kültürde ürediğı görüldü. Tablo 4.37'de gösterildi.

Tablo 4.37. Gram (+) bakterilerin ürettiği kültür dağılımları

Kültür Çeşidi	Sayı (n)	Yüzde (%)
İdrar	13	16,2
Yara	3	3,7
Kan	34	42,5
Kan Kateter	26	32,5
Balgam	2	2,5
Tak	2	2,5
Toplam	80	100

Enterobakterilerin ürettiği kültür dağılımları incelendiğinde en çok idrar kültüründe 68 (%60,1) üreme olduğu görüldü. Tablo 4.38’de gösterildi.

Tablo 4.38. Enterobakterilerin ürettiği kültür dağılımları

Kültür Çeşidi	Sayı (N)	Yüzde (%)
İdrar	68	60,1
Yara	3	2,6
Kan	21	18,5
Kan Kateter	14	12,4
Balgam	5	4,4
Tak	1	0,8
Konjonktiva	1	0,8
Toplam	113	47,1

Nonfermentatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde tigesikline %53, sefuroksime %71, trimetoprim/sülfametoksazole %73, ampisiline %85, tetrasikline %92,8, sefazolin ve sefiksim %100 direnç saptandı. Tablo 4.39’da gösterildi.

Tablo 4.39. Nonfermentatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları

Antibiyotik (N)	Direnç Sayı (n)	Direnç Oran (%)
Seftriakson (1)	1	100
Sefiksim (4)	4	100
sefazolin (3)	3	100
Tetrasiklin (14)	13	92,8
Ampisilin (7)	6	85,7
Trimetoprim/Sülfametoksazol (26)	19	73
Sefuroksim (7)	5	71
Tigesiklin (15)	8	53,3
İmipenem (26)	12	46,1
Meropenem (31)	14	45,1
Seftazidim (36)	16	44,4
Piperasilin/Tazobaktam (32)	13	40
Sefepim (25)	10	40
Siprofloksasin (35)	12	34
Gentamisin (35)	10	28,5
Amikasin (28)	8	28,5
Kolistin (15)	1	6,6

Gram (+) bakterilerin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde moksifloksasine %60, levofloksasine %54,9, oxacilline %45 direnç saptanırken glikopeptit yapılı antibiyotiklere duyarlılık oranı %90'ın üzerinde saptandı. Tablo 4.40'ta gösterildi.

Tablo 4.40. Gram (+) bakterilerin antibiyotik direnç oranları

Antibiyotik (n)	Direnç Sayı (n)	Direnç Oran (%)
Moksifloksasin (5)	3	60
Levofloksasin (51)	28	54,9
Oxacillin (11)	5	45
Teikoplanin (57)	3	5,2
Vankomisin (71)	3	4,2
Linezolid (65)	2	3

Enterobakterilerin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde siprofloksasine %97,7, ampisiline %82,7 direnç saptandı. Tablo 4.41’de gösterildi.

Tablo 4.41. Enterobakterilerin antibiyotik direnç oranları

Antibiyotik (n)	Direnç Sayı (n)	Direnç Oran (%)
Siprofloksasin (45)	44	97,7
Ampisilin (81)	67	82,7
Sefazolin (10)	7	70
Trimetoprim/Sülfametoksazol (112)	65	58
Sefuroksim (89)	44	49,4
Sefiksim (55)	27	49
Seftazidim (88)	34	38,6
Piperasilin/Tazobaktam (95)	26	27,3
Sefepim (41)	10	24,3
Gentamisin (111)	24	21,6
Amikasin (94)	3	3,2

Üç grubun mortalite oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p değeri:0,065) . Tablo 4.42’de gösterildi.

Tablo 4.42. Üç grubun mortalite oranları

	Mortal	Yaşıyor	P**
<i>Gram (+) Bakteriler</i>	30	50	0,065
<i>Nonfermentatif Bakteriler</i>	18	19	
<i>Enterobakterler</i>	32	81	
Toplam	80	150	

**ki-kare testi kullanılmıştır.

Staphylococcus aureus ve *KNS* mortalite oranları karşılaştırıldığında p değeri 0,003 olup anlamlı fark bulundu. Tablo 4.43’te gösterildi.

Tablo 4.43. Staphylococcus aureus ve KNS mortalite oranları

	Mortal	Yaşıyor	P**
<i>Stafilococcus aureus</i>	1	12	0,003
<i>Koagülaz (-) stafilokoklar</i>	23	20	
Toplam	24	32	

**Fisher exact testi kullanılmıştır.

Hastalarda tanılara göre antibiyotik dirençleri incelendi. Lösemilerde meropeneme direnç oranı (%28,5) diğer tanılara göre daha çok saptandı. Tablo 4.44'te gösterildi.

Tablo 4.44. Tanılara göre antibiyotik dirençleri

Antibiyotik	Lenfoma	Multiple Myelom	Lösemi	Myelodisplastik Sendrom
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Piperasilin/Tazobaktam	13/52 (25)	9/20 (45)	12/28 (42,8)	1/9 (11,1)
Meropenem	7/43 (16,2)	1/12 (0,08)	6/21 (28,5)	0/7 (0)
Moksifloksasin	½ (50)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Vankomisin	2/20 (10)	0/14 (0)	1/17 (5,8)	0/7 (0)
Ertapenem	3/23 (13)	0/10 (0)	3/12 (25)	0/4 (0)
Seftriakson	11/28 (39,2)	7/19 (36,8)	8/18 (44,4)	5/8 (62,5)

Gram (+) bakterilerde vankomisin direncinin mortaliteye etkisi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı (p değeri:1,000). Tablo 4.45'te gösterildi.

Tablo 4.45. Gram (+) bakterilerde vankomisin direncinin mortaliteye etkisi

Vankomisin	Mortal n (%)	Yaşıyor n (%)	Toplam n (%)	p*
Duyarlı	26 (%38,2)	42 (%61,8)	68 (%100)	1,000
Dirençli	1 (%33,3)	2 (%66,7)	3 (%100)	
Toplam	27 (%44)	44 (%62,0)	71 (%100)	

*Fisher exact testi kullanıldı.

Enterobacter ve *pseudomonaslarda*, üç antibiyotik grubunun (aminoglikozid, sefalosporin, karbapenem) tamamına direnç durumunun mortaliteye etkisinde anlamlı fark saptandı (p değeri:0,001). Tablo 4.46’da gösterildi.

Tablo 4.46. Üç antibiyotik grubunun tamamına direnç durumunun mortaliteye etkisi

Üç antibiyotik	Mortal n (%)	Yaşıyor n (%)	Toplam n (%100)	p*
Duyarlı	36 (%27,1)	97 (%72,9)	133 (%100)	0,001
Dirençli	6 (%100,0)	0 (%0)	6 (%100)	
Toplam	42 (%30,2)	97 (%72,9)	139 (%100)	

Üç antibiyotik grubu: Karbapenem, aminoglikozid, sefalosporin. Direnç 0: Üç gruba da duyarlı, direnç 1: Sadece bir gruba dirençli, direnç 2: İki gruba dirençli, direnç 3: Üç gruba birden dirençli *Fisher exact testi kullanıldı.

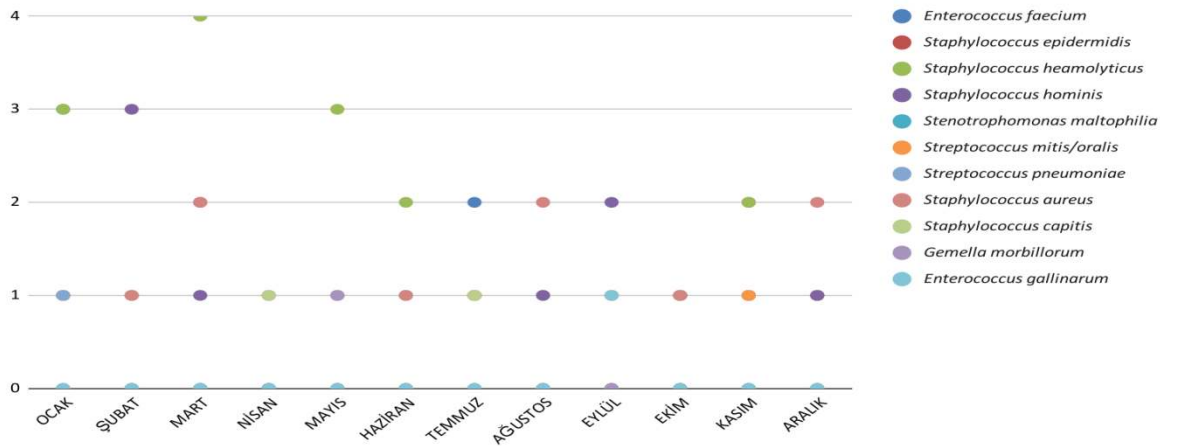
Enterobacter ve *pseudomonaslarda*, üç antibiyotik grubuna direnç durumu gruplandırıldı. Dört tane grup oluşturuldu. Dört grup arasında mortalitede anlamlı fark bulundu. Tablo 4.47’de gösterildi.

Tablo 4.47. Üç antibiyotik grubuna direnç durumunun mortaliteye etkisi

Üç antibiyotik grubu	Mortal n (%)	Yaşıyor n (%)	Toplam n (%100)	p*
Direnç 0	18 (%28,6)	45 (%71,4)	63 (%100)	<0,001
Direnç 1	68 (%17,0)	39 (%83,0)	47 (%100)	
Direnç 2	10 (43,5)	13 (%56,5)	23 (%100)	
Direnç 3	6 (%100,0)	0 (%0)	6 (%100)	
Toplam	42 (%30,2)	97 (%72,9)	139 (%100)	

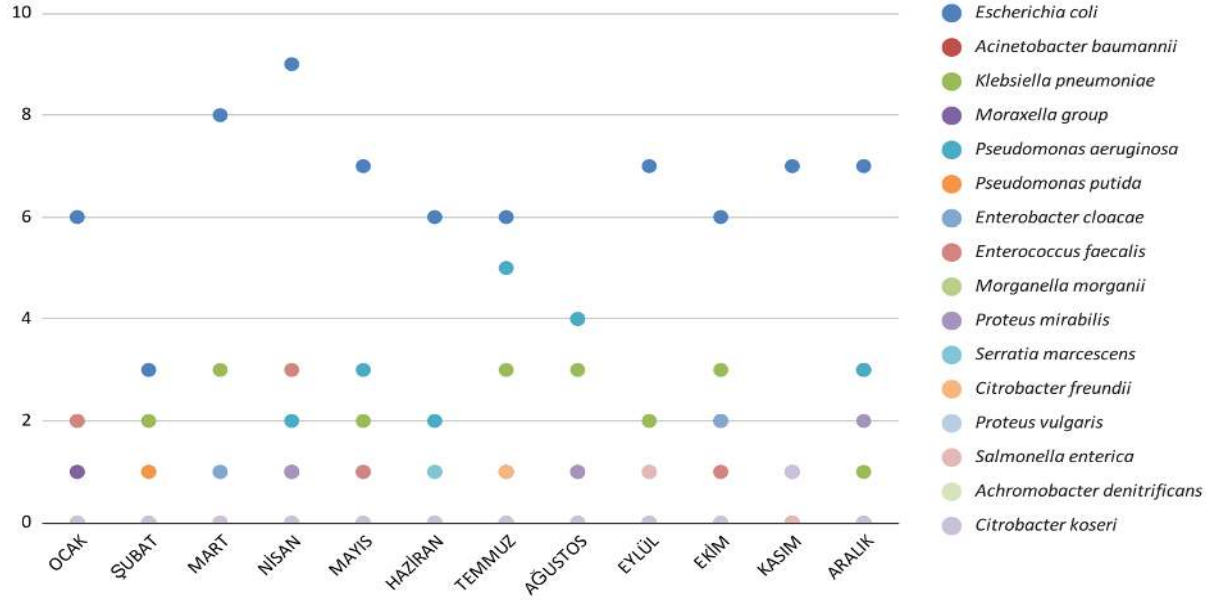
Üç antibiyotik grubu: Karbapenem, aminoglikozid, sefalosporin. Direnç 0:Üç gruba da duyarlı, direnç 1: Sadece bir gruba dirençli, direnç 2: İki gruba dirençli, direnç 3: Üç gruba birden dirençli *Ki-kare testi kullanıldı.

Mart ayında dört *Staphylococcus haemolyticus*, şubat ayında üç *Staphylococcus hominis* vakası mevcut. Şekil 4.1’de gösterildi.



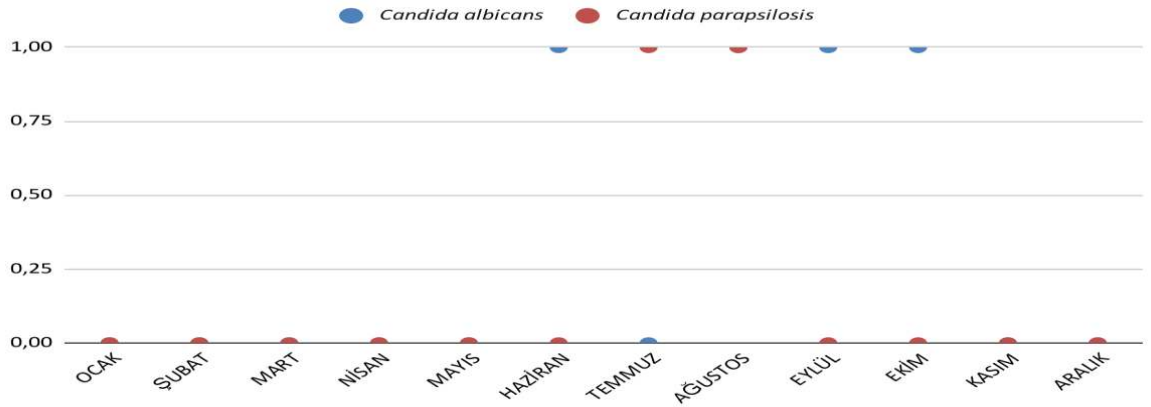
Şekil 4.1. Aylara göre gram (+) bakterilerin dağılımı

Nisan ayında dokuz *E. coli*, temmuz ayında beş *P. aeruginosa*, nisan ayında üç *E. faecalis* vakası görüldü. Şekil 4.2’de gösterildi.



Şekil 4.2. Aylara göre nonfermentatif bakterilerin dağılımı

Aylara göre candidaların dağılımı şekil 4.3’te gösterildi.



Şekil 4.3. Aylara göre candidaların dağılımı

Hematoloji servisinde kültür antibiyogramlar incelendiğinde en dirençli saptanan antibiyotikler ampisilin, ampisilin/sulbaktam, eritromisindir. Tablo 4.48’de gösterildi.

En duyarlı saptanan antibiyotikler daptomisin, linezolid, vankomisin, teikoplanindir. Tablo 4.49’da gösterildi. Meropenem %83, piperacillin/tazobactam %66,9 duyarlılık saptandı. Antifungallere yüksek oranda duyarlılık saptandı. Tablo 4.50’de gösterildi.

Tablo 4.48. Direnç gelişme oranı en yüksek antibiyotikler

İlaç	Dirençli n (%)
Ampisilin (n=111)	82 (73,8)
Ampisilin/Sulbaktam (n=30)	22 (73,3)
Eritromisin (n=73)	51 (69,8)
Moksifloksasin (n=5)	3 (60,0)

Tablo 4.49. Duyarlılık oranları en yüksek antibiyotikler

Antibiyotik	Duyarlı (%)
Daptomisin (n=36)	35 (97,2)
Linezolid (n=65)	63 (96,9)
Vankomisin (n=71)	68 (95,7)
Teicoplanin (n=57)	54 (94,7)
Kolistin (n=30)	28 (93,3)
Amikasin (n=128)	113 (88,3)
Tigesiklin (n=79)	68 (86,0)
Ertapenem (n=60)	53 (88,3)
Meropenem (n=99)	83 (83,8)
Sefotaksim (n=5)	4 (80,0)
İmipenem (n=78)	62 (79,5)
Seftriakson (n=90)	52 (57,8)
Piperacillin Tazobactam (n=133)	90 (67,8)

Tablo 4.50. Antifungallerin direnç-duyarlılık oranları

Antibiyotik	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)
Flukonazol (n=6)	1 (16,6)*	5 (83,3)
Vorikonazol (n=6)	0 (0,0)	6 (100,0)
Micafungin (n=6)	0 (0,0)	6 (100,0)
Amfoterisin B (n=6)	0 (0,0)	6 (100,0)
Kaspofungin (n=6)	0 (0,0)	6 (100,0)

*Flukonazole dirençli olan mikroorganizma *C.parapsilosis* DBBHL tanımlı hastada R-CVP sonrası kan kültüründe üremiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Altta yatan hematolojik hastalık tanısı bulunan ve KT alanlarda enfeksiyon yaşamı tehdit eder. Bu hastalara immunsupresif ilaçların uygulanması, girişimsel işlemler enfeksiyon hastalıkları riskini artırmaktadır ((Demirkaya ve ark., 2017),(Pittet ve ark., 1997)). Enfeksiyonlarda uygun akılcı antibiyoterapi önemlidir (Aydın ve ark., 2016). Her klinik kendi servisinde yatan hastaların kültür antibiyogramlarında hangi mikroorganizmaların ürediğini ve antibiyotik direnç oranlarını tespit etmesi morbidite ve mortalite üzerinde etkili olacaktır.

Çalışmamızda hematolojik hastalık tanılı toplam 239 olgunun 113'ü (%47,3) kadın, 126'sı (%52,7) erkek olup kadın/erkek oranı yaklaşık 0,9 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı $68,13 \pm 13,60$, medyan yaşı 70 idi. Olguların arasında ölüm oranı %35,5 olup 85 hasta mortal seyretti. Erkeklerin %38,1'i, kadınların %32,7'si mortal seyretti. Cinsiyetin ve yatış süresinin mortaliteye etkisinde anlamlı fark saptanmadı. Carvalho ve ark.'nın çalışmasında 255 nötropenik hastada toplam 355 hastanın %65'i erkekti, ortalama yaş 54 (aralık: 17-89 yıl) idi (Carvalho ve ark., 2020).

Attman ve ark.'nın çalışmasında hematolojik malignitesi olan 350 hastayı içeriyordu. Hastaların medyan yaşı, 58 (aralık 17-83 yıl) idi. Hastaların %54'ü erkekti (Åttman ve ark., 2015). Orak ve ark.'nın çalışmasında mortalite ve cinsiyet arasında ilişki bulunmadı (Orak ve ark., 2018). Kölgeliev ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadınlarda mortalite daha yüksek bulundu (Kolgeliev ve ark., 2012).

Çalışmamızda olguların 88'i (%36,8) lenfomalar, 50'sini (%20,9) lösemiler, 41'ini (%17,2) multiple myelom, 18'ini (%7,5) MDS oluşturmaktaydı. Tanıların mortaliteye etkisi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı. Carvalho ve ark.'nın çalışmasında 255 hastanın %40'ında AML, %22'sinde NHL, %11,8'inde ALL ve %10,6'sında MM vardı. Kll, akut promyelositik lösemi KML her biri %2,4 oranında

mevcuttun(Carvalho ve ark., 2020). Attman ve ark.'nın çalışmasında altta yatan en yaygın hastalıklar AML (n = 283) % 49, MM (n = 87) % 15, ALL (n = 76), % 13 idi (Åttman ve ark., 2015).

Kartal'ın yaptığı çalışmada hematolojik tanıların mortalite üzerinde etkili olduğu saptandı (Kartal, 2014). Gümüş ve ark.'nın çalışmasında tanıların mortalite üzerindeki etkisinde fark saptanmadı (Gümüş, 2020).

Çalışmamızda hastaların tümü kültür üremesi olan hastalar olup kültürlerin 90'ı (%37,7) idrar kültürü, 67'si (%28) kan kültürü, 52'si (%21,8) kateter kan kültürü, 15'i (%6,3) balgam kültürü, dokuzu (%3,6) yara kültürü, üçü (%1,3) TAK, biri (%0,4) gaita kültürü, biri (%0,4) BAL, biri (%0,4) konjonktiva kültürüdür. Kültürlerin 80 (%33,5) tanesinde gram (+), 152 (%63,6) tanesinde gram (-), 6 (%2,5) tanesinde candida, 1 (%0,4) tanesinde mycobacterium üremesi oldu. Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmaların mortalite üzerindeki etkisinde fark saptanmadı. Cherif ve ark.'nın çalışmasında bakteri suşlarının %45,3'ünü (n= 635) gram (-) mikroorganizmalar ve %54,7'sini (n=767) gram (+) mikroorganizmalar oluşturmaktaydı (Cherif ve ark., 2003).

Haddad ve ark.'nın çalışmasında hematolojik maligniteleri olan hastalarda bakteriyemilerde en yaygın izole patojen olarak kalan *E. coli* ile kalıcı bir gram (-) baskınlık modelini yansıtmaktadır. Gram (-), gram (+) bakterilere göreli sıklığı, 2007 deki verilerle benzer saptanmıştır. Gram (-) ve gram (+) bakteriler arasında mortalitede fark saptanmamıştır (Haddad ve ark., 2021). Gümüş'ün çalışmasında gram boyanma özelliğinin mortalite üzerine etkili olmadığı saptandı (Gümüş, 2020). Tumbarello ve ark.'nın çalışmasında enfeksiyonlara %57,1 (124/217) vakada sadece gram (+) organizmalar ve %37,8 (82/217) vakada sadece gram (-) bakteriler neden olduğu görüldü; kalan %5.1 (11/217) polimikrobiyalı. Çalışmamızda mikroorganizmalar; *E.coli* 76 (%31,8), *stafilokoklar* 56 (%23,4), *K. pneumoniae* 23 (%9,6), *P. aeruginosa* 23 (%9,6) tane bakteri üremesi tespit edildi. Attman ve ark.'nın çalışmasında en yaygın mikroorganizma, koagülaz negatif stafilokok (KNS) (n = 130), ardından viridans streptokok (n = 66), enterokok (n = 53) ve *Escherichia coli* (n = 49) idi. Çoğu KNS (n

= 101, %78) *Staphylococcus epidermidis* idi. Viridans streptokokların 30'u (%45) *Streptococcus mitis* grubuna aitti. Enterokokların 13'ü (%25) *Enterococcus faecalis* ve 37'si (%70) *Enterococcus faecium*' du (Åttman ve ark., 2015).

Haddad ve ark.'nın çalışmasında gram (+) mikroorganizmalar kan dolaşımı enfeksiyonlarının %33.2'sine (n=75) neden olmuştur. En sık karşılaşılan mikroorganizmalar *stafilokoklar*, bunu *Streptococcus viridans* ve *Enterococcus spp.* (her biri %3.1) izlemiştir. Gram (-) ler bakteriyemilerin %65,0'ına (n = 147) neden olmuştur. *E. coli* (%45.6), *Pseudomonas spp.* (%7.5) ve *Acinetobacter spp.* (%4.0) saptandı (Haddad ve ark., 2021). Şafak ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2010-2015 yılları arasında 11559 kan kültürü örneği incelendi. En sık izole edilen mikroorganizmalar *KNS 1000* (%35.6), *S. aureus* 782 (%27.8) ve *E. coli* 303 (%10.8) tane saptandı (Safak ve Kilinc, 2016).

Kliniğimizde yatan hastalara çoğunlukla kotrimoksazol profilaksi uygulanmaktadır. Bu durum saptadığımız bakteri dağılımıyla yakından ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

M.tuberculosis, Kll tanılı, fludarabin tedavisi alan 48 yaş erkek hastanın BAL kültüründe üredi. Tüberküloz ilaçlarının tamamına duyarlı bulundu. Mortal seyretmedi. Leung ve ark.'nın, Kll tanılı hastada fludarabinin indüklediği ekstrapulmoner tüberküloz apsisi vakasını sundu. Düşük dereceli lenfoidi olan hastalarda fludarabin tedavisinin indüklediği 13 mikobakteriyel enfeksiyon vakası bulunmaktaydı. Bunların 5'i ekstrapulmoner, bildirilen bu 5 vakadan üçü *M. tuberculosis*' in neden olurken diğer 2 vakaya atipik mikobakterilerin sebep olduğu bildirildi. 13 vakanın %43'ü mortal seyrettiği görüldü (Leung ve ark., 2005). Hematolojik hastalığı olan ve tüberküloz bakterisi üreyen olgumuzun özellikleri incelendiğinde bu hastamızın fludarabin kullandığı saptandı. Literature baktığımızda bu ilacı kullanan benzer vakalar olduğu bilinmektedir. Fludarabin ilacın hücrel immünite üzerine etkilerini araştırarak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nonfermentatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde birçok antibiyotiğe ciddi oranda direnç olduğunu saptadık. Örneğin sefazolin ve sefiksim %100, kolistine %6,6 direnç saptandı. Aydın ve ark.'nın 2012-2013 yılları arasında

yaptığı çalışmada nonfermentatif gram (-) bakterilere en etkili antibiyotiklerin sirasıyla kolistin, sefepim, piperasilin-tazobaktam, imipenem ve amikasin olduğu saptandı. Birbirini izleyen iki yıl içinde siprofloksasin direnci %36.3'e %83.3 ve seftazidim direnci %63.6'e %100 olarak saptandı (Aydın ve ark., 2016). Birol Şafak ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2015'te *Acinetobacter spp.* tigesikline %24, trimetoprim/sülfametoksazole %86,9 direnç saptandı. Bu verilere göre nonfermentatif bakteri enfeksiyonlarında kullanabileceğimiz antibiyotik sayısı oldukça az ve kalan bu antibiyotiklerin yan etki yapma olasılığı oldukça fazladır. Örneğin kolistin ciddi anlamda böbrek yetmezliği nöropati gibi yan etkilere sahiptir. Bu veriler merkezimizde rasyonel antibiyotik kullanmanın gerekliliğini ortaya koymakta olup gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmamız gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda gram (+) bakteriler incelendiğinde moksifloksasine %60, levofloksasine %54,9, oxacilline %45 direnç saptanırken glikopeptit yapılı antibiyotiklere duyarlılık oranı %90' nın üzerinde saptandı. Yakupoğulları ve ark.'nın çalışmasında *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnç oranı %49 olarak saptanırken; siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları sırasıyla %52, %55, %56 ve %60 olarak bulundu (Yakupoğulları ve ark., 2006). Merkezimizde hem moksifloksasine hem levofloksasine %50'den fazla direnç saptandı. Bu sebeple kinolonlar gram (+) bakterilerin predominant olduğu enfeksiyonlar için uygun gözükmemektedir. Bu nedenle gelecekte bakteriyemili hastalarda, kateter kaynaklı enfeksiyonlarda ya da pnömonide kinolonların ampirik tedavide kullanılabilirliği sorgulanmalıdır.

Enterobakterilerin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde siprofloksasine %97,7 ampisiline %82,7 direnç saptandı. Şafak ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2015 yılında siprofloksasine direnç *E.coli*'de %30,7, *Klebsiellada* %50, diğer enterobakterilerde %47,7 direnç saptandı (Yakupoğulları ve ark., 2006). Merkezimizdeki gram (-) bakterilerin direnç oranları da oldukça yüksek olup hematolojik hastalığı olan hastalarda hastaneye yatma gereksinimi var ise antibiyotik başlamadan önce mutlaka kan kültürü alınması kan kültüründe üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına göre antibiyotiklerin değiştirilmesi gerektiği ortadadır.

Staphylococcus aureus ve *KNS* mortalite oranları karşılaştırıldığında *KNS* grubunda mortalite oranı anlamlı yüksek saptandı. Çalık ve ark.'nın yaptığı çalışmada 23 *KNS* üremiş ve 12'si (%52,1) mortal seyretti. Dokuz *Staphylococcus aureus* üremesinden, yedisi (%77,8) mortal seyretti (Tekgöl ve ark., 2019). Çalışmamızla uyumlu değildi.

Gram (+) bakterilerde vankomisin direncinin mortaliteye etkisi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı. Vankomisine dirençli enterokok sayımız nispeten kısıtlı, fark bulunmamasının nedeni dirençli bakteri popülasyondaki azlıkla ilişkili olabilir. Zencir ve ark.'nın çalışmasında tüm suşlar glikopeptit yapılı antibiyotiklere duyarlı saptandı (Zencir ve ark., 2016). Güngör ve ark.'nın çalışmasında metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), glikopeptit yapılı antibiyotiklere direnç saptanmadı (Gungor ve ark., 2012).

Enterobacter ve *pseudomonaslarda*, üç antibiyotik grubunun (aminoglikozid, sefalosporin, karbapenem) tamamına direnç durumunun mortaliteye etkisinde anlamlı fark saptandı. Üç antibiyotik grubuna da dirençli olan hastalarda daha fazla mortalite saptanmış olması önemli bir bulgumuzdur. Çaycı ve ark.'nın çalışmasında enterobakter izolatlarında karbapenem direnci %5.47 olarak saptandı. Karbapenem dirençli ve duyarlı izolatlar arasında aminoglikozidlere direnç oranları fark saptandı. Karbapenem dirençli enterobakter izolatlarında amikasin direnç oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tanriverdi Çaycı ve ark., 2021). Üstün'ün yaptığı çalışmada *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem direncinin gelişimi, çoklu antibiyotik direncinin bir belirtisi olabileceği görüldü (Üstün, 2010). Eser ve ark.'nın karbapenem dirençli enterobakterlerin aminoglikozidlere duyarlılık oranı yüksekti (Eser ve ark., 2018). Dirençli hastaların kullanabileceği antibiyotikler sınırlı olduğu için kolistin gibi yan etkisi daha fazla antibiyotik alması bu antibiyotiklere bağlı gelişen nefrotoksik nedeniyle diyaliz gereksinimleri olması mortaliteyi artıran başlıca faktörlerdendir. Dolayısıyla dirençli hastaların izolasyonu bağışıklığı baskılanmış diğer hastalara bu bakterilerin yayılmasının engellenmesi hastane enfeksiyon kontrolünde önemli basamaklardan olmalıdır. Kliniğimizde yatan hastalarda dirençli bakterilerin yayılmasını engelleyecek politikalar geliştirilmeli hastalara kullandığımız antibiyotiklerin rasyonel olmasını sağlayacak tedbirler alınmalıdır.

Çalışmamızda hastaların yatış sürecinde g-csf, 157 (%65,6) hastada kullanıldı, 82 (%34,3) hastada kullanıldı. G-csf kullananlar ve kullanmayanlar arasındaki mortalitede anlamlı fark saptanmadı. G-csf kullanım endikasyonu olan hastalar arasında incelendiğinde lenfoma tanılı hastaların tamamında g-csf kullanıldığı görüldü. MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının mortaliteye etkisi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı. MDS tanılı neu<1000 olanlarda g-csf kullanımının yatış süresine etkisi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı. Mahaskar ve ark.'nın yaptığı çalışmada kemoterapinin neden olduğu ateşli nötropenisi olan bireylerde g-csf kullanımının genel mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadı, ancak katılımcıların hastanede geçirdikleri süreyi kısalttı ve nötrofil iyileşmesini sağlama yeteneklerini geliştirdi (Mahaskar ve ark., 2014). Kansara ve ark.'nın yaptığı çalışmada lenfoma tanılı hastalarda g-csf kullanımının mortalite üzerine etkisi saptanmadı (Kansara ve ark., 2013).

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkileri incelendiğinde plt, pct, crp değerlerinin mortaliteye etkilerinde anlamlı fark saptandı. Plt düşük olanlarda mortalite riski daha yüksek saptandı. Ancak tam kan sayımının diğer parametrelerinde (wbc, hb, lym, neu, mcv, eos) fark saptanmadı. Orak ve ark.'nın yaptığı çalışmada sepsis tanısı alan 330 hasta retrospektif olarak incelendi. Ölen ve kurtulanların trombosit değerleri karşılaştırıldı, ölen hastaların trombosit sayılarının düşük olduğunu gösterildi. Fark, mortalite lehine istatistiksel olarak anlamlıydı (Orak ve ark., 2018). Haksöyler ve ark.'nın yaptığı çalışmada yoğun bakım hastalarının %30'unda trombositopeni gelişti (165/548). Hastalarda trombosit düzeyi düştükçe mortalitenin riski arttığı görüldü (Haksöyler ve ark., 2019).

Mondragón ve ark.'nın çalışmasında 72 hastada toplam 81 febril nötropeni atağı dahil edildi. %27,2'lik bir mortal seyretti. Bu hastalarda ortalama serum pct, hayatta kalanlar ve ölenler grubunda 0.42 ng/mL'ye kıyasla 4.01 ng/mL idi (Reyes Mondragón ve ark., 2021). Chaftari ve ark.'nın çalışmasında febril nötropenili 550 malignite tanılı hasta dahil edildi. Pct değerleri <0,25 ng/ml olan hastalarla karşılaştırıldığında, düzeyleri $\geq$ 0,25 ng/ml olanlarda önemli ölçüde daha yüksek 14 günlük mortalite oranı ve daha yüksek bakteriyemi oranı vardı (Chaftari ve ark., 2021). Carco ve ark.'nın yaptığı çalışmada ateşin klinik özellikleri ile birlikte tepe crp seviyeleri, uzun süreli antibiyotik

tedavisi gerektiren hem uzun süreli ateş süresi hem de pozitif kan kültürü olasılığı ile ilişkilidir (Carcò ve ark., 2022). Goldberg ve ark.'nın yaptığı çalışmada sepsis ile hastaneye yatırılan 195 hastada daha yüksek 72 saatlik crp artmış mortalite ile ilişkilendirildi (Goldberg ve ark., 2021).

Çalışmamızda hastaların yatış sürelerinin mortaliteye etkilerinde anlamlı fark saptanmadı. Kölgielir ve ark.'nın yaptığı çalışmada yatış süresinin mortalite üzerine etkisi yoktu (Kolgielir ve ark., 2012).

Lenfoma tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde plt, lym, crp, pct değerlerinde anlamlı fark saptandı. Trombositopeni, lenfopeni, yüksek crp ve pct mortalite ile ilişkili saptandı. MM tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde plt, lym, pct değerlerinde anlamlı fark saptandı. Trombositopeni, lenfopeni ve pct yüksekliği mortalite ile ilişkili saptandı. Lösemi tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde mcv, plt, pct değerlerinde anlamlı fark saptandı. Düşük Mcv, plt ve yüksek pct mortalite ile ilişkili saptandı. MDS tanılı hastalarda değişkenlerin mortaliteye etkisi incelendiğinde plt değerinde anlamlı fark saptandı. Tüm tanılar ayrı ayrı incelendiğinde plt sayısı mortalite üzerinde etkili bulundu. Trombositopeni ile mortalite oranı ilişkili idi. Trombositler, çok çeşitli (patolojik) fizyolojik koşullarda konakçı yanıtlarını etkileyen ve şekillendiren inflamasyonda kilit oyuncular olarak ortaya çıkar. Vasküler ilk yanıt verenler olarak, inflamatuvar yanıtın erken evrelerinde anahtar unsurlardır (Nicolai ve Massberg, 2020).

Hematoloji servisinde kültür antibiyogramlar incelendiğinde en direnç oranı en yüksek saptanan antibiyotikler ampisilin, ampisilin sulbaktam, eritromisindir. Duyarlılık oranı en yüksek saptanan antibiyotikler daptomisin, linezolid, vankomisin, teikoplanindir. Meropeneme %83, piperacillin/tazobaktama %66,9 duyarlılık saptandı. Antifungallere yüksek oranda duyarlılık saptanmıştır. Aksöz ve ark.'nın çalışmasında *E.coli*'nin 29 (%93.5)'u piperacillin/tazobaktama, 25 (%80.6)'i duyarlı bulundu. Kan kültüründe üreyen sekiz *Enterobacter* suşunun tümü incelendiğinde üç (%37.5)'ü piperacillin/tazobaktama duyarlıydı (Aksöz ve Özsüt, 2021). Çalışmamızla uyumlu çalışmalar mevcut. Hastaların laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkileri incelendiğinde plt, pct, crp değerlerinin mortaliteye etkilerinde anlamlı fark saptandı.

Plt düşük olanlarda mortalite riski yüksek olarak görüldü. G-csf kullananlar ve kullanmayanlar arasındaki mortalite ve hastane yatış süresinde anlamlı fark saptanmadı. G-csf kullanımının gerekliliği tartışılmalıdır. Hematolojik hastalığı olan ve tüberküloz bakterisi üreyen olgunun özellikleri incelendiğinde bu hastamızın fludarabin kullandığı saptandı literature baktığımızda bu ilacı kullanan benzer vakalar olduğu görüldü. Fludarabinin hücrel immünite üzerine etkilerini araştırarak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Nonfermentatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde birçok antibiyotiğe ciddi oranda direnç olduğunu saptadık. Bu verilere göre nonfermentatif bakteri enfeksiyonlarında kullanabileceğimiz antibiyotik sayısı oldukça az ve kalan bu antibiyotiklerin yan etki yapma olasılığı oldukça fazladır. Örneğin kolistin ciddi anlamda böbrek yetmezliği nöropati gibi yan etkilere sahiptir. Bu veriler merkezimizde rasyonel antibiyotik kullanmanın gerekliliğini ortaya koymakta olup gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmamız gerektiğini göstermektedir. Merkezimizde hem moksifloksasine hem levofloksasine %50'den fazla direnç saptandı. Bu sebeple kinolonlar gram (+) bakterilerin predominant olduğu enfeksiyonlar için uygun gözükmemektedir. Bu nedenle gelecekte bakteriyemili hastalarda, kateter kaynaklı enfeksiyonlarda ya da pnömonide kinolonların ampirik tedavide kullanılabilirliği sorgulanmalıdır. Merkezimizdeki gram (-) bakterilerin direnç oranları oldukça yüksek olup hematolojik hastalığı olan hastalarda hastaneye yatma gereksinimi var ise antibiyotik başlamadan önce mutlaka kan kültürü alınması kan kültüründe üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına göre antibiyotiklerin değiştirilmesi gerektiği ortadadır. *Enterobacter* ve *pseudomonaslarda*, üç antibiyotik grubunun (aminoglikozid, sefalosporin, karbapenem) tamamına direnç durumunun mortaliteye etkisinde anlamlı fark saptandı. Üç antibiyotik grubuna da dirençli olan hastalarda daha fazla mortalite saptanmış olması önemli bir bulgumuzdur. Dirençli hastaların kullanabileceği antibiyotikler sınırlı olduğu için kolistin gibi yan etkisi daha fazla antibiyotik alması bu antibiyotiklere bağlı gelişen nefrotoksik nedeniyle diyaliz gereksinimleri olması mortaliteyi artıran başlıca faktörlerdendir. Dolayısıyla dirençli hastaların izolasyonu bağışıklığı baskılanmış diğer hastalara bu bakterilerin yayılmasının engellenmesi hastane enfeksiyon kontrolünde önemli basamaklardan olmalıdır. Kliniğimizde yatan hastalarda dirençli bakterilerin yayılmasını

engelleyecek politikalar geliştirilmeli hastalara kullandığımız antibiyotiklerin rasyonel olmasını sağlayacak tedbirler alınmalıdır.



6. KAYNAKLAR

Abouyabis, A. N., Shenoy, P. J., Lechowicz, M. J., ve Flowers, C. R. (2008). Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leukemia ve Lymphoma*, 49(11), 2099–2107.

Aird, W. C. (2003). The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 78(7), 869–881.

Aksöz, S., ve Özsüt, H. (2021). Febril nötropenik ataklarda kan kültüründe üreyen bakteriler mutlaka kombine tedavi gerektiriyor mu. *Maltepe Tıp Dergisi*, 13(1), 5–12.

Albayrak, H. (n.d.). Yüksek Riskli MDS Tedavisinde Klasik Ve Güncel Yaklaşımlar. *KLL İlk Basamak Tedavisinde Kısa Süreli/Sürekli Tedavi Seçeneklerinin Klinikte Uygulaması*, 13.

Ali, U. M., Simten, D., Murat, A., Osman, Ş., Funda, C., Mesude, F., ve Gülsüm, Ö. (2019). Prognostic Significance of MIPI and MIPI-B Scoring Systems for Mantle Cell Lymphoma in the Turkish Population. In *Clinical Hematology and Research*

Annino, L., Vegna, M. L., Camera, A., Specchia, G., Visani, G., Fioritoni, G., Ferrara, F., Peta, A., Ciolli, S., Deplano, W., Fabbiano, F., Sica, S., Di Raimondo, F., Cascavilla, N., Tabilio, A., Leoni, P., Invernizzi, R., Baccarani, M., Rotoli, B., ... Mandelli, F. (2002). Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. In *Blood*

Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., ve Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405.

Aslam, R., Speck, E. R., Kim, M., Crow, A. R., Bang, K. W. A., Nestel, F. P., Ni, H., Lazarus, A. H., Freedman, J., ve Semple, J. W. (2006). Platelet Toll-like receptor

expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood*, 107(2), 637–641.

Assinger, A., Schrottmaier, W. C., Salzmann, M., ve Rayes, J. (2019). Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Frontiers in Immunology*, 0

Åttman, E., Aittoniemi, J., Sinisalo, M., Vuento, R., Lyytikäinen, O., Kärki, T., Syrjänen, J., ve Huttunen, R. (2015). Etiology, clinical course and outcome of healthcare-associated bloodstream infections in patients with hematological malignancies: a retrospective study of 350 patients in a Finnish tertiary care hospital. *Leukemia ve Lymphoma*, 56(12), 3370–3377.

Aydin, M., Kasikcioglu, C., Kosucu, S. N., Timurkaynak, F., ve Arslan, H. (2016). Bloodstream Infections: Etiologic Agents and Their Antibiotic Resistance Rates. In *Klinik Dergisi/Klinik Journal* (Vol. 29, Issue 1, pp. 1–5). <https://doi.org/10.1501/kd70001900000000000000000000000000>

Barbui, T., Barosi, G., Birgegard, G., Cervantes, F., Finazzi, G., Griesshammer, M., Harrison, C., Hasselbalch, H. C., Hehlmann, R., Hoffman, R., Kiladjian, J.-J., Kröger, N., Mesa, R., McMullin, M. F., Pardanani, A., Passamonti, F., Vannucchi, A. M., Reiter, A., Silver, R. T., ... Tefferi, A. (2011). Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. In *Journal of Clinical Oncology*

Barbui, T., ve Tefferi, A. (2012). *Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management*. Springer Science ve Business Media.

Barbui, T., Thiele, J., Gisslinger, H., Finazzi, G., Vannucchi, A. M., ve Tefferi, A. (2016). The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. In *Blood Reviews*

Barrington, S. F., George Mikhaeel, N., Kostakoglu, L., Meignan, M., Hutchings, M., Müller, S. P., Schwartz, L. H., Zucca, E., Fisher, R. I., Trotman, J., Hoekstra, O. S., Hicks, R. J., O'Doherty, M. J., Hustinx, R., Biggi, A., ve Cheson, B. D. (2014). Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. In *Journal of Clinical Oncology*

Berger-Bächi, B. (2002). Resistance mechanisms of Gram-positive bacteria. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 292(1), 27–35.

Buchanan, G. R. (1985). The mild anemia of acute infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 4(3), 225.

Buske, C., Hoster, E., Dreyling, M., Hasford, J., Unterhalt, M., Hiddemann, W., ve (glsg), G. L. G. L. S. G. (2006). The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate-or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*, 108(5), 1504–1508.

Caliskan, E., Dede, A., ve Guven, G. B. (2013). Distribution and Antifungal Susceptibilities of Candida Species Isolated from Blood Cultures. In *Ankem Dergisi*

Carcò, D., Markovic, U., Castorina, P., Iachelli, V., Pace, T., Guardo, P., Amato, G., Galbo, F., Scirè, P., ve Moschetti, G. (2022). C-Reactive Protein Monitoring and Clinical Presentation of Fever as Predictive Factors of Prolonged Febrile Neutropenia and Blood Culture Positivity after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Single-Center Real-Life Experience.

Carvalho, A. S., Lagana, D., Catford, J., Shaw, D., ve Bak, N. (2020). Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infection, Disease ve Health*, 25(1), 22–29.

Cervantes, F., Alvarez-Larran, A., Hernandez-Boluda, J.-C., Sureda, A., Granell, M., Vallansot, R., Besses, C., ve Montserrat, E. (2006). Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. In *British Journal of Haematology*

Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A., Passamonti, F., Reilly, J. T., Morra, E., Vannucchi, A. M., Mesa, R. A., Demory, J.-L., Barosi, G., Rumi, E., ve Tefferi, A. (2009). New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. In *Blood* 113, 1187–1193, pp. 2895–2901). <https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-1187>

Çetin, F., Mumcuoğlu, İ., Aksoy, A., Gürkan, Y., ve Neriman, A. (2014). Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 71(2), 67–74.

Chacón, J. I., Mollejo, M., Munoz, E., ve Algara, P. (2002). Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood, The Journal*. <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/100/5/1648/106392>

Chaftari, P., Chaftari, A.-M., Hachem, R., Yeung, S.-C. J., Dagher, H., Jiang, Y., Malek, A. E., Dailey Garnes, N., Mulanovich, V. E., ve Raad, I. (2021). The role of procalcitonin in identifying high-risk cancer patients with febrile neutropenia: A useful alternative to the multinational association for supportive care in cancer score. *Cancer Medicine*, 10(23), 8475–8482.

Cheah, C. Y., Seymour, J. F., ve Wang, M. L. (2016). Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Orthodontics: JCO*, 34(11), 1256–1269.

Cherif, H., Kronvall, G., Björkholm, M., ve Kalin, M. (2003). Bacteraemia in hospitalised patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative

agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis. *The Hematology Journal: The Official Journal of the European Haematology Association / EHA*, 4(6), 420–426.

Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Büchner, T., Willman, C. L., Estey, E. H., Schiffer, C. A., Doehner, H., Tallman, M. S., Andrew Lister, T., Lo-Coco, F., Willemze, R., Biondi, A., Hiddemann, W., Larson, R. A., Löwenberg, B., Sanz, M. A., Head, D. R., Ohno, R., ve Bloomfield, C. D. (2003). Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. In *Journal of Clinical Oncology*

46(4), 462–470. <http://www.jco.org/jco/article/46/4/462>

Cheson, B. D., Friedberg, J. W., Kahl, B. S., Van der Jagt, R. H., ve Tremmel, L. (2010). Bendamustine Produces Durable Responses With an Acceptable Safety Profile in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma ve Leukemia*, 10(6), 452–457.

Clift, R. A., ve Anasetti, C. (1997). 9 Allografting for chronic myeloid leukaemia. In *Baillière's Clinical Haematology*

Crawford, J., Dale, D. C., ve Lyman, G. H. (2004). Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*, 100(2), 228–237.

Dalva, K. (2005). Hematoloji’de Akım Sitometri Kullanımı. *Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi, Temel Moleküler Hematoloji Kursu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji*. <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/klaradalva.pdf>

De Blasi, R. A., Cardelli, P., Costante, A., Sandri, M., Mercieri, M., ve Arcioni, R. (2013). Immature platelet fraction in predicting sepsis in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 39(4), 636–643.

Della Porta, M. G., Malcovati, L., Boveri, E., Travaglino, E., Pietra, D., Pascutto, C., Passamonti, F., Invernizzi, R., Castello, A., Magrini, U., Lazzarino, M., ve Cazzola, M. (2009). Clinical Relevance of Bone Marrow Fibrosis and CD34-Positive Cell Clusters in Primary Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Orthodontics: JCO*, 27(5), 754–762.

Demirkaya, M. H., Yeşilkaya, A., Akçıl-Ok, M., ve Kurt-Azap, Ö. (2017). İmmünokompromize Hastalarda Gelişen Bakteriyemilerde Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılık Oranlarının Belirlenmesi. *Klimik Dergisi*, 30(1), 32.

De Witte, T., Van Biezen, A., Hermans, J., Labopin, M., Runde, V., Or, R., Meloni, G., Mauri, S. B., Carella, A., Apperley, J., ve Others. (1997). Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 90(10), 3853–3857.

Diefenbach, C. S., Li, H., Hong, F., Gordon, L. I., Fisher, R. I., Bartlett, N. L., Crump, M., Gascoyne, R. D., Wagner, H., Stiff, P. J., Cheson, B. D., Stewart, D. A., Kahl, B. S., Friedberg, J. W., Blum, K. A., Habermann, T. M., Tusciano, J. M., Hoppe, R. T., Horning, S. J., ve Advani, R. H. (2015). Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. In *British Journal of Haematology*

Döhner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Burnett, A. K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R. A., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M. A., Sierra, J., Tallman, M. S., Löwenberg, B., ve Bloomfield, C. D. (2010). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. In *Blood*

Dokuzoğuz, B., Kiliç Ulu, A., Çelikbaş Kocagül, A., ve Ergönül, Ö. (2011). *Acinetobacter baumannii* bakteriyemilerinde mortalite için risk faktörleri. *Klinik Dergisi*, 24(3), 162–166.

Dreyling, M., ve Ladetto, M. (2021). *Indolent Lymphomas*. Springer Nature.

Dreyling, M., Lenz, G., Hoster, E., Van Hoof, A., Gisselbrecht, C., Schmits, R., Metzner, B., Truemper, L., Reiser, M., Steinhauer, H., ve Others. (2005). Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*, 105(7), 2677–2684.

Eser, F., Yilmaz, G. R., Güner, R., Tufan, Z. K., Güven, T., Açikgöz, Z. C., ve Taşyaran, M. A. (2018). Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonları: Risk Faktörleri. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 4(2), 144–151.

Faderl, S., Garcia-Manero, G., Thomas, D. A., ve Kantarjian, H. M. (2002). Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia- current concepts and future perspectives. In *Reviews in Clinical and Experimental Hematology*

Farag, S. S., Archer, K. J., Mrózek, K., Ruppert, A. S., Carroll, A. J., Vardiman, J. W., Pettenati, M. J., Baer, M. R., Qumsiyeh, M. B., Koduru, P. R., Ning, Y., Mayer, R. J., Stone, R. M., Larson, R. A., ve Bloomfield, C. D. (2006). Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. In *Blood*

Fechtner, K., Hillengass, J., Delorme, S., Heiss, C., Neben, K., Goldschmidt, H., Kauczor, H.-U., ve Weber, M.-A. (2010). Staging Monoclonal Plasma Cell Disease: Comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS Staging Systems. *Radiology*, 257(1), 195–204.

Ferrer, A., Salaverria, I., Bosch, F., Villamor, N., Rozman, M., Beà, S., Giné, E., López-Guillermo, A., Campo, E., ve Montserrat, E. (2007). Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*, 109(12), 2473–2480.

Fischer, K., Cramer, P., Busch, R., Böttcher, S., Bahlo, J., Schubert, J., Pflüger, K. H., Schott, S., Goede, V., Isfort, S., von Tresckow, J., Fink, A.-M., Bühler, A., Winkler, D., Kreuzer, K.-A., Staib, P., Ritgen, M., Kneba, M., Döhner, H., ... Wendtner, C.-M. (2012). Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. In *Journal of Clinical Oncology*

<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.1391>

Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., ve Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews. Microbiology*, 13(5), 269–284.

François, B., Trimoreau, F., Vignon, P., Fixe, P., Praloran, V., ve Gastinne, H. (1997). Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *The American Journal of Medicine*, 103(2), 114–120.

Gabay, C., ve Kushner, I. (1999). Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. In *New England Journal of Medicine*

Gawaz, M., Fateh-Moghadam, S., Pilz, G., Gurland, H. J., ve Werdan, K. (1995). Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *European Journal of Clinical Investigation*, 25(11), 843–851.

Goldberg, I., Shalmon, D., Shteinvil, R., Wasserman, A., Berliner, S., Levinson, T., Shapira, I., Shenhar-Tsarfaty, S., Meilik, A., Goldiner, I., Ziv-Baran, T., Sprecher, E., Ritter, O., ve Rogowski, O. (2021). The superiority of 72 h leukocyte descent over CRP for mortality prediction in patients with sepsis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 514, 34–39.

Goldstone, A. H., Richards, S. M., Lazarus, H. M., Tallman, M. S., Buck, G., Fielding, A. K., Burnett, A. K., Chopra, R., Wiernik, P. H., Foroni, L., Paietta, E., Litzow, M. R., Marks, D. I., Durrant, J., McMillan, A., Franklin, I. M., Luger, S., Ciobanu, N., ve Rowe, J. M. (2008). In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). In *Blood*

Görgeç, S., Kuzucu, Ç., Yetkin, F., ve Ersoy, Y. (2011). Kan kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Gram negatif bakterilerde tigesiklin ve diğer antimikrobiyallerin in vitro etkinliği ve karbapenemaz aktivitesinin araştırılması. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 18(2), 106–110.

Grimwade, D., ve Hills, R. K. (2009). Independent prognostic factors for AML outcome. In *Hematology* (2009). Iss. 1. /doi: 10.1185/educ.2009

Gümüş, A. (2020). *Hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi* [ESOGÜ, Tıp Fakültesi]. <http://hdl.handle.net/11684/2553>

Gungor, S., Karaayak Uzun, B., Gul Yurtsever, S., ve Baran, N. (2012). Antibiotic resistance in staphylococcus aureus strains isolated from blood cultures. *ANKEM Dergisi*, 26(4), 171–175.

Hacımustafaoğlu, M. (2017). Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). In *Journal of Pediatric Infection*

Haddad, S., Jabbour, J.-F., Hindy, J.-R., Makki, M., Sabbagh, A., Nayfeh, M., Boustany, M., El-Zein, S., Tamim, H., Zakhem, A. E., El Cheikh, J., Bazarbach, A., ve Kanj, S. S. (2021). Bacterial bloodstream infections and patterns of resistance in

patients with haematological malignancies at a tertiary centre in Lebanon over 10 years. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 27, 228–235.

Haksöyler, V., Kaya, Ö., Köşeci, T., Karakoç, E., ve Başlamışlı, İ. F. (2019). Dahiliye yoğun bakım ünitesinde trombositopeni ve mortalite ve morbidite ilişkisi. *Cukurova Medical Journal*, 44(2), 632–641.

Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., Hillmen, P., Keating, M. J., Montserrat, E., Rai, K. R., ve Kipps, T. J. (2008). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. In *Blood*

103, pp. 512–545. doi:10.1182/blood-2007-093093

Hamadani, M., ve Awan, F. T. (2009). Remission induction, consolidation and novel agents in development for adults with acute myeloid leukaemia. In *Hematological Oncology* <https://doi.org/10.1002/hon>

Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H. K., Vardiman, J., Lister, T. A., ve Bloomfield, C. D. (1999). The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. In *Annals of Oncology*

Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., Banks, P. M., Chan, J. K., Cleary, M. L., Delsol, G., De Wolf- Peeters, C., Falini, B., ve Gatter, K. C. (1994). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]. In *Blood*

Hasenclever, D., Diehl, V., Armitage, J. O., Assouline, D., Björkholm, M., Brusamolino, E., Canellos, G. P., Carde, P., Crowther, D., Cunningham, D., Eghbali, H., Ferm, C., Fisher, R. I., Glick, J. H., Glimelius, B., Gobbi, P. G., Holte, H., Horning,

S. J., Andrew Lister, T., ... Hudson, G. V. (1998). A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. In *New England Journal of Medicine*

Hehlmann, R. (2016). *Chronic Myeloid Leukemia*. Springer.

Hermine, O., Lefrère, F., Bronowicki, J.-P., Mariette, X., Jondeau, K., Eclache-Saudreau, V., Delmas, B., Valensi, F., Cacoub, P., Brechot, C., Varet, B., ve Troussard, X. (2002). Regression of Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes after Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *The New England Journal of Medicine*, 347(2), 89–94.

Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P., Bow, E. J., Brown, A. E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P. A., Rolston, K. V. I., Shenep, J. L., ve Young, L. S. (2002). 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. In *Clinical Infectious Diseases* Vol. 35, Issue 1, 1–10. <https://doi.org/10.1093/cid/cir215>

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 329(14), 987–994.

Iris Orams, G., ve Potter, M. (2012). *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. Springer Science ve Business Media.

Jiménez-Alcázar, M., Rangaswamy, C., Panda, R., Bitterling, J., Simsek, Y. J., Long, A. T., Bilyy, R., Krenn, V., Renné, C., Renné, T., Kluge, S., Panzer, U., Mizuta, R., Mannherz, H. G., Kitamura, D., Herrmann, M., Napirei, M., ve Fuchs, T. A. (2017). Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*, 358(6367), 1202–1206.

Johansson, D., Rasmussen, M., ve Inghammar, M. (2018). Thrombocytopenia in bacteraemia and association with bacterial species. *Epidemiology and Infection*, 146(10), 1312–1317.

Josting, A., Rudolph, C., Reiser, M., Mapara, M., Sieber, M., Kirchner, H. H., Dörken, B., Hossfeld, D. K., Diehl, V., ve Engert, A. (2002). Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. In *Annals of Oncology*

Kalkan, A., Özden, M., Denk, A., ve Kiliç, S. S. (2005). KAN KÜLTÜRLERİNDE ZOLE ED LEN M KROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI. *Ankem*.

https://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_19_1_17_21.pdf

Kalpadakis, C., Pangalis, G. A., Dimopoulou, M. N., Vassilakopoulos, T. P., Kyrtonis, M.-C., Korkolopoulou, P., Kontopidou, F. N., Siakantaris, M. P., Dimitriadou, E. M., Kokoris, S. I., Tsaftaridis, P., Plata, E., ve Angelopoulou, M. K. (2007). Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematological Oncology*, 25(3), 127–131.

Kansara, R., Kumar, R., ve Seftel, M. (2013). Is primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) indicated in the treatment of lymphoma? *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis*, 49(1), 51–55.

Kantarjian, H., Thomas, D., O'Brien, S., Cortes, J., Giles, F., Jeha, S., Bueso-Ramos, C. E., Pierce, S., Shan, J., Koller, C., Beran, M., Keating, M., ve Freireich, E. J. (2004). Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. In *Cancer*

Kaplan, R. N., ve Bussel, J. B. (2004). Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. In *Pediatric Clinics of North America*

Kapur, R., Heitink-Pollé, K. M. J., Porcelijn, L., Benthage, A. E. H., Bruin, M. C. A., Visser, R., Roos, D., Schasfoort, R. B. M., de Haas, M., van der Schoot, C. E., ve Vidarsson, G. (2015). C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. *Blood*, 125(11), 1793–1802.

Kara, A. V., ve Aksu, S. (2018). İmatinib tedavisi alan kronik myeloid lösemi hastalarında tedavi etkinliğinin ve prognozun değerlendirilmesi. In *Dicle Tıp Dergisi*

Kartal, Y. (2014). *Hematolojik maligniteli febril nötropenik olgularda mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi* [ESOGÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <http://hdl.handle.net/11684/748>

Kern, W. V. (2006). Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42(4), 533–540.

Khan, A. B., Barrington, S. F., Mikhaeel, N. G., Hunt, A. A., Cameron, L., Morris, T., ve Carr, R. (2013). PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*, 122(1), 61–67.

Kirkizlar, H. O., ve Demir, A. M. (2020). Retrospective Analysis of Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Single Institution Experience. In *LLM Dergi*

Klastersky, J., Awada, A., Paesmans, M., ve Aoun, M. (2011). Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology*

Klepin, H. D., ve Balducci, L. (2009). Acute Myelogenous Leukemia in Older Adults. In *The Oncologist*

Koch, P., Probst, A., Berdel, W. E., Willich, N. A., Reinartz, G., Brockmann, J., Liersch, R., del Valle, F., Clasen, H., Hirt, C., ve Others. (2005). Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(28), 7050–7059.

Kolgelier, S., Kucuk, A., Aktug Demir, N., Ozcimen, S., ve Demir, L. S. (2012). Nosocomial infections in intensive care units: Etiology and predisposing factors. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 2(1), 1–5.

Koyama, K., Katayama, S., Muronoi, T., Tonai, K., Goto, Y., Koinuma, T., Shima, J., ve Nunomiya, S. (2018). Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PloS One*, 13(1), e0192064.

Kraemer, B. F., Campbell, R. A., Schwartz, H., Franks, Z. G., Vieira de Abreu, A., Grundler, K., Kile, B. T., Dhakal, B. K., Rondina, M. T., Kahr, W. H. A., Mulvey, M. A., Blaylock, R. C., Zimmerman, G. A., ve Weyrich, A. S. (2012). Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets. *Blood*, 120(25), 5014–5020.

Kullaya, V., de Jonge, M. I., Langereis, J. D., van der Gaast-de Jongh, C. E., Büll, C., Adema, G. J., Lefeber, D., Cremers, A. J., Mmbaga, B. T., de Groot, P. G., de Mast, Q., ve van der Ven, A. J. (2018). Desialylation of Platelets by Pneumococcal Neuraminidase A Induces ADP-Dependent Platelet Hyperreactivity. *Infection and Immunity*, 86

Larson, R. A., Dodge, R. K., Burns, C. P., Lee, E. J., Stone, R. M., Schulman, P., Duggan, D., Davey, F. R., Sobol, R. E., ve Frankel, S. R. (1995). A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. In *Blood*

Lefrère, F., Hermine, O., Belanger, C., François, S., Tilly, H., de La Cour, J.-C. L., Valensi, F., Varet, B., ve Troussard, X. (2000). Fludarabine: an effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia*, 14(4), 573–575.

Leung, W. H., Tsang, S. F. D., ve Chim, C. S. (2005). Extrapulmonary tuberculous abscess in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) treated with fludarabine: case report and review of literature. *American Journal of Hematology*, 79(3), 246–247.

Longo, D. L., Jameson, J. L., ve Kasper, D. (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine: Volume 2*. Macgraw-Hill.

Maharaj, S., ve Chang, S. (2018). Anti-PF4/heparin antibodies are increased in hospitalized patients with bacterial sepsis. *Thrombosis Research*, 171, 111–113.

Marti, F., Marti Marti, F., Cullen, M. H., ve Roila, F. (2009). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. In *Annals of Oncology*

[http://www.annals.org/article/S0959-6248\(09\)00166-0](http://www.annals.org/article/S0959-6248(09)00166-0)

Martínez-Trillos, A., Gaya, A., Maffioli, M., Arellano-Rodrigo, E., Calvo, X., Díaz-Beyá, M., ve Cervantes, F. (2010). Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. In *Annals of Hematology*

Maschmeyer, G., Beinert, T., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Einsele, H., Heinz, W., Heussel, C. P., Kahl, C., Kiehl, M., Lorenz, J., Hof, H., ve Mattiuzzi, G. (2009). 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. In *European Journal of Cancer*

Mattison, R. J., ve Larson, R. A. (2009). Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. In *Current Opinion in Oncology*

McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., ve de Benoist, B. (2009). Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutrition*, 12(4), 444–454.

Means, R. T. (2000). The anaemia of infection. *Best Practice ve Research. Clinical Haematology*, 13(2), 151–162.

Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Price, N., Dinges, D. F., ve Mullington, J. M. (2001). Absence of Diurnal Variation of C-Reactive Protein Concentrations in Healthy Human Subjects. In *Clinical Chemistry*

Mendes, A. V. A., Sapolnik, R., ve Mendonça, N. (2007). New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. In *Jornal de Pediatria* (Vol. 81, Issue 1, p. 54). <https://doi.org/10.1016/j.jped.2006.11.005>

Mermel, L. A., Farr, B. M., Sherertz, R. J., Raad, I. I., O’Grady, N., Harris, J. S., ve Craven, D. E. (2001). Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 22(4), 222–242.

Mesa, R. A., Silverstein, M. N., Jacobsen, S. J., Wollan, P. C., ve Tefferi, A. (1999). Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976-1995. In *American Journal of Hematology*

Mesa, R. A., Steensma, D. P., Pardanani, A., Li, C.-Y., Elliott, M., Kaufmann, S. H., Wiseman, G., Gray, L. A., Schroeder, G., Reeder, T., Zeldis, J. B., ve Tefferi, A. (2003). A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. In *Blood*

Mhaskar, R., Clark, O. A. C., Lyman, G., Engel Ayer Botrel, T., Morganti Paladini, L., ve Djulbegovic, B. (2014). Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , 10, CD003039.

Moreno, C., ve Montserrat, E. (2008). New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. In *Blood Reviews*

Mughal, T., ve Goldman, J. M. (2008). *Chronic Myeloproliferative Disorders*. Taylor ve Francis.

Muronoi, T., Koyama, K., Nunomiya, S., Lefor, A. K., Wada, M., Koinuma, T., Shima, J., ve Suzukawa, M. (2016). Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thrombosis Research*, 144, 169–175.

Murray, B. E. (1990). The life and times of the Enterococcus. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(1), 46–65.

Mustafa, M. M. (1994). Cytomegalovirus infection and disease in the immunocompromised host. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 13(4), 249.

Nelson, M., Horsman, D. E., Weisenburger, D. D., Gascoyne, R. D., Dave, B. J., Loberiza, F. R., Ludkovski, O., Savage, K. J., Armitage, J. O., ve Sanger, W. G. (2008). Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma. In *British Journal of Haematology*

Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg, L., ve Crowther, M. A. (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. In *Blood*

Nicolai, L., ve Massberg, S. (2020). Platelets as key players in inflammation and infection. *Current Opinion in Hematology*, 27(1), 34–40.

Nooka, A. K., Nabhan, C., Zhou, X., Taylor, M. D., ve Byrtek, M. (2013). Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort *Annals of Oncology*:

Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419368656>

[No title]. (n.d.-a). Retrieved October 4, 2022, from
<http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/5/5.34.pdf>

[No title]. (n.d.-b). Retrieved October 4, 2022, from
http://www.floradergisi.org/managete/fu_folder/2003-03/2003-8-3-207-212.pdf

O'Brien, S. G. (1997). 12 Autografting for chronic myeloid leukaemia. In *Baillière's Clinical Haematology*

O'Connor, O. A., Kim, W. S., ve Zinzani, P. L. (2021). *The Peripheral T-Cell Lymphomas*. John Wiley ve Sons.

Orak, M., Karakoç, Y., Ustundag, M., Yildirim, Y., Celen, M. K., ve Güloğlu, C. (2018). An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patients with sepsis who applied to the emergency department. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(5), 667–671.

Özkaya, E., Tümer, S., Kirişçi, Ö., Çalışkan, A., ve Erdoğan, P. (2015). Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Tercibi Biyoloji Dergisi*, 72(2), 115–122.

Passamonti, F., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Morra, E., Rumi, E., Cazzola, M., ve Tefferi, A. (2010). Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. In *Blood*

Pepys, M. B. (1981). C-REACTIVE PROTEIN FIFTY YEARS ON. In *The Lancet*

Piris, M. A. (2013). I. Pathological and clinical diversity in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological Oncology*, 31 Suppl 1(S1), 23–25.

Pittet, D., Li, N., Woolson, R. F., ve Wenzel, R. P. (1997). Microbiological Factors Influencing the Outcome of Nosocomial Bloodstream Infections: A 6-Year Validated, Population-Based Model. In *Clinical Infectious Diseases*

Project, T. N.-H. L. C., ve The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. (1997). A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. In *Blood*

Provan, D., Stasi, R., Newland, A. C., Blanchette, V. S., Bolton-Maggs, P., Bussel, J. B., Chong, B. H., Cines, D. B., Gernsheimer, T. B., Godeau, B., Grainger, J., Greer, I., Hunt, B. J., Imbach, P. A., Lyons, G., McMillan, R., Rodeghiero, F., Sanz, M. A., Tarantino, M., ... Kuter, D. J. (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. In *Blood*

Rai, K. R., Sawitsky, A., Cronkite, E. P., Chanana, A. D., Levy, R. N., ve Pasternack, B. S. (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. In *Blood*

Rajkumar, S. V. (2014). A Dimopoulos M., Palumbo A., Bladé J., Merlini G., Mateos M. V. , Kumar S. , Hillengass J. , Kastritis E. , Richardson P. , ve ark. International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *Lancet Oncol*, 15, e538–e548.

Rajkumar, S. V., ve Vincent Rajkumar, S. (2013). IV. Initial treatment of multiple myeloma. In

Rajkumar, S. V., ve Vincent Rajkumar, S. (2019). Multiple myeloma: Every year a new standard? In *Hematological Oncology*

Reinhart, K., ve Karzai, W. (1998). Re: Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the perioperative period. Oczenski ve ark., Eur J Anaesthesiol 1998; 15: 129–132. In *European Journal of Anaesthesiology*

Reinhart, K., Karzai, W., ve Meisner, M. (2000). Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. In *Intensive Care Medicine*

Reyes Mondragón, A. L., Cantú-Rodríguez, O. G., Garza-Acosta, A. C., Gutiérrez-Aguirre, C. H., Colunga Pedraza, P. R., Del Carmen Tarín-Arzaga, L., Jaime-Pérez, J. C., Hawing Zárate, J. A., González-Cantú, G. A., Villalobos-Gutiérrez, L. E., Jiménez-Castillo, R. A., Vera-Pineda, R., ve Gómez-Almaguer, D. (2021). Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia. *Blood Cells, Molecules ve Diseases*, 90, 102586.

Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., Michel, M., Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Cines, D. B., Chong, B. H., Cooper, N., Godeau, B., Lechner, K., Mazzucconi, M. G., McMillan, R., Sanz, M. A., Imbach, P., Blanchette, V., Kühne, T., Ruggeri, M., ve George, J. N. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. In *Blood*

Romaguera, J. E., Fayad, L., Rodriguez, M. A., Broglio, K. R., Hagemester, F. B., Pro, B., McLaughlin, P., Younes, A., Samaniego, F., Goy, A., Sarris, A. H., Dang, N. H., Wang, M., Beasley, V., Jeffrey Medeiros, L., Katz, R. L., Gagneja, H., Samuels, B. I., Smith, T. L., ve Cabanillas, F. F. (2005). High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and

Cytarabine. In *Journal of Clinical Oncology*

Rowe, J. M. (2005). Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. In *Blood*

Ruskoné-Fourmestiaux, A., Fischbach, W., Aleman, B. M. P., Boot, H., Du, M. Q., Megraud, F., Montalban, C., Raderer, M., Savio, A., Wotherspoon, A., ve on behalf of the EGILS group. (2011). EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*, 60(6), 747–758.

Ruuskanen, O., Sarkkinen, H., Meurman, O., Hurme, P., Rossi, T., Halonen, P., ve Hänninen, P. (1984). Rapid diagnosis of adenoviral tonsillitis: A prospective clinical study. In *The Journal of Pediatrics*

Sáez-Llorens, X., ve Lagrutta, F. (1993). The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 12(1), 83.

Safak, B., ve Kilinc, O. (2016). Microorganisms isolated from blood cultures during 2010-2015 and their antimicrobial susceptibilities. *KLIMIK Dergisi*, 29(2), 61–65.

Sağlam, D., Durmaz, S., Kiliç, H., Atalay, M. A., Erçal, B. D., Şarli, Ş., ve Perçin, D. (2011). KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI SUŞLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATERNLERİ. *Ankem Derg*, 25(4), 250–255.

Samaha, H., Dumontet, C., Ketterer, N., ve Moullet, I. (1998). Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*.
<https://www.nature.com/articles/2401121>

Sehn, L. H., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P., Klasa, R., Savage, K. J., Shenkier, T., Sutherland, J., Gascoyne, R. D., ve Connors, J. M. (2007). The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. In *Blood*

Shenoy, P. J., Malik, N., Nooka, A., Sinha, R., ve Ward, K. C. (2011). Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*.

Sieniawski, M., Franklin, J., Nogova, L., Glossmann, J.-P., Schober, T., Nisters-Backes, H., Diehl, V., ve Josting, A. (2007). Outcome of Patients Experiencing Progression or Relapse After Primary Treatment With Two Cycles of Chemotherapy and Radiotherapy for Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma. In *Journal of Clinical Oncology*

Sokal, J. E., Cox, E. B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G. A., Robertson, J. E., Tso, C. Y., Braun, T. J., Clarkson, B. D., ve Cervantes, F. (1984). Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 63(4), 789–799.

Soyer, N., Yılmaz, F., Aydemir, Ş., Tombuloğlu, M., Dirican, A., Çağırğan, S., ve Dönmez, A. (2015). Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi verilen hastalarda febril nötropenik atak gelişimi için risk faktörleri. In *Ege Tıp Dergisi*

Stark, R. J., Aghakasiri, N., ve Rumbaut, R. E. (2012). Platelet-derived Toll-like receptor 4 (Tlr-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia. *PloS One*, 7(7), e41254.

Swerdlow, S. H. (n.d.). *CE, Harris NL et al (Eds.), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008. IARC Press. Lyon, France.*

Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., ve Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. In *Blood*

Tanriverdi Çaycı, Y., çınar, C., Gür Vural, D., Bilgin, K., ve Birinci, A. (2021). Investigation of Aminoglycoside Resistance in Enterobacteriaceae and Nonfermentative Gram Negatif Bacteria. *Van Medical Journal*, 28(1), 62–67.

Tekgöl, Z. T., Özkarakaş, H., Şen, M. E., Çalik, Ş., Tosun, S., Ari, A., ve Yalinç, S. (2019). SANTRAL KATETER İLE İLİŞKİLİ KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 23(4), 323–329.

Thiebaut, A., Vernant, J. P., Degos, L., Huguet, F. R., Reiffers, J., Sebban, C., Lepage, E., Thomas, X., ve Fièvre, D. (2000). ADULT ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA STUDY TESTING CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS AND ALLOGENEIC TRANSPLANTATION. In *Hematology/Oncology Clinics of North America*

Thieblemont, C., ve Coiffier, B. (2006). Management of marginal zone lymphomas. *Current Treatment Options in Oncology*.
https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-006-0014-9vecasa_token=UcNLuke7IikAAAAA:WbVG5nummM512ffhpU5qUmtAsL4A5kWPSQYLJ5YNIEqpvk4aRzfy9n0JRvAFk1IceYN-bhMBklAir6M

Thieblemont, C., Felman, P., Callet-Bauchu, E., Traverse-Glehen, A., Salles, G., Coiffier, B., ve Berger, F. (2003). Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *The Lancet Oncology*, 4(2), 95–103.

Tiemann, M., Schrader, C., Klapper, W., Dreyling, M. H., Campo, E., Norton, A., Berger, F., Kluin, P., Ott, G., Pileri, S., Pedrinis, E., Feller, A. C., Merz, H., Janssen, D., Hansmann, M. L., Krieken, H., Moller, P., Stein, H., Unterhalt, M., ... Parwaresch, R. (2005). Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. In *British Journal of Haematology*

Tsimberidou, A. M., Catovsky, D., Schlette, E., O'Brien, S., Wierda, W. G., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G., Wen, S., Do, K.-A., Lerner, S., ve Keating, M. J. (2006). Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*, 107(1), 125–135.

Üstün, C. (2010). Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları. *ANKEM Dergisi*, 24(1), 1–6.

Venkata, C., Kashyap, R., Farmer, J. C., ve Afessa, B. (2013). Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *Journal of Intensive Care Medicine*, 1(1), 9.

Vigushin, D. M., Pepys, M. B., ve Hawkins, P. N. (1993). Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. In *Journal of Clinical Investigation*

Vogel, S., Bodenstein, R., Chen, Q., Feil, S., Feil, R., Rheinlaender, J., Schäffer, T. E., Bohn, E., Frick, J.-S., Borst, O., Münzer, P., Walker, B., Markel, J., Csanyi, G., Pagano, P. J., Loughran, P., Jessup, M. E., Watkins, S. C., Bullock, G. C., ... Neal, M. D. (2015). Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(12), 4638–4654.

Weiss, B. M., Abadie, J., Verma, P., Howard, R. S., ve Michael Kuehl, W. (2009). A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. In *Blood*

Widell, S., Hast, R., Auer, G., Cox, C., ve Bennett, J. M. (1999). DNA image cytometry in MDS bone marrow smears. In *British Journal of Haematology*

Will, B., Zhou, L., Vogler, T. O., ve Ben-Neriah, S. (2012). Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. *Blood, The Journal*.
<https://ashpublications.org/blood/article-abstract/120/10/2076/30478>

Wirth, A., Gospodarowicz, M., Aleman, B. M. P., Bressel, M., Ng, A., Chao, M., Hoppe, R. T., Thieblemont, C., Tsang, R., Moser, L., Specht, L., Szpytma, T., Lennard, A., Seymour, J. F., ve Zucca, E. (2013). Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24(5), 1344–1351.

Woll, P. S., Kjällquist, U., Chowdhury, O., Doolittle, H., Wedge, D. C., Thongjuea, S., Erlandsson, R., Ngara, M., Anderson, K., Deng, Q., Mead, A. J., Stenson, L., Giustacchini, A., Duarte, S., Giannoulatou, E., Taylor, S., Karimi, M., Scharenberg, C., Mortera-Blanco, T., ... Jacobsen, S. E. W. (2014). Myelodysplastic Syndromes Are Propagated by Rare and Distinct Human Cancer Stem Cells In Vivo. *Cancer Cell*, 25(6), 794–808.

Xing, K. H., Kahlon, A., Skinnider, B. F., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., Sehn, L. H., Savage, K. J., Slack, G. W., Shenkier, T. N., Klasa, R., Gerrie, A. S., ve Villa, D. (2015). Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. *British Journal of Haematology*, 169(4), 520–527.

Yahalom, J. (2001). MALT Lymphomas: A radiation oncology viewpoint. In *Annals of Hematology, ek Supplement; Berlin volume*

Yahav, D., Paul, M., Fraser, A., Sarid, N., ve Leibovici, L. (2007). Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. In *The Lancet Infectious Diseases*

Yakupoğullari, Y., Gündüz, A., Özcan, M., Doğukan, M., Seyrek, A., ve Yilmaz, M. (2006). Staphylococcus Aureus Suşlarının Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin ve Moksifloksasin Duyarlılıkları. *Fırat Tıp Dergisi*, 11(1), 45–47.

Yanada, M., Matsuo, K., Emi, N., ve Naoe, T. (2005). Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission. In *Cancer* 10

/10.1007/s12091-005-0001-2

Zencir, M., Ari, A., Yilmaz, N., Avci, M., Çalik, Ş., Coşkun, S. A., Bal, F., ve Ağuş, N. (2016). Antibiotic susceptibility of methicillin resistant staphylococcus aureus strains, clinical features of patients and factors affecting mortality. *ANKEM Dergisi*

Zucca, E., Conconi, A., ve Laszlo, D. (2013). Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year *Journal of Clinical*.
<https://www.academia.edu/download/47333682/565.full.pdf>

7. EKLER

8. EK-1: Etik kurul kararı

Yazın Tarihi ve Sayısı: 04.03.2022-113326



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-113326 -66
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

04.03.2022

Sayın Doç. Dr. Tuba HACİBEKİROĞLU

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 18.02.2022 tarihli 66 sayılı düzeltme başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Hematolojik Malignite Tanılı Hastaların Son 5 Yıllık Antibiyogramlarının ve Laboratuvar Değerlerinin Retrospektif Analizi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aşlı ile Aynıdır
04.03.2022

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Teşkilatı Kodu: BSL5FJ6F0 Pm Kodu: 08052

Belge Takip Adresi: <https://turkce.gov.tr/belgeTakip?belgeId=BSL5FJ6F0&pmS=113326>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Koculuk Kampüsü, Koculuk,

Adapazarı/Sakarya

Telefon: No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Eyrak Sorumlusu



Telefon No: 2953129

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Fatıma Nur	Soyadı	KOZHAN
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce			