



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARINDA
ANTİBİYOTERAPİYE BAŞLAMA ZAMANININ;
MORTALİTE, ENFEKSİYON GELİŞİMİ VE HASTANEDE
YATIŞ SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KORKUT

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE FEBRİL NÖTROPENİ
HASTALARINDA ANTİBİYOTERAPİYE BAŞLAMA
ZAMANININ; MORTALİTE, ENFEKSİYON
GELİŞİMİ VE HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KORKUT

Antalya, 2016



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE FEBRİL NÖTROPENİ
HASTALARINDA ANTİBİYOTERAPİYE BAŞLAMA
ZAMANININ; MORTALİTE, ENFEKSİYON
GELİŞİMİ VE HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KORKUT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan, başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Prof. Dr. Seçgin Söyüncü'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yıldırım Çete'ye ve saygıdeğer diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Oktay Eray'a, Prof. Dr. Cem Oktay'a, Doç. Dr. Ahmet Fırat Bektaş'a, Doç. Dr. Mutlu Kartal'a, Doç. Dr. Erkan Göksu'ya, Doç. Dr. Özlem Yiğit'e ve Doç. Dr. Aslıhan Yürüktümen Ünal'a,

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Mücahid Alp Arslan'a,

Beni bu günlere getiren, yaşamımın her anında sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili anne ve babama,

Gerek yoğun meslek hayatımda, gerek tez çalışmalarım dönemlerinde sevgi, sabır ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Dr. Ayşegül Korkut'a ve zamanından çaldığım sevgili oğlum Gökhan'a çok teşekkür ediyorum.

Hekimlik mesleğini seçmemde ve tıp fakültesindeki zorlu eğitim sürecini başarıyla tamamlarken desteğini hiçbir zaman benden esirgememiş olan, uzmanlık eğitimime başlarken yokluğuyla bana ve aileme en derin acılar yaşatmasına karşın, kendisiyle gurur duymamızı sağlayan vatan millet uğruna hayatı feda eden, Türk Silahlı Kuvvetlerinin şerefli subayları arasında vazifesini kahramanca yapmış olan, Hakkari/Şemdinli'de icra etmiş olduğu son operasyonda, vatan için canı pahasına gözünü kırpmadan bölücü terör örgütü mensuplarıyla burun buruna göğüs göğüse savaşıarak, askerlik mesleğinde en yüksek ve en kutsal rütbe olan şehitlik mertebesine ulaşan, varlığını her daim yüreğimde hissettiğim Yüksekova/Hakkari Jandarma Özel Harekat Bölük Komutanı Ağabeyim Şehit Jandarma Üsteğmen Gökhan Korkut'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum. Ruhun Şaad Olsun Ağabey!

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kısaltmalar Dizini.....	vi-vii
Şekiller Dizini.....	viii
Çizelgeler Dizini.....	ix-xi
1. GİRİŞ ve AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanımlamalar.....	4
2.1.1. Ateş ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi.....	4
2.1.2. Enfeksiyonlara Karşı Vücudun Savunma Hücreleri.....	4
2.1.3. Nötropeni.....	7
2.1.4. Enfeksiyon Kategorileri.....	8
2.1.5. Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar.....	8
2.2. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri.....	9
2.2.1. Öykü ve fizik muayene.....	9
2.2.2. Laboratuvar değerlendirmesi, görüntüleme yöntemleri ve mikrobiyolojik incelemeler.....	10
2.3. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi.....	12
2.4. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalar.....	14
2.4.1. Sistemlere Göre Fırsatçı Enfeksiyon Etkenleri.....	16
2.4.2. Candida Enfeksiyonları.....	16
2.4.3. Fırsatçı Bakteriyemi.....	17
2.4.4. Fırsatçı Pulmoner Enfeksiyonlar.....	17
2.4.5. Fırsatçı Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	19
2.5. Febril Nötropenik Hastalarda Başvuruda Tedavi Planlaması.....	19
2.5.1. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Empirik IV Antibiyoterapi.....	20
2.5.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Empirik Antibiyoterapi.....	23

İÇİNDEKİLER (Devamı)

Sayfa

2.5.3. Başlangıç Empirik Antibiyoterapi Tedavi Yanıtının Değerlendirilme Zamanı ve Tedavi Modifikasyonları.....	23
2.5.4. Klinik Yanıt Durumunda Antibiyoterapi Süresi.....	24
2.5.5. Empirik Antifungal Tedavi.....	26
2.5.6. Empirik Tedavide Kullanılan Antifungal İlaçlar.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	69
7. ÖZET.....	70
8. ABSTRACT.....	71
9. KAYNAKLAR.....	72

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
amB-d	Amfoterisin B Deoksikolat
AC	Akciğer
ACEİ	Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri
AF	Atrial Fibrilasyon
Bph	Benign Prostat Hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CFU	Colony Forming Unit
CMV	Sitomegalovirüs
CVC	Santral Venöz Katater
DM	Diabetes Mellitus
EORTC	Uluslararası Antimikrobiyal Terapi Birliği ve Avrupa Kanser Araştırma Tedavi Organizasyon Grubu
FEN	Febril Nötropeni
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GİS	Gastro İntestinal Sistem
GSBL	Geniş Spektürlü Beta Laktamaz
GVHD	Graft Versus Host Disease
Glp	Glikopeptit
HOCl	Hipoklorit
- OH	Hidroksil radikali
HT	Hipertansiyon
Hpl	Hiperlipidemi
IDSa	Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi
IV	İntravenöz
iNOS	Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
K	Potasyum

KISALTMALAR DİZİNİ (Devamı)

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokerleri
KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
KKY	Konjestif Kalp Yetersizliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
LP	Lomber Ponksiyon
MASSC	The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
MNS	Mutlak Nötrofil Sayısı
MPO	Myeloperoksidaz
NBA	Nedeni Bilinmeyen Ateş
NSAİİ	Non Steroid Antiinflatuar İlaç
NO	Nitrik oksit
OONO –	Peroksinitrit
PA	Postero-Anterior
PNL	Polimorfo Nükleer Lökosit
PCP	Pneumocystis Jiroveci Pnömonisi
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reaktif oksijen türleri
RT	Radyoterapi
SSS	Santral Sinir Sistemi
SSSE	Santral Sinir Sistem Enfeksiyonları
SVO	Serebro Vasküler Olay
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VRE	Vankomisine Dirençli Enterokok
YRBT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Kanda Bulunan Lökosit Tipleri ve Yüzdeleri.....	5
Şekil 2.2. Fagositoz ve Mikropların Hücre İçi Yıkımı.....	7
Şekil 3.1. Antibiyotik Protokolleri İçerisinde Yer Alan Antibiyotikler.....	31
Şekil 3.2. Hasta akış şeması.....	33
Şekil 4.1. Hastaların Acil Servise Başvurduğu Mevsimsel Dönem.....	35
Şekil 4.2. Antibiyotik Başlama Zamanı ile 1. Ay Sonunda Yaşama İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi.....	57
Şekil 4.3. Antibiyotik Başlama Zamanı ile 3. Ay Sonunda Yaşama İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi.....	58
Şekil 4.4. Antibiyotik Başlama Zamanı ile 6. Ay Sonunda Yaşama İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi.....	58

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Ateşle başvuru anında düşük riskli nötropenik ateş skorumlama sistemi (MASCC kriterleri).....	13
Çizelge 2.2. FEN ataklarında en sık izole edilen etkenler.....	14
Çizelge 2.3. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Başlangıç Antibiyotik Rejiminin Prensipleri.....	20
Çizelge 2.4. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Olası Farklı Enfeksiyonların Tanı Koyulmasındaki Yaklaşımlar.....	20
Çizelge 2.5. FEN Hastalarında persistant ateşin sebepleri.....	25
Çizelge 4.1. Hastaların Sosyodemografik Durumu, Acil Servis Triaaja Başvurduğu Zamandan Hastaneye Yatıncaya Kadar Geçen Sürenin Dağılımı.....	34
Çizelge 4.2. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Vital Bulgularının Durumu.....	35
Çizelge 4.3. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru – Hastaneden Çıkış Nötrofil Sayısı Dağılımı.....	36
Çizelge 4.4. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Acil Servise Başvurduğunda Antibiyotik Kullanım Durumu.....	37
Çizelge 4.5. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarından Kan Kültürü ve İdrar Kültürü Alınma Durumunu.....	37
Çizelge 4.6. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarından Kan ve İdrar Kültüründe Üreme Olanlarda Bakteriyel Etkenler.....	38
Çizelge 4.7. Enfeksiyon Odağı Olanlarda Enfeksiyon Kaynağının Sistemlere Göre Dağılımı.....	39
Çizelge 4.8. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru Öncesinde KT ve RT Alma Durumu.....	40
Çizelge 4.9. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarına G-CSF (Neupogen) Verilme Durumu.....	40
Çizelge 4.10. FEN Hastaların Altta Yatan Malignitelerinin Sistemlere Göre Dağılımı.....	41
Çizelge 4.11. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Eşlik Eden Hastalığı Olanlarda Hastalıkların Dağılımı.....	41

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devamı)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.12. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Aldıkları Antibiyotik Protokollerinin Dağılımı.....	42
Çizelge 4.13. Acil Servis Triaj Başvurusundan İlk Antibiyotiklerin Yapıldığı Sürelerin Dağılımı.....	42
Çizelge 4.14. Acil Servise Başvuran FEN Hastaların Hastanede Yatış Süresinin Durumu.....	43
Çizelge 4.15. Acil Servise Başvuran FEN Hastaların 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu.....	43
Çizelge 4.16. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarından Ölenler İçerisinde Ölüm Nedenlerine Göre Dağılımı.....	44
Çizelge 4.17. FEN Hastalarının Demografik Durumu (yaş, cinsiyet), Acil Servise Başvurduğu Dönem, Acil Serviste Kalış Süresi İle 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi.....	45
Çizelge 4.18. FEN Hastalarının Vital Durumu İle 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi.....	46
Çizelge 4.19. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru- Çıkış Nötrofil Sayısının 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi.....	47
Çizelge 4.20. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Kan-İdrar Kültürü Alınma Ve Üreme Durumunun 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi.....	49
Çizelge 4.21. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru Öncesinde KT-RT Alma , En Son Kaç Gün Önce Aldığı Ve Hastaneye Yatışı Sonrasında G-CSF (Neupogen) Verilme Durumunun 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumuyla İlişkisi.....	50
Çizelge 4.22. Acil Servise Başvuran FEN Hastaların Başvuru Öncesinde Antibiyotik Alma Durumu, Uygulanan Antibiyotik Protokollerinin Dağılımı, Eşlik Eden Hastalıkları, Antibiyotik Veriliş Süresi Ve Hastanede Yatış Süresi İle 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumunun İlişkisi.....	52
Çizelge 4.23. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarına Antibiyotik Veriliş Zamanı İle Hastanede Yatış Süresi Ve Enfeksiyon Odağı Gelişimi Üzerine Etkisi.....	54

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devamı)**Çizelge****Sayfa**

Çizelge 4.24. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının 1, 3 ve 6.Ay Sonunda Ölümle İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi.....	54
--	----



1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Malignitesi olan hastalarda enfeksiyonlar, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Bu hastaların ortak özelliği bağışıklığın bozulmasına neden olan nötropenin varlığıdır. 2007 yılında Courtney ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tipik olarak 38 derece ve üzeri ateşi olan ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500-1000 hücre/ml olan febril nötropenili hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı bilinmektedir (1). İlk kez 1966 yılında Bodey ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu nötrofil sayısının azalması ile enfeksiyon komplikasyonları arasında direkt ilişkiye bağlı olarak; kanser hastalarında enfeksiyonların en sık kemoterapi sonrası görülen nötropeniyle ilişkili olduğu bilinmektedir (1, 2). Bundan dolayıdır ki; Sickles ve arkadaşlarının bahsetmiş olduğu gibi günümüz modern tıbbın elde etmiş olduğu kanser tedavisindeki uzun dönem sağ kalıma rağmen, kanser tedavisi komplikasyonu olan enfeksiyonlar sık görülür ve bu hastalarda enfeksiyonlar özellikle uygun antibiyotik ile yönetimi geciktiğinde, kemoterapiyle ilişkili ölümlerin en önemli nedeni sayılırlar (3, 4).

Ateş, nötropenik hastalarda enfeksiyonun en sık bulgusudur. Nötrofillerin eksikliği inflamatuvar yanıtı bozduğu için enfeksiyon kaynağını lokalize eden klinik belirti ve bulgular silik kalabilir. Akciğer enfeksiyonu, produktif balgam ve radyolojik infiltrasyon olmadan ortaya çıkabildiği gibi bir böbrek enfeksiyonu da piyüriye yol açmayabilir. Bu nedenle rutin muayenede oral, anal bölgeler ve kateter giriş yerleri gözden kaçırılmamalıdır.

Özellikle deri ya da gastrointestinal mukoza bütünlüğü bozulmuş, santral venöz yol cihazı olan, nasogastrik sonda ve gastrostomi tüpüyle beslenmek zorunda olan ya da beslenme durumu bozulan hastalar febril nötropeni komplikasyonları için yüksek risk altında yer alırlar (5, 6).

Febril nötropenili hastalarda gizli bakteriyel enfeksiyon varlığı arttığı için erken tedavi edilmeli ve ampirik antibiyotik tedavi başlanmalıdır. Nitekim Dulisse ve arkadaşların yapmış olduğu bir çalışmada, bakteriyemik hastalarda erken tanı

konulup, erken tedavi edildiklerinde mortalite oranlarının düştüğü gösterilmiştir (7). Febril nötropenik kanser hastalarında gizli enfeksiyonlarının varlığıyla ilgili Hughes ve arkadaşlarının göstermiş olduğu bir başka çalışmada da febril nötropenili hastaların nerdeyse yarısında kanıtlanmış ya da gizli enfeksiyonun olduğu ve nötrofil sayısı <100 hücre/mm³ olan en azından her 5 hastadan birinde bakteriyemi varlığı bilinmektedir (8).

Gram negatif enterik bakterilerin febril nötropenili hastaların kanında en sık bulunan mikroorganizma olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Uluslararası Antimikrobiyal Terapi Birliği ve Avrupa Kanser Araştırma Tedavi Organizasyon Grubu (EORTC) 3 dekattan fazladır yapmış olduğu çalışmalarla bu hastalardaki mikrobiyolojik epidemiyolojik değişiklikleri yansıtmaktadır. Erken çalışmalarda gram negatif bakterilerin prevelansı önemli olmasına rağmen bu eğilim 1980'lerin ortasından itibaren gram pozitif mikroorganizma insidansında artışla beraber yön değiştirmiştir (9). Ancak Glauser ve Pizzo'nun yapmış olduğu bir çalışmada her yıl %3-4 hız olasılıkla gram negatif mikroorganizmaların yeniden güçlendiği görülmektedir (10).

Başlangıç antibiyotik tedavisindeki yenilikler sayesinde antibiyotiklere alınan yanıt hızları artmasıyla beraber febril nötropenili hastalarda enfeksiyonlar sonucu ölümler azalmıştır (11). O nedenle ilk ampirik antibiyotik seçimi potansiyel bakterileri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu olmalıdır.

Febril nötropenili kanser hastaları sıklıkla acil servislere başvururlar ve hızlı bir şekilde nötropenik hadiseler çözülünceye kadar intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Problem çoğu kanser hastasının febril nötropenik hadiseler geliştiğinde kolaylıkla ulaşabileceği kanser tedavi merkezlerinin hafta sonu ya da gece kapalı olması nedeniyle yerel hastanelerin acil servislerine başvurmalarıdır. Bundan dolayı acil servislerde hastaların tanınması ve başlangıç tedavilerinin değerlendirilmesi için uzun zaman beklenebiliyor (5).

Lin MY ve arkadaşlarının febril nötropenili ve septik şoktaki erişkin kanser hastalarında yoğun bakım ünitelerinde yapmış oldukları çalışmada

başlangıç antibiyotik tedavilerinde gecikmelerin mortalite artışı ile sonlandığını göstermişlerdir (12).

Bütün bu nedenlerden dolayı bu hastalarda başlangıç değerlendirmeleri ve özellikle ateş kaynağını saptamaya yönelik olarak da ayrıntılı fizik muayene sonrasında uygun laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Bu aşamadan sonra enfeksiyon hızlı seyirli olduğu için hiç vakit kaybetmeden odak biliniyorsa odağa yönelik, odak bilinmiyorsa ampirik olarak uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Bu çalışmanın amacı da acil servise başvuran malignite hastalarında gelişen febril nütropeni tedavisinde antibiyoterapi uygulama zamanının mortalite ve morbidite gelişimine etkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlamalar

2.1.1. Ateş ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi

2002 yılında Hughes ve arkadaşlarının nötropenik kanser hastalarında antimikrobiyal ajan kullanımı ile ilgili kılavuzunda tanımladıkları gibi oral veya aksiller tek sefer 38,3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38,0-38,2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanır (8).

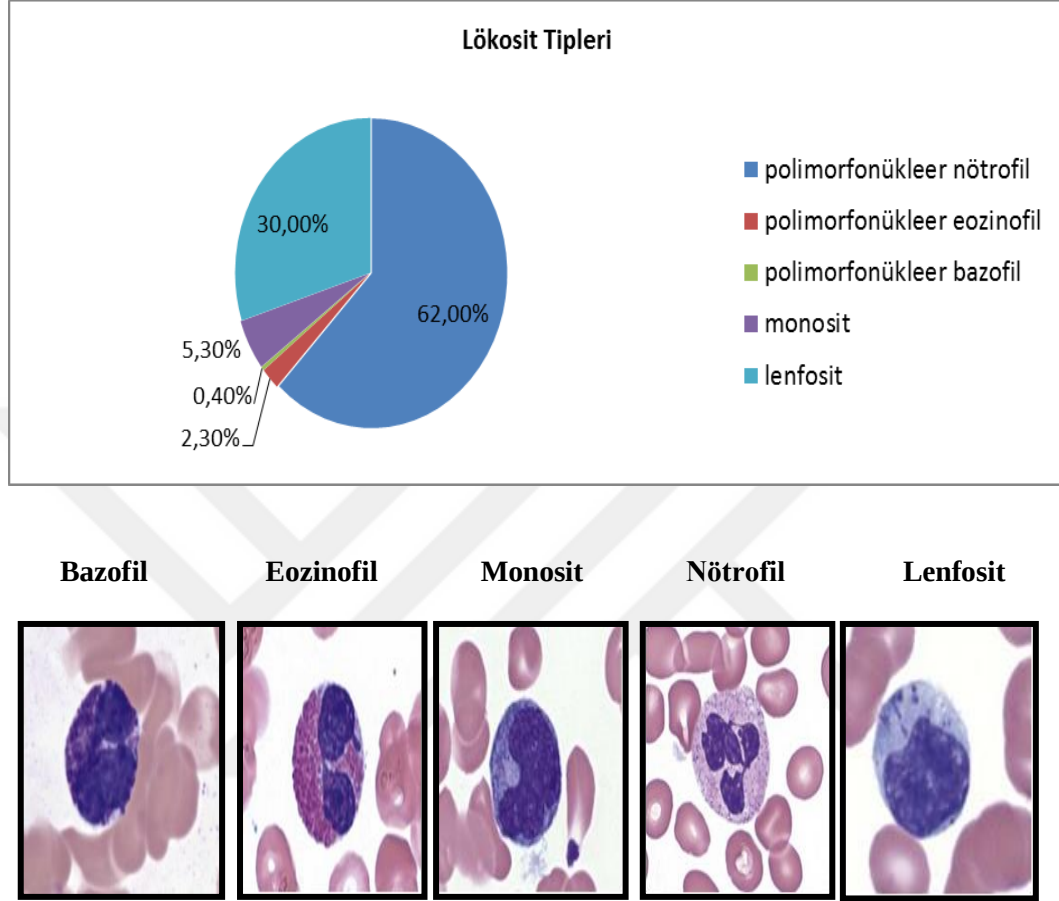
Beyinde kendiliğinden ya da toksik substratlar tarafından vücut ısısı kontrol merkezinin etkilenmesi sonucunda vücut sıcaklığında bir yükselme beklenir. Isı kontrol noktasının yeniden ayarlanması ateşle sonuçlanır. Bu yeniden ayarlanmaya pyojen olarak adlandırılan bakteriyel toksinler (lipopolisakkaridler), proteinler ve protein yıkım ürünleri neden olabilir. Bazı pyojenler direkt olarak ısı kontrol merkezini etkilerken büyük çoğunluğu indirekt etkiler (13).

Bakteriyel ya da viral partiküller vücuda yerleştiklerinde lökositler, doku makrofajları ve büyük granüler öldürücü lenfositler tarafından fagosit edilirler. Bu fagosit parçacıklara yanıt olarak, bu hücreler doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarında rol oynayan sitokinleri ve bir grup peptit sinyal moleküllerini salgılar. Ateşe sebep olan bu sitokinlerden en önemlilerinden biri interlökin-1'dir. İnterlökin-1 ateş reaksiyonunu ortaya çıkarmak için hipotalamus üzerinde rol alan prostoglandin E2 oluşumunu uyarır. İnterlökin-1 mekanizması ısı kontrol merkezinin sıcaklık ayarını yeniden ayarladığında, vücut sıcaklığı daha yüksek bir ısıda muhafaza edilir (13).

2.1.2. Enfeksiyonlara Karşı Vücudun Savunma Hücreleri

Vücudumuzun sürekli maruz kaldığı çeşitli toksik ve enfeksiyon ajanlarına karşı özel bir savunma sistemi vardır. Vücudun savunma sisteminin hareketli ünitesi kemik iliğinde ve lenfoid dokuda yer alan löksitlerdir. Mevcut olabilecek herhangi bir enfeksiyon yapıcı ajana karşı hızlı ve güçlü yanıt oluşturabilecek savunma yapabilmek için lökositler bu dokulardan inflamasyon

bölgesine taşınırlar. Kanda normalde 5 tip lökosit bulunur ve aşağıdaki grafikte yüzdeleriyle birlikte belirtilmiştir.



Şekil 2.1. Kanda Bulunan Lökosit Tipleri ve Yüzdeleri

Granülositler ve monositler fagositoz yoluyla organizmaları sindirerek onlara karşı vücudu korurlar. Lenfositlerin ise esas fonksiyonu immün sistem vasıtasıyla organizmalara invaze olup onları işaretleyerek yok etmektir. Beyaz kan hücrelerin esas varoluş nedenleri kemik iliğinden, lenfoid dokudan vücutta ihtiyaç olan bölgeye kan yoluyla taşınabilmeleridir. Kemik iliğinden salınan granülositlerin normalde yaşam süreleri dolaşan kanda 4 ya da 5 saattir ek olarak dokularda 4-5 gün kadardır. Ciddi doku enfeksiyonu varlığında toplam yaşam süreleri sıklıkla kısalır ve birkaç saatlik süreye düşer çünkü infekte olan bölgeye granülositler hızlı ve devamlı bir şekilde göç ederler, orada kendi fonksiyonlarını yerine getirirler ve süreç içinde yok edilirler (13).

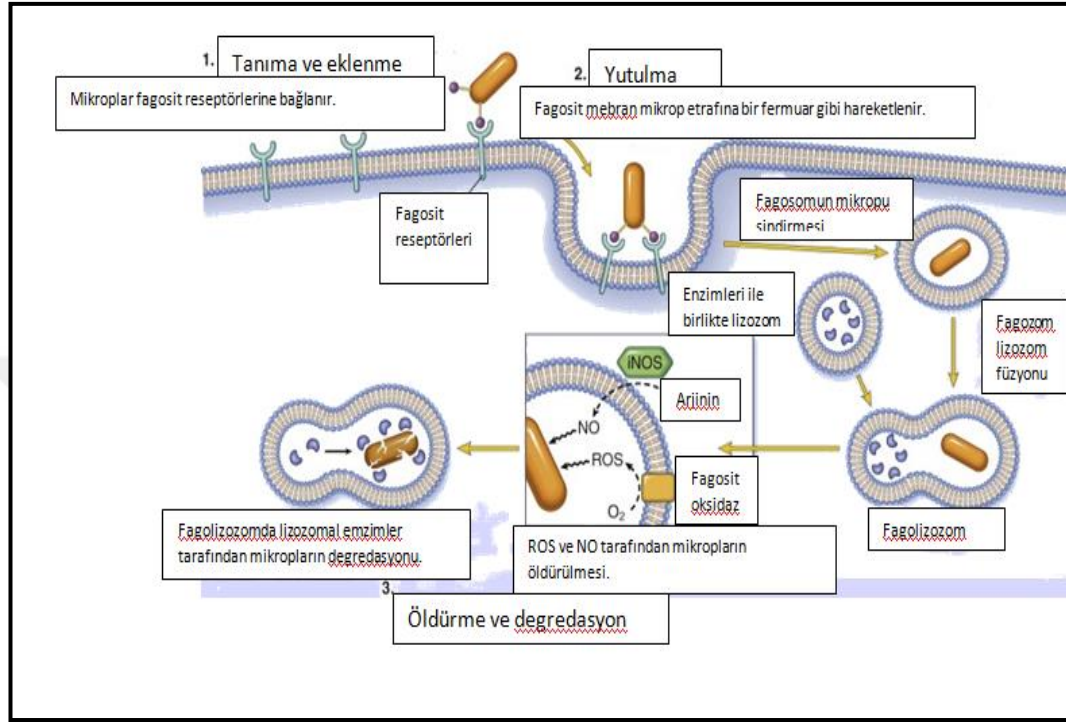
Monositlerde dokulara giriş yapmadan önce 10-12 saat kadar kısa bir taşınma süresine sahiptir. Dokulara ulaştıklarında öncelikle doku makrofajları olarak adlandırılan daha büyük formlara dönüşürler ve fagositoz fonksiyonlarını yerine getirerek yok edilinceye kadar ilgili dokuda aylarca sessiz kalabilirler (13).

Nötrofiller ve monositler esas olarak bakteri, virüs ve diğer zararlı ajanlara invaze olurlar, saldırırlar ve onları yok ederler. Nötrofiller matür hücrelerdir, dolaşan kanda bakteri ve virüslere saldırırlar ve yok ederler. Kandaki monositler de infeksiyon ajanlarına karşı az da olsa savaşma yetenekleri olan immatür hücrelerdir. Dokulara ulaştıklarında hastalık ajanlarına karşı mücadelede üstün yetenekleri olan matür makrofajlara dönüşürler.

Kemotaksis olarak adlandırılan nötrofil ve makrofajların her ikisinin de inflame bölgeden üretilen kemokinler vasıtasıyla ameboid hareketle dokulara migrasyon özelliği vardır. Nötrofil ve makrofajların en önemli özelliği fagositozdur. Fagositoz açıkça görülen nedenlerden ötürü seçicidir. Bazı fiziksel özellikler fagositoz şansını artırır. Çoğu doğal yapılarının fagositosise karşı düz yüzeylere sahip iken, yüzey ne kadar kabalaşırsa fagositoz olasılığı o kadar artar. Vücuttaki en doğal maddelerin fagositozu püskürtmek için, organizma proteinden koruyucu katmanlar oluşturur. Ölü dokular ve çoğu yabancı partiküllerin fagositoza maruz bırakan hiçbir koruyucu protein kılıfları yoktur. Vücutta aynı zamanda yabancı maddeleri tanıyan onlara bağlanan antikorlar vardır. Öyle ki antikora bağlanma yabancı partiküllerin fagositozunu da artırır. Yabancı bir partikül öncelikle fagositte edilir, lizozomal ve sitoplazmik granüllerin hızlıca fagositik veziküllerle teması gerçekleşir ve veziküllere sindirim enzimleriyle birlikte bakterisidal ajanlar dökülür (13).

Aşağıda Şekil 2.2' de fagositoz gösterilmiştir. Bir partikülün fagositozu (örneğin bakterinin), lökosit mebranı üzerinde bulunan resptöre bağlanmayı, yutulma ve fagositik vakuollerin lizozomlar ile füzyonunu içerir. Bunu lizozomal enzimler ve reaktif oksijen ve nitrojen türleri tarafından fagolizozomlarda partiküllerin sindirilerek yok edilmesi izler. Bu mikrobisidal ürünler süperoksitten elde edilen hipoklorit (HOCl), hidroksil radikali (- OH) ve nitrik oksit (NO) aslında peroksinitrit (OONO -) 'dir. Fagositoz sırasında, granül içeriği

hücre dışı dokulara serbest bırakılabilir (gösterilmemiştir). MPO, Myeloperoksidaz; iNOS, uyarılabilir NO sentazı; ROS, reaktif oksijen türleri (14).



Şekil 2.2. Fagositoz ve Mikropların Hücre İçi Yıkımı

2.1.3. Nötropeni

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi'nin (IDSA) nötropenik kanser hastalarında antimikrobiyal ajan kullanımı ile ilgili kılavuzunda belirttiği gibi nötropeni 'nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar' olarak tanımlanmıştır. Nötrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini arttırdığı gibi nötropenin şiddeti ve süresi de enfeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir. Nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlere baktığımızda derin nötropeni (nötrofil düzeyi $< 100/\text{mm}^3$), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin > 10 gün olması gibi faktörler yer alır (8, 15).

2.1.4. Enfeksiyon Kategorileri

Febril n topenik hastaların değerlendirilmesinde nedeni bilinmeyen ateş, klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon olmak üzere başlıca üç tip enfeksiyon tanımı kullanılır. Bunlarla ilgili tanımlar IDSA'nın kılavuzunda ve 2002 yılında Hughes ve arkadaşlarının n topenik kanser hastalarında antimikrobiyal ajan kullanımı ile ilgili kılavuzunda yer aldığı gibi;

NBA (Nedeni bilinmeyen ateş): G sterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon ( rneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon şeklinde tanımlanır.

2.1.5. Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar

Febril n topeni seyrinde kateter ile ilişkili enfeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan kateter enfeksiyonu ile ilgili tanımlar Mermel LA ve arkadaşlarının intravasküler kateter ilişkili enfeksiyonların yönetimiyle ilgili kılavuzda belirttiği şekilde;

Kolonize kateter: Klinik bulgu olmadan, kateter ucu, subkütan kateter segmentinden alınan kültürlerde ≥ 15 “colony-forming unit (cfu)” (semikantitatif kültür) veya $> 10^3$ cfu (kantitatif kültür)  reme veya kateter birleşme yerinde anlamlı üreme.

 ıkış-yeri enfeksiyonu: Kateter  ıkış yerinin < 2 cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endürasyon veya pürülan akıntı. Eşlik eden ateş ve kan kültüründe üreme olabilir.  ıkış yeri enfeksiyonu klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümante edilebilir.

Cep enfeksiyonu: Portlu kateter rezervuarı üzerindeki ciltte eritem ve nekroz veya port çevresinde pürülan eksüda saptanması.

Tünel enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca > 2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endürasyon saptanması.

Kateterle ilişkili sistemik enfeksiyon: Sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik ven ve kateterden aynı etkenin üremesi. Mikrobiyolojik dokümantasyon olmadığı durumda kateter çıkarılması ile sepsisin düzelmesi kateterle ilişkili sistemik enfeksiyonun dolaylı bulgusu sayılabilir.

Kontamine infüzyon materyaline bağlı sistemik enfeksiyon: İnfüzyon materyali ve periferik kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi şeklinde tanımlanır (16, 17).

2.2. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri

2.2.1. Öykü ve fizik muayene

Nötropenik ateş tespit edilen hastalarda hızlıca ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda nötrofil eksikliğine bağlı fagositoz bozukluğu olması ve inflamatuvar yanıtın bozulması nedeniyle klinik bulguların gizlenebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Örneğin; PA AC (postero-anterior akciğer) grafisinde belirgin infiltrasyon ve prodüktif balgam olmadan hafif bir öksürükle pnömoni gelişebileceği gibi BOS (beyin omurilik sıvısı) da pleositoz olmadan menenjit ve piyüri olmadan idrar yolu enfeksiyonu gelişebilir. Fizik muayenede özellikle perianal bölge, ağız boşluğu ve vasküler kateterlerin giriş yerleri gözden kaçabileceği için bu yerlerin muayenesine özen gösterilmelidir.

Dijital rektal muayene, nötropenik hastada rölatif olarak kontrendikedir ve ilk antibiyotik uygulama sonrasına bırakılmalıdır. Düzenli pansuman yapılmamış santral kataterlerin lümenlerinin pıhtı ile tıkanması sonucu gelişebilecek bakteriyel kolonizasyona bağlı endokardit tablosu ortaya çıkabilir. O nedenle tüneli kateterlerin giriş yerleri mutlaka değerlendirilmeli, ciltte kızarıklık, ısı artışı olup olmadığına bakılmalıdır.

2.2.2. Laboratuvar değerlendirmesi, görüntüleme yöntemleri ve mikrobiyolojik incelemeler

Başlangıç laboratuvar değerlendirmesi olarak tam kan sayımı, serum kreatin ve kan üre nitrojen düzeyiyle birlikte karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Bu hastalarda inflamatuvar yanıt bozuk olduğu için bazı laboratuvar testleri yetersiz kalabilir. Sickles ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir febril ntropenik kanser hasta serisinin bulunduğu çalışmada ‘idrар yolu enfeksiyonu olan nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$ olan hastaların sadece %11 inde piyüri’ tespit edilmiştir (3). Valdivieso M ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ‘ntropenik pnömoni hastalarının % 40’ında normal akciğer radyografisi var iken hastaların sadece %8’ inde gram boyamada PNL’ tespit edilmiştir (18). O nedenle bu hastaların özellikle respiratuvar semptomlara sahip olanlardan akciğer grafisi istenmelidir.

Etiyolojik ajanların çeşitliliğinden, izolasyonu zor bakterilerin enfeksiyon etkeni olabileceğinden, genel durumu ve altta yatan hastalığı nedeniyle zor örnek alınan hastalar olması ve tromositopenik olmaları invaziv girişimsel tanısal işlemleri zorlaştırması nedeniyle mikrobiyoloji laboratuvarıyla klinik diyalog halinde olunmalıdır.

Bütün hastalardan rutin kan kültürleri var ise kateter kültürüyle beraber idrar kültürü alınmalıdır. Tedavide gecikilmemesi için antibiyotik başlanmadan önce ateşi yükselmiş hastalarda mutlaka iki ayrı damardan kan kültürleri bir an önce alınmalıdır. Eğer hastada kalıcı ya da santral katateri varsa bir kültür de kataterden alınmalıdır. Raad I ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ‘farklı zamanlarda kataterden alınan kültür ile periferik venden alınan kültür arasında 2 saatten daha uzun zaman olması kateter ilişkili bakteriyemi için yüksek özgüllüğe sahiptir’. Standart katater kültürü kataterin çıkarılması dezavantajıyla birlikte katater ucunun 5-7 cm’lik kısmının semikantitatif ya da kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Kan ve katater kültürleri alınırken deri antisepsisi bu hastalarda çok önemlidir. Deri florasında yer alan koagülaz-negatif streptococci, difteroidler, alfa-hemolitik streptococci yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

Akciğer grafisinin normal olduğu olgularda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)’nin pnömoninin erken tanısında değerini gösteren

alışmalar olmakla beraber ampirik antimikrobik tedaviye yanıt vermeyen ve ilk tanısal girişimlerle tanıya ulaşılamayan olgularda YRBT önemli bilgiler sağlayabilir (19, 20).

Laboratuvar tanısında balgam örnekleri kullanılabilir ancak ağız florasındaki mikroorganizmalara bulaş olasılığı etken tanısını güçleştirdiği için en az iki ya da mümkünse üç örnek alınmalıdır.

Koşullar elverdiğinde bronkoskopi ile alınan bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, korumalı fırça veya transbronşiyal biyopsi kullanılabilir.

Özefajit düşündüren semptomları olan hastalarda yapılabiliyorsa özafagoskopi ile alınan doku biyopsisinin mikrobiyolojik örnekleme uygunudur.

Karın ağrısı ve ishali olan hastalarda dışkının direkt mikroskopik incelemesi daha çok protozoa açısından önemlidir. Clostridium difficile toksini araştırılması ve bakteriler için (Salmonella spp., Shigella spp.vb.) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatifse virüsler [rotavirüs, sitomegalovirüs (CMV)] veya protozoa (Cryptosporidium spp.) açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması uygun olur. Özellikle sağ alt kadrana ağrısı varlığında tiflit düşünülerek oral kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ekilmelidir.

SSS enfeksiyonları sık olmamakla birlikte tanı güçlüğü oluşturan enfeksiyonlardır. Etiyolojik ajana yönelik LP yapılarak BOS direkt inceleme ya da kültür ile etkene ulaşılabilir.

Febril ntopenik onkolojik hastalarda yüzeyel ve derin fırsatçı mantar enfeksiyonları sık görülür. En sık Candida türleri etkindir. Bunu daha seyrek olarak ve ikinci sırada Aspergillus türleri izler. Zygomycetes sınıfında bulunan mantarlar (Rhizopus spp., Mucor spp.), C. neoformans ve son yıllarda mantar olarak tanımlanan Pneumocystis jirovecii daha nadir olarak fırsatçı mikozlara yol açar.

Fırsatçı fungal enfeksiyonların tanısında en sık kullanılan serolojik testlerin içinde BOS ve serumda C. neoformans'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayini yer alır. Son yıllarda invaziv aspergilloz erken tanısında önem kazanmış bir başka serolojik test olan serumda Aspergillus'un galaktomannan antijeninin saptanması, birçok çalışmada %85-90 duyarlı ve %80-98 özgül olduğu bildirilmiştir. Ancak galaktomannan bazı durumlarda yalancı pozitif test

sonuçlarına yol açabilmektedir. Besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozanın hasar görmüş olması nedeniyle bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçebilir, hastanın testin yapıldığı sırada mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor olması (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğer mantarlarla çapraz reaksiyon vermesi testin yanlış pozitifliğine neden olabilir (21). Son yıllarda, serum ya da plazmada (1,3)- β -Dglukan düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısındaki araştırılan yöntemler arasında yer almaktadır.

2.3. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi

Nötropenik ateşli hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildirler. Hastane izlemi gereksinimi ve/veya kullanılacak antibiyotikler, bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma gerekliliği doğurmuştur. Değişik risk belirleme yaklaşımları henüz istenen duyarlılıkta olmamasına ve geliştirilmelerine gereksinim olmasına rağmen, risk gruplarının belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem MASSC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skoruması yöntemidir (22).

MASCC skoru, nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresiyle ilişkili değildir. Bu sistemde en yüksek skor 26'dır. Skor $\geq$ 21 ise hasta düşük riskli olarak kabul edilir (17, 22). Febril atak gelişen hastalarda kullanılan MASSC kriterleri Çizelge 2.1'de belirtilen skoruması ile hesaplanmaktadır.

Çizelge 2.1. Ateşle başvuru anında düşük riskli nötropenik ateş skorlama sistemi (MASCC kriterleri)

Özellik	Skor
FEN'ye bağlı semptomların yaygınlığı*	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60**	2
* Sadece birini seçiniz.	

MASCC skorunun ≥ 21 düşük riskli febril nötropenik hastalarda aşağıdaki durumlarda;

- Bulantı-kusma, mukozid gibi oral alımı engelleyen durum olmayan,
- Hastaneye yatış gerektiren komorbiditesi olmayan,
- Hastaneye her an ulaşabilecek olanakları bulunan,
- Tedavi uyumluluğu açısından güvenilir olan hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir (17, 22).

Febril nötropenide yatarak intravenöz (IV) tedaviyi takiben oral tedavi ile takip önerilen durumlar iki şekilde gruplandırılır.

1) Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve;

- Ateşi düşen,
- Klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş olan enfeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
- Oral tedavi alabilecek olan hastalar.

2) Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve;

- Tedaviyi takip eden ilk beş gün içerisinde ateşi düşen,
- Enfeksiyon etkeni/odağı gösterilemeyen,
- Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar.

Bu iki grubun dışındaki yüksek riskli hastalar (MASCC skoru<21 olan) hastanede parenteral tedavi ile izlenmelidir. Hasta nötroopeniden çıkıncaya kadar tedavi yarım kalmamalıdır (17, 22).

2.4. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalar

Nötropenik hastalarda ölümcül enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenli olduğu bilinmektedir. 70’li yıllarda gram negatif bakteriler sorumlu etken olarak saptanırken, 80’li yılların ortalarından başlayarak gram pozitif bakteriler giderek artış göstermektedir (23).

Gram pozitif enfeksiyon etkenlerinin sıklığındaki artışın muhtemel sebepleri arasında aşağıdaki durumlar sorumlu tutulmaktadır;

- Kalıcı IV kateterlerin kullanımında artış
- Aşırı oral mukozid ve diyareye yol açan kemoterapötik ajanların kullanımındaki artış
- Ampirik antimikrobiyal tedavide gram pozitif etkinliğin az olması (24).

FEN hastalarda sık karşılaşılan etkenler Çizelge 2.2’de gösterilmiştir (8, 25).

Çizelge 2.2. FEN ataklarında en sık izole edilen etkenler

Gram pozitif	Gram negatif	Anaerob
Staphylococci • S. aureus • S. epidermidis Streptococci • S. pneumoniae • S. pyogenes Viridans Streptococci • Enterococcus spp. • Corynebacterium spp. • Listeria monocytogenes	Escherichia coli Klebsiella spp. Enterobacter spp. Proteus spp. P.aeruginosa Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia Pseudomonas spp.	Bacteroides spp. Clostridium spp. Fusobacterium spp. Propionibacterium spp. Peptococcus spp.

Gram-pozitif bakteriyemilerin yaklaşık olarak %80-85'ine koagülaz-negatif staphylococci, viridans streptococci, Staphylococcus aureus, Enterococcus türleri neden olurken %15-20'lik kısımdan Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur (17).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gram-negatif bakterilerin enfeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir (26, 27). En önemli etkenler arasında Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa gelmektedir.

Febril nötropenik hastalarda aerobik bakteri enfeksiyonlar sık olmasına karşın kanser hastalarında bildirilen geniş bir seride, atakların ancak %3,4'ünde anaerobik bakteriyemi saptanmıştır. Anaerob mikroorganizmalarla ilişkili enfeksiyonlar tek başlarına değil sıklıkla polimikrobiyal enfeksiyonlarla birlikte görülmektedir (28, 29). Anaerobik enfeksiyonlarda en önemli etkenler Bacteroides fragilis ve diğer Bacteroides türleridir. Anaerob bakteriler genelde nekrotizan mukozit, sinüzit, perirektal apse ya da selülit, intraabdominal apse, pelvik enfeksiyon ve tiflitten sorumlu olduklarından dolayı tedaviye anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyotiklerin eklenmesi gerekir.

FEN hastalarında bakteriyolojik spektrumun genişlediği ve etken bakterilerin direnç geliştirdiği bilinmektedir. Bu nedenle bazı antibiyotiklerin empirik tedavide kullanımı kısıtlanmıştır. Özellikle E.coli ve K. pneumoniae'da GSBL sentezi nedeniyle bazı sefalosporinlere ve penisilin türevlerine karşı direnç gelişmiş olması bu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamaktadır. Kinolon profilaksisi yapılan bazı merkezlerde E.coli ile enfeksiyonların sıklığında artış görülmektedir. Bakterilerde gelişen antibiyotik direnci staphylococci'lerde metisilin direnci, streptococci'lerde penisilin direnci, enterococci'lerde glikopeptid direnci, p.aeruginosa da yeni betalaktam, aminoglikozid ve florokinolon direnci ile karşımıza çıkmaktadır. VRE ve S.maltophilia son yıllarda tüm dünyada sıklığında artış olduğu bilinmektedir. S. maltophilia, FEN hastalarında spesifik direnç paternine sahip bir bakteridir. Nötropeni, santral venöz kateter kullanımı, kinolon, aminoglikozid, sefalosporin ve karbapenem tedavileri S. maltophilia enfeksiyonları için risk faktörleridir. Karbapenemlere dirençli, kotrimaksazole duyarlıdır.

2.4.1. Sistemlere Göre Fırsatçı Enfeksiyon Etkenleri

Uzamış nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotikler, steroid kullanımı, santral venöz kateter takılmasının yaygınlaşması, total parenteral beslenme ve hücrel immünitede bozulma nedeniyle FEN hastalarında fungal enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar enfeksiyonları sıktır. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları bunların başlıca sorumlularıdır (26, 30, 31). En sık izole edilen fungal etken *Candida* türleridir.

2.4.2. *Candida* Enfeksiyonları

Akut Hematojen Kandidiyazis: En yaygın görülen klinik formdur. Olguların büyük kısmında etken *Candida albicans*'dır. *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. crusei* ve *C. parapsilosis* daha az sıklıkta görülebilir. Bunlardan total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı veya kateter ile ilişkilendirilen etken *Candida parapsilosis*'tir. Flukonazol kullanımının *Candida crusei* enfeksiyon sıklığında artışında rolü olduğu düşünülmektedir. *Candida guilliermondii*, *Candida Torulopsis glabrata* ve *Candida lusitanae* ise nadiren fungemi yaparlar. Multipl kandidal fungemi ise yaygın değildir.

Nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen ateşin düşmemesi veya tekrar yükselmesi, hipotansiyon, miyalji ve makülopapüler deri lezyonlarının varlığında akut hematojen kandidiyazis olabileceği unutulmamalıdır. Endoftalmit akut hematojen kandidiyazisin majör komplikasyonlarından biridir ve orbital ağrı, görme bulanıklığı, skotoma, fotofobi ve görme kaybı ile seyredip Roth lekelerine benzer ve vitröz sıvı içine yayılan lezyonlar bu hastalarda oldukça anlamlıdır (32, 33).

Kronik Dissemine Kandidiyazis: Erken bulguları tekrarlayan yüksek ateş ve alkalen fosfatazdaki artış olan ve hepatik, splenik, renal veya pulmoner apseler ile seyreden ve hasta nötropeniden çıkıncaya kadar fark edilemeyen bilgisayarlı tomografi taraması ile gösterilebilen klinik tablodur. Teşhiste karaciğer biyopsisinde fungusun histopatolojik olarak gösterilebilir ancak biyopsi dokusundan yapılan kültürde genellikle üreme olmaz (32, 33).

2.4.3. Fırsatçı Bakteriyemi

Bakteriyemi nütropeni süresi ile ilişkili olup antineoplastik sitotoksik kemoterapiye bağlı ortaya çıkan en yaygın komplikasyondur. İntravenöz kateterler koagülaz-negatif *Staphylococcus* türleri ve *Corynebacterium* türleri (difteroidler) için giriş kapısı olabileceğinden etken olarak kabul edilebilmektedirler. Hücresel immünitesi bozulmuş hastalarda *Salmonella* enfeksiyonları görülebilir ve ciddi seyreder.

2.4.4. Fırsatçı Pulmoner Enfeksiyonlar

Nütropenik hastalarda lokal ve sistemik savunma mekanizmalarında hasar oluşması immün sistemi baskılanmış olmasından ötürü inhale edilen mikroorganizmalara karşı akciğerleri savunmasız hale gelir ve bu hastalarda pulmoner enfeksiyonlar oldukça sık görülür. Öksürük ve balgam gibi pulmoner enfeksiyonlara özgü semptomlar yoktur ve 1/3'ünden fazlasında raller ve konsolidasyon bulguları olmaz (34, 35).

İmmünsüprese hastada enfeksiyon riski nütropeninin süresine bağlı olarak artar ve başlıca *Aspergillus* spp.'ye bağlı invaziv aspergillosis en sık görülen mortal seyirli enfeksiyonlardandır. Yapılan çalışmalarda invaziv aspergillosis epidemilerinin çoğunun hastanedeki inşaat çalışmaları ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Aspergillosis'in görüldüğü iki ana bölge akciğerler ve paranasal sinüslerdir. Klinik bulgular plöritik göğüs ağrısı ve kuru öksürüktür geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanmalarına rağmen enfeksiyon dirençli seyreder veya ateşte düşme olmaz. Kötü prognozun göstergesi olarak dispne ve hipoksemi daha geç ortaya çıkar ve geniş çaplı invazyon gösterir. Nazal akıntı, epistaksis, yüzde ödem ve hassasiyet de sinüs tutulumunu göstermektedir. BT standart radyografiden üstündür ve ilk şüphede yapılmalıdır. Radyolojik bulgular kavitasyon ve diffüz pulmoner tutulumla eğilimle birlikte soliter veya multipl nodüler lezyonları ve üçgen şekilli (triangüler) periferik infiltrasyonları içerir.

Mucormycosis aspergillosise benzer klinik bulgular gösterir, ancak daha nadir görülür ve daha ölümcül seyreder. Endemik bölgelere seyahat veya bu bölgelerde yaşama öyküsü olanlarda, Kuzey Amerika ve Afrika'da coğrafi olarak iyi tanımlanmış bir alanla sınırlı olan coccidioidomycosis, histoplasmosis ve

blastomycosisin etken olduğu pulmoner enfeksiyon uzun süre sessiz seyrederken immün supresyon durumunda reaktif olabilir.

P. jiroveci pnömonisi (PCP) hücresel immün yetmezlikli kanser hastalarında gittikçe daha sık görölmektedir. PCP hücresel immün yetmezliği olan hastalarda kendisini ateş, kuru öksürük ile birlikte ilerleyici hipoksemi ve dispne ile gösterir. Ateş ve dispne akciğerdeki infiltratlardan bir kaç gün önce ortaya çıkabilir. Akciğer radyografisinde, lokalize infiltrasyonlar ve pnömatoseller de görülebileceği gibi klasik olarak diffüz interstisyel pulmoner infiltrasyon görülür. Bronkoalveoler lavaj teşhis için güvenli ve duyarlı bir yöntemdir. Tanı bronkoalveolar lavaj sıvısının sitosantrifüj preparatlarında kist veya trofozoidlerin gösterilmesi ile konur.

CMV pnömonisi kemik iliğı transplantasyonu yapılan hastalar ve nötropenik ateşli hastalarda gelişir. Öksürük, ateş ve diffüz pulmoner infiltrasyon sık görülen bulgulardır. Antijen tayini ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi daha yeni yöntemler ile daha hızlı tanı konulabilmektedir.

Tüberküloz reaktivasyonun daha sık görülmesin rağmen, enfeksiyonun başka bir kaynaktan yeniden alınması da ihtimaldir. Şüphelenilen olguların çoğunda akciğer grafilerinde apikal infiltrasyonlar ve kavitasyona gidiş görülür. Nadiren yaygın granülomlarla ortaya çıkar ve yanlışlıkla metastaz zannedildiği gibi milier tüberküloz çok nadirdir ve lösemik hastalarda görülme eğilimindedir.

Legionellosis genellikle hastanelerin kontamine soğuk hava depoları ve su depolarında nozokomiyal kaynaklı bulaşır. İmmün yetmezlikli hastalarda başlıca septomlar; bradikardiyle beraber yüksek ateş, bulantı, ishal, baş ağrısı ve bilinç durum değişiklikleriyle seyreder. Tek veya multilober konsolidasyon, akciğer apseleri ve ampiyeme kadar değişik radyolojik bulgular içerir. Laboratuvar bulguları; hiponatremi, hipofosfatemi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, proteinüri ve mikroskobik hematüridir. Tanı balgam veya bronkoalveoler lavaj kültürü, floresan antikor testi, serum antikor tayini veya üriner antijen tayini ile konulur.

2.4.5. Fırsatçı Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Hücrel immün yetmezliği olan hastalarda *L.monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *C.neoformans*, *N. asteroides* ve *Polyomavirus*'ler, menenjit, meningoensefalit veya beyin apseleri yapabilen fırsatçı ajanlardır.

L. monocytogenes kanser hastalarında en sık görülen fırsatçı SSSE etkenidir. Menenjit, meningoensefalit ve daha az olarak da beyin apselerine yol açabilir. İkinci sıklıkla *C.neoformans* görülür. Çini mürekkebi yöntemiyle BOS'da maya gösterilmesi, kültürde izolasyon ve *Cryptococcus* antijenlerinin saptanması tanıda altın standarttır.

Toksoplazmoz genellikle immünsüpresyona bağlı latent enfeksiyon reaktivasyonu olarak karşımıza çıkar.

Progressif Multifokal Lökoensefalopati, insan *Polyomavirus JC*'nin yol açtığı demiyelinizan bir hastalıktır. Kesin tanı beyin biyopsisi ile konulabilir. Prognozu kötü ve tedavisi olmayan bir klinik tablodur.

2.5. Febril Nötropenik Hastalarda Başvuruda Tedavi Planlaması

Nötropenik ateş şikayetiyle hastaneye başvuran hastalarda enfeksiyonlar hızlı ve mortal seyredebildiği için kültür sonuçları beklenmeden biran önce uygun empirik antibiyotikler başlanmalıdır. Empirik antibiyotik tedavi başlanırken güncel yaklaşımlar hastanın risk grubuna göre oral antibiyoterapiyle sosyal şartları uygun ve düşük riskli hastalarda hastane dışında izlenebildiği gibi ülkemiz koşullarında daha çok kırsal kesimden gelen hastalar olduğu için ve yüksek riskli hastalarda yatırılarak IV antibiyoterapi planlanabilir. FEN hastalarda enfeksiyon çoğu kez sessiz seyredebilir ve bazen tek belirtisi ateş olabilir. O nedenle ateşle başvuran nötropenik hastalarda hastanenin antibiyotik duyarlılığı gözetilerek geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Kültürde üreyen spesifik patojene göre tedavi rejimi modifiye edilebilmesine rağmen geniş spektrumlu antibiyotikler olası ko-patojenlerden ve süper-enfeksiyonlardan hastayı koruyacaktır. Nitekim yapılan bir seri çalışmada hastaların sadece 1/3'ünde enfeksiyon etkeni mikroorganizma mikrobiyolojik testlerle doğrulanmıştır. Çizelge 2.3 ve Çizelge 2.4'te FEN ile başvuran kanser hastalarında tedavi rejimini planlarken

değerlendirilmesi gereken durumlar ile olası etken patojen zeminindeki sebeplere yönelik yaklaşımlar yer almaktadır (4).

Çizelge 2.3. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Başlangıç Antibiyotik Rejiminin Prensipleri

Risk sınıflaması
Kalitatif ve kantitatif immün defektleri neler?
Bireyselleştirilmiş tedavi • Herhangi fokal semptom bulgu • En son almış olduğu antibiyotik • Komorbit durumlar • En son hospitalizasyon öyküsü • Geçmiş özellikle ağır seyirli invaziv enfeksiyon öyküsü • Enfeksiyon yeri (örnek: SSS) • Acilen verilen ilaçlar

Çizelge 2.4. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Olası Farklı Enfeksiyonların Tanı Koyulmasındaki Yaklaşımlar

İmmün yetmezliğin tipi ve spektrumu nedir? ✓ Patojen spektrumunu tanımlayın
Klinik prezentasyon özel patojen ya da sendrom hakkında fikir veriyor mu?
Profilaktik tedavi rejimi nedir? ✓ Görünen enfeksiyon spektrumu
Enfeksiyonun seyri nedir?
Bir önceki enfeksiyon hikayesi geçirilen epizot hakkında ipuçları verebilir mi?

2.5.1. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Empirik IV Antibiyoterapi

Yüksek risk grubundaki hastalarda verilecek antibiyotik tedavisinin antipseudomonal etkinliği olmalı ve başlangıç empirik tedavi için genellikle monoterapi, ikili kombinasyon tedavisi, glikopeptitli kombinasyonlar olmak üzere üç farklı şekilde verilebilir (8, 17).

Monoterapi (tekli antibiyotik tedavisi) :

1980'ler boyunca yeni geniş spektrumlu antibiyotiklerin gelişi (beta laktam/betalaktamaz inhibitör kombinasyonu, karbapenemler, 3. ve 4.kuşak sefalosporinler, florokinolonlar) yönetimi daha kolay ve kombine tedavilerden daha az toksik olan monoterapi kavramının kullanımına izin vermiştir. Bu anlamda antipseudomonal etkinliğe sahip tekli antibiyotik tedavisinde bir beta-laktam karbapenem olan (imipenem, meropenem) ya da 3. 4. kuşak sefalosporin olan (sefaperozon, seftazidim) bir başka seçenek olarak da betalaktamaz inhibitör kombinasyonu olan (sefaperazon- sulbaktam, piperasilin- tazobaktam) kullanılabilir. Yukarıda değinilen diğer antibiyotiklerin aksine seftazidimin gram pozitif etkinliği olmayıp GSBL sentezleyen bakterilerin sıklığının artmış olması da kullanımını kısıtlamaktadır. İyi dizayn edilerek yapılan çalışmalar; monoterapide seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem kullanılmasının konvansiyonel betalaktam/aminoglikozid kombinasyonuyla kıyaslandığında efektif olduğunu göstermiştir (36-39). FEN hastalarında kinolonların monoterapide etkinliği hakkında sınırlı ve çelişkili veriler mevcut olmasına rağmen aminoglikozidlerin invitro duyarlılığa sahip olmakla birlikte açıkça monoterapide kullanılmaları uygun değildir (40, 41). Karbapenemle karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda seftazidimin, seftazidim monoterapi üzerine imipenem veya meropeneme üstünlüğünü gösterilmiştir (42, 43). Tekli antibiyoterapi başlanacak hastalar için nötropeni süresine ve hastanın parçalı nötrofil sayısına dikkat edilmelidir. Parçalı nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilirken nötropeni süresinin on günden az olması istenir.

İkili kombinasyon tedavisi:

İkili kombinasyon tedavisi planlanan hastalarda ağır nötropeni yani parçalı nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altında 10 günden uzun seyretmesi beklenir. Bu hastalarda amikasin, gentamisin, tobramisin ya da netilmisin gibi bir aminoglikozidle beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asit kombine edilerek alternatif tedavi modalitesi oluşturulabilir (44, 45). Febril nötropenili hastalarda empirik tedavi ile ilgili yapılan asıl çalışmalarda antipseudomonal etkili betalaktam ile amiglikozid kombinasyonun sonuçlarına

bakıldığında tüm yanıt hızları %60-70'leri göstermiştir (46, 47). Gram negatif bakterilere karşı sinerjistik aktivite oluşturması, geniş spektrumlu patojenleri kapsıyor olması, serum konsantrasyonlarında ki başarısı nedeniyle hızlı öldürücü özelliğe sahip olması, direnç gelişmesine karşı potansiyel düşürücü etkiye sahip olması ve anaerobik etkinliğinin olması kombine tedavinin avantajları arasında yer alır (4). Buna karşın aminoglikozidlerin ototoksik ve nefrotoksik olması nedeniyle serum düzeyi takibi gerektirir. Gram pozitif etkinliğinin suboptimal olması ve kullanım açısından günlük çok sayıda doz ihtiyacı olması bu tedavinin dezavantajları arasında yer alır.

Glikopeptitli Kombinasyonlar:

Erken glikopeptit başlanması arkasındaki mantık antibiyotik direnci geliştirdiği bilinen *S. viridans*, MRSA, enterococci, ve *Corynebacterium* türlerini içeren gram pozitif mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonları kapsıyor olmasıdır. Aksine vankomisin geniş kullanımı VRE'nin ortaya çıkmasına ve bu antibiyotik kullanımının kısıtlanmasına neden olur (4, 48-50). Yapılan uluslararası bir çalışmada başlangıç empirik tedaviye vankomisin dahil edilmediğinde fakat sadece dirençli gram pozitif izole edildiğinde ilaç olarak eklendiğinde *S. viridans* bakteriyemeli hastalar haricinde mortalite ve morbidite hızında artış olmadığı gösterilmiştir (51). Bunun üzerine vankomisin sadece hızlı seyirli MRSA ve *S. viridans* enfeksiyonlarında başlangıç tedavi rejimine eklenmelidir. Diğer taraftan vankomisin sadece başlangıç tedavisine dirençli gram pozitiflere bağlı enfeksiyonun dökümente edilmesi halinde kullanılmalıdır (52). Bütün bunlardan dolayıdır ki empirik tedaviye glikopeptit (teikoplanin ve vancomisin) eklenmesi konusu birtakım endikasyonları beraberinde getirir (8, 53, 54).

- On günden uzun ağır nötropeni beklenen ve ağır mukozid tablosu olan hastalar
- Daha önceden kinolon profilaksisi yapılmış olan hastalar
- Belirgin kateter enfeksiyonu ve hipotansiyonu saptanan hastalar
- MRSA veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize oldukları saptanan hastalar

- Kan kültürlerinde tiplendirilmesi henüz yapılmamış gram-pozitif bakteri üreyen hastalar olması empirik tedaviye bir glikopeptid ekleme endikasyonu doğurur.

2.5.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Empirik Antibiyoterapi

Febril nötropenili hastaların hastanede yakın monitorizasyon ile tedavi edilmelerinin nedeni enfeksiyon ve hemoraji gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkabilmesidir. Buna karşın hastanede bu hastaların kalması zararlı olabilir çünkü hastalar dirençli patojenlerin sebep olduğu nozokomiyal enfeksiyonlara savunmasızdırlar.

Düşük riskli febril nötropenik hastalar için tedavi seçenekleri arasında geleneksel olarak hastaneye yatırılarak IV geniş spektrumlu antibiyotik ile yönetilebilir. Bu tedavi seçeneği hastanın hastanede oral veya IV antibiyotik tedavi ile stabilize edildikten sonra oral antibiyotik tedavi ile erken taburculuğu planlanıp hastane dışı izlemi içerir (55-58).

Birçok çalışmada ve yapılan bir meta-analizde febril nötropenik düşük riskli hastalarda oral antibiyoterapinin IV antibiyoterapi kadar güvenli olduğu gösterilmiştir (56-59). Yapılan çalışmalarda en iyi oral antibiyoterapi tedavi rejiminin bir kinolon (örneğin siprofiloksosin) ile amoksisilin-klavunik asitin kombinasyonu olduğu bilinmektedir. Devam eden çalışmalarda yeni geniş spektrumlu kinolonların oral kombine antibiyoterapinin önüne geçeceği görülmektedir.

2.5.3. Başlangıç Empirik Antibiyoterapi Tedavi Yanıtının Değerlendirilme Zamanı ve Tedavi Modifikasyonları

Başlangıç empirik antibiyoterapiye klinik yanıtın değerlendirilmesi için ilk 72.saat sonu beklenmelidir. Bu süre Elting ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir seri FEN epizotu içeren çalışmada hastaneye yatırılan kanser hastalarında klinik yanıtın değerlendirilmesi için ortalama 3-5 gün olarak belirlenmiştir (60). Buna karşılık düşük riskli hastalar için bu sürenin 2 gün kadar daha kısa olduğu gösterilmiştir (61, 62). Bu nedenle başlangıç tedavi rejiminin ilk 3-5 gün değiştirilmemesi makul olacaktır.

2.5.4. Klinik Yanıt Durumunda Antibiyoterapi Süresi

İlk 72 saatte ateşi düşen etkenin izole edilemediği düşük riskli febril nötropenik hastalarda kliniğin stabil seyretmesi ve nötropeninin düzelme eğiliminde olması halinde parenteral antibiyotikler kesilerek oral siprofiloksosin, amoksisilin-klavulanik asit tedavisi başlanabilir (8, 17). Bu dönemde gerektiğinde hastaneye kolayca ulaşabilecek durumu olanlar taburcu da edilebilir.

Eğer hastanın klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilen pnömoni, sellülit gibi spesifik enfeksiyonu varsa semptom ve bulgular düzelinceye kadar antibiyoterapiyle yönetilir. Bazı yazarlara göre semptom ve bulgular çözüldükten sonra 4 gün eğer hasta persistan nötropeniye sahipse minimum 7 gün olmak üzere antibiyoterapi yeterlidir (4). Buna karşın febril nötropenik hastaların büyük çoğunluğu enfeksiyonun dökümente edilen mikrobiyolojik ve klinik bulgulara sahip olmadığı için kültür sonuçlarının steril olması hedeflenen tedavinin sonlandırılması için yeterli değildir. Bu durumda tedavi süresi vaka zemininde aşağıdaki kriterler gözetilerek değerlendirilmelidir (4).

- Nötropeni varlığı
- Hastanın risk grubu
- Kemoterapi ya da invaziv prosedür ihtiyacı
- Hastanın klinik durumunun stabil olup olmadığı
- Mukozid varlığı

Aslında ateşi düşen ancak nötropeni devam eden hastalarda tedavi süresi pek açık değildir. Bazı yazarlara göre nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde oluncaya kadar tedavi sürdürülmelidir (61).

Düşük riskli, kliniği stabil, mukozit gelişmeyen, invaziv girişimler ve daha fazla kemoterapi ihtiyacı olmayan, yakın takip edilebilecek en az 5-7 gün ateşsiz seyreden hastalarda önceki antibiyotik tedavisi nötropeninin çözülmesiyle kesilebilir (8). Öte yandan stabil olmayan derin nötropenisi ve mukoziti olan hastalarda tedavi en azından 2 hafta olacak şekilde sürdürülmelidir.

Empirik antibiyotik tedavisi başladıktan 3-5 gün sonra ateşin persistant seyretmesinin nedenlerinden en önemli faktör antibiyotiklere yanıtsızlıktır. Gizli fungal enfeksiyonlar, abse, endokardit gibi kriptik odaklar içeren bakteriyel

enfeksiyonlar ve dirençli bakteriyel organizmalar ile Toxoplasmosisin, Mycobacteriumun ve virüslerin sebep olduğu atipik enfeksiyonlar bu antibiyotik direncinden sorumlu olabilir. Ateşin nonenfeksiyöz sebepleri arasında ilacın indüklediği ateş, altta yatan maligniteler, GVHD, atelektazi, marantik endokardit, pulmoner emboli, flebitis ve suboptimal uygun antibiyotik serum konsantrasyonları yer alır (62). Çizelge 2.5'te persistant ateşin sebepleri özetlenmiştir (4).

Çizelge 2.5. FEN Hastalarında persistant ateşin sebepleri

Dirençli bakteriyel enfeksiyonlar (örneğin VRE)
Doku nekrozu ve mukozit ilişkili bakteriyemiler (endotoksemi)
Hücre duvar eksikliği nedeniyle kültürde üremeyen bakteriler
Virüs, toksoplazmozis ve ARB gibi nonbakteriyel enfeksiyonlar
Fungus ile süperenfeksiyon
İlaca ya da transfüzyona bağlı ateş
Malignite ilişkili ateş

Başlangıç empirik tedavi rejiminin zor ve zahmetli olması nedeniyle tedavi modifikasyonları dikkatlice oluşturulmalıdır. Titiz bir fizik muayene ile yeni belirti ve bulgular ortaya çıkarılabilir, enfeksiyonun olası sebepleri hakkında ipuçları elde edilebilir. Spesifik patojenlere yönelik serolojik ve spesifik kültür laboratuvar çalışmaları, YRBT'yi de içeren görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Alınan ilk kan kültürü negatif olduğunda tekrarlanan kan kültürlerinin yararının kanıtlanmış faydası yoktur. Persistant ateşin spesifik bir enfeksiyon nedeni ortaya çıkarmak için tekrardan değerlendirilip ondan sonra tedavi modifikasyonu yapılmalıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda santal venöz kateterlerin persistant ateşi olan FEN hastalarında çıkarmanın yararı olmadığı gösterilmiştir. Aksine septik emboli olmaksızın ya da septik trombofelibitin kanıtı olan kateterin tünel ve/veya çıkış tarafında enfeksiyon olduğunda CVC çıkarılmalıdır. CVC ile ilgili candidemi ve Pseudomonas türleri, hızlı üreyen atipik mycobacteriumların, s. aureus, Stenotrophomonas türleri, Bacillus spp. , ya da C. jeikeum, içeren patojenlerin

olduğu bakteriyemilerin herhangi biri varlığında CVC'nin çıkartılması tavsiye edilir (63, 64).

Hastanın yeniden değerlendirilmesi yeni bir bilgi vermiyorsa;

- Başlanılan ilk rejime devam edilebilir,
- Daha önce eklenmemiş ise empirik tedaviye bir glikopeptit veya
- Empirik antifungal eklenebilir.

2.5.5. Empirik Antifungal Tedavi

ABD'de hematolojik malignitesi ve solid tümörlü kanser hastalarında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada febril nütropenik kanser hastalarında başlangıçta mikrobiyolojik olarak doğrulanmış fungal enfeksiyon oranı %2-10 olarak gösterilmiştir (65). Bu oran nütropeni persistant seyreden dökümente edilmiş fungal enfeksiyonu olan hastalarda en fazla %30'lara artmaktadır (66). Otopsi çalışmalarında ise uzamış ateşi olan nütropenik hastaların %40-69'unda bir invaziv fungal enfeksiyon kanıtlanmıştır (30).

FEN hastalarında invaziv fungal enfeksiyonların tanısında gecikmeler olmakla birlikte mortalite ve morbiditesi yüksek seyreder. Empirik antifungal tedavi başlanırken hastanın daha önceden antifungal profilaksi alıp almadığı, invaziv enfeksiyon riskinin büyüklüğü ve hedef patojenler gibi faktörlere bakılmalıdır (17).

Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanacağı hususunda kesin bir görüş birliği yoktur. Bununla birlikte;

- ≥ 5 günlük antibiyoterapiye yanıt vermeyen,
- Başka bir enfeksiyon odağı saptanmayan febril nütropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır (17).

İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda empirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Öteki taraftan antifungal tedavi; hiçbir enfeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil seyreden ve birkaç gün içinde nütropeniden çıkması beklenen hastalarda geciktirilebilir (17).

2.5.6. Empirik tedavide kullanılan antifungal ilaçlar

Amfoterisin B deoksilat, empirik antifungal tedavide genellikle ilk seçilen ilaçtır. AmB-d'nin toksisitesi nedeniyle son yıllarda başka antifungal ilaçlar empirik tedavide amB-d'ye alternatif olarak değerlendirilmiştir. Lipid formülasyonların etkinliğinin genel olarak amB-d ile aynı, ancak nefrotoksosite riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (66-68).

Antifungal profilakside flukonazol kullanılmış ise de, empirik tedavide flukonazolun önerilmediği durumlar aşağıda sıralanmıştır;

- Hastanın *C. Glabrata*, *C. krusei*, ya da flukonazole dirençli bir maya ile kolonize olması,
- İlgili merkezde flukonazole direnç oranının yüksek olması,
- Küf mantarlarının neden olduğu pulmoner veya sinüs enfeksiyonu düşündürülen belirti ya da bulguların olması (17).

Empirik tedavide yapılan bir randomize kontrollü çalışmada itraconazol-siklodekstrin kullanımı karşılaştırılmış, amB-d ile aynı etkinlikte ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavi sırasında fungal enfeksiyon gelişme riski ve mortalite her iki tedavi grubunda da aynı saptanmıştır (69).

Yapılan bir başka randomize kontrollü bir çalışmada, empirik vorikonazolün etkinliği AmBisome ile aynı, tedavi altında fungal enfeksiyon gelişme riski ise daha düşük bulunmuştur (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma geriye dönük kohort çalışma şeklinde dizayn edilmiştir. Hasta popülasyonu Ocak 2002-Temmuz 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran 18 yaşından büyük malignitesi olan FEN hastalarıdır. Örneklem seçilmemiş olup tüm hastalara ulaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmaya toplam 645 hasta alınmıştır. Çalışmadan 58 hasta antibiyotik başlanmadığı için, 13 hasta antibiyotik başlanmadan taburcu olduğu için, 5 hasta da tanı uyumsuzluğu nedeniyle ve 247 hasta çeşitli nedenlerle çalışma verilerini tam olarak tamamlayamadığımızdan dolayı toplamda 323 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya katılım oranı % 51'dir (Şekil 3.2).

Verilerin toplanmasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden izin alınarak 09.04.2015-09.10.2015 tarihler arasında elektronik dosya kayıt sistemi ve hastane arşivindeki hasta dosyaları kullanılmıştır. Ayrıca hastaların ölme durumları ile ilgili bilgilere ulaşmak için “Ölüm Bildirim Sistemi” kullanılmıştır.

Oral veya aksiller tek sefer $38,3^{\circ}\text{C}$ ve üstü veya bir saat süreyle $38,0-38,2^{\circ}\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmıştır. Nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanmıştır. Buna uygun olan hastalar FEN hastası olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda hasta veri formunda yer alan:

1. bölümde; hastaların yaşı, cinsiyeti, başvurduğu tarih ve acil serviste kalış süresi incelenmiştir.

2. bölümde; acil servise başvuru anında alınan vital bulguları; tansiyon, nabız, solunum sayısı, ateş ve pulse oksijen düzeyi incelenmiştir.

3. bölümde; acil servise başvurduğu sırada antibiyotik kullanma durumu incelenmiştir.

4. bölümde; hastaların lökosit sayısı (yatış-çıkış) ve PNL oranı (%) (yatış-çıkış) sonuçları incelenmiştir.

5. bölümde; hastaların varsa kan, idrar kültür sonuçları incelenmiştir.

6. bölümde; hastaların altta yatan hastalığı, eşlik eden hastalığı ve enfeksiyon odağı incelenmiştir.

7. bölümde; hastaların acil servise başvuru öncesinde en son almış ise ne zaman KT ve RT aldığı incelenmiştir.

8. bölümde; hastalara G-CSF (neupogen) verilip verilmediği incelenmiştir.

9. bölümde; hastalara ilk antibiyotik başlanma zamanı ve verilen antibiyotikler incelenmiştir.

10. bölümde hastaların hastanede yatış süresi, acil servis başvuru sonrasındaki 1, 3 ve 6. ay sonundaki mortalite durumları ve ölüm nedenleri incelenmiştir.

Hastanın yaşı ortanca değer kullanılarak 54 yaş ve altında olanlar, 55 yaş ve üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Hastaların başvurduğu tarihler mevsimlere göre ilkbahar, yaz, sonbahar, kış şeklinde gruplandırılmıştır. Hastaların triaja başvurduğu saat ile hastaneye yattığı saat arasındaki süre acil serviste kalış süresi olarak kabul edilmiştir. Acil serviste kalış süresi ortanca değer kullanılarak 3 saat ve altında olanlar ve 3 saatin üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyonu her biri normotansif, hipotansif ve hipertansif şeklinde gruplandırılmıştır. Nabız sayısı normal ve taşikardik olanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Solunum sayısı; takipneik, normal ve bradipneik şeklinde gruplandırılmıştır. Pulse oksijen düzeyi ise hipoksik ve normal şeklinde gruplandırılmıştır.

Hastaların acil servise başvuru öncesinde antibiyotik kullanım durumu; antibiyotik kullanmış olanlar evet, kullanmamış olanlar hayır şeklinde gruplandırılmıştır.

Hastaların acil servise başvurduğu sırada nötrofil sayısı; derin nötropenik ve nötropenik olanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Hastaneden çıkış nötrofil sayıları ise derin nötropenik, nötropenik ve normal nötrofil sayısı olanlar şeklinde gruplandırılmıştır.

Hastalardan kan, idrar kültürü alınma durumu her biri ayrı olacak şekilde evet, hayır şeklinde gruplandırılmıştır. Kan ve idrar kültürü alınanlar içerisinde üreme olanlar ise bakteriyel etkenlere göre gruplandırılmıştır.

Enfeksiyon odağı olanlarda enfeksiyon kaynağı sistemlere göre gruplandırılmıştır. Hastaların altta yatan maligniteleri sistemlere göre gruplandırılmıştır. Eşlik eden hastalığı olanlar ise kronik hastalıklara sahip olanlar (dm, ht, hpl, kah, kky, kby, astım, koah, bph, skleroderma, tirotoksikoz), yaygın metastazı olanlar (karaciğer, kemik, akciğer, beyin) ve nörolojik hastalık (demans, svo sekeli, epilepsi) olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların acil servise başvuru öncesinde KT ve RT alma durumu her biri ayrı olacak şekilde evet, hayır şeklinde gruplandırılmıştır. KT alanların en son kaç gün önce aldığı ortanca değer kullanılarak en son 9 gün ve altında KT alanlar, en son 10 gün ve üzerinde KT alanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. RT alanların en son kaç gün önce aldığı ortanca değer kullanılarak en son 40 gün ve üzeri gün öncesinde RT alanlar, en son 39 gün ve altındaki günlerde RT alanlar şeklinde gruplandırılmıştır.

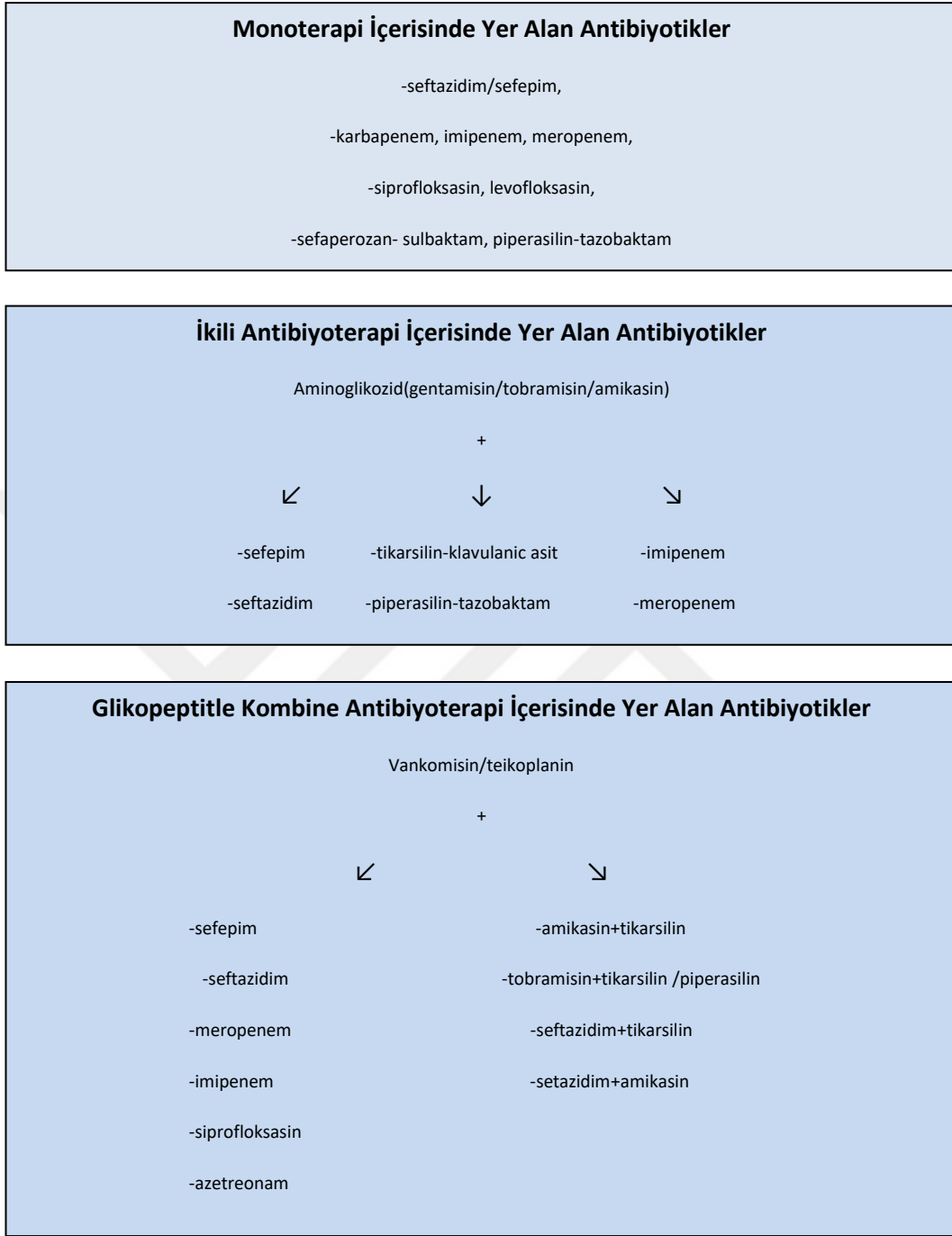
Hastalara G-CSF (neupogen) verilme durumu her biri ayrı olacak şekilde evet, hayır şeklinde gruplandırılmıştır.

İlk antibiyotik başlama zamanı: Literatür taranarak FEN hastaları için mortaliteyi azaltan bir zaman dilimiyle ilgili çalışma bulunamayıp; acil servis triaj başvurusundan ilk antibiyotiklerin yapıldığı zaman dilimi 6 saatin altında olanlar ve 6 saatin üzerinde olanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Verilen antibiyotikler ise hastaların aldıkları antibiyotik protokollerine göre; monoterapi alanlar, ikili antibiyoterapi alanlar, glikopeptid kombine antibiyoterapi alanlar, antifungal alanlar, oral antibiyoterapi alanlar ve protokole uymayanlar şeklinde gruplandırılmıştır.

Oral antibiyoterapi grubu içerisinde yer alan antibiyotikler; amoksisilin-klavunalik asit, trimetoprim sülfametaksazol.

Antifungal alanlar grubu içerisinde yer alan antibiyotikler; metronidazol, flukonazol.

Protokole uymayan grup; ampisilin-sulbaktam, klaritromisin, monoterapi içerisinde yer alan antibiyotiklerden ikili antibiyotik başlanmış olanlar.



Şekil 3. 1. Antibiyotik Protokolleri İçerisinde Yer Alan Antibiyotikler

Hastaların hastanede yatış süresi ortanca değer kullanılarak 6 gün ve altında, 7 gün ve üzerinde şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Acil servis başvuru sonrasındaki 1, 3 ve 6. ay sonundaki yaşama durumları her biri ayrı olacak şekilde evet, hayır şeklinde gruplandırılmıştır. Ölenler içerisinde ölüm nedenleri; febril nötropeni, altta yatan hastalığa bağlı nedenler, kardiyak nedenler ve kanama (gıs

kanama, masif hemoptizi, intrakraniyal hemoraji) nedenleri şeklinde gruplandırılmıştır.

Hastaların sistolik ve diastolik tansiyonu her biri hipotansif ve diğer olarak adlandırılan normotansif ve hipertansif olanlar birleştirilip iki grup şeklinde analizlere dahil edilmiştir. Solunum sayısı; takipneik ve diğer olarak adlandırılan normal ve bradipneik olanlar birleştirilip iki grup şeklinde analizlere dahil edilmiştir. Acil serviste hastanın kalış süresi acil servis triajına başvurudan hastaneye yatış ya da başka bir hastaneye sevk olana kadar geçen süre kabul edildi.

Hastalardan kan, idrar kültürü alınma durumu her biri ayrı olacak şekilde kan kültürü alınmayanlar hayır olarak adlandırılıp, üreme var, üreme yok şeklinde üç gruba ayrılarak analizlere dahil edilmiştir.

Hastaların enfeksiyon odağı kaynağı; herhangi bir odak varlığı olmayanlar ve diğer olarak adlandırılan kültür sonuçlarında üreme olan veya üreme olmayıp klinik olarak anlamlı enfeksiyonu olanlar birleştirilip iki grup şeklinde analizlere dahil edilmiştir.

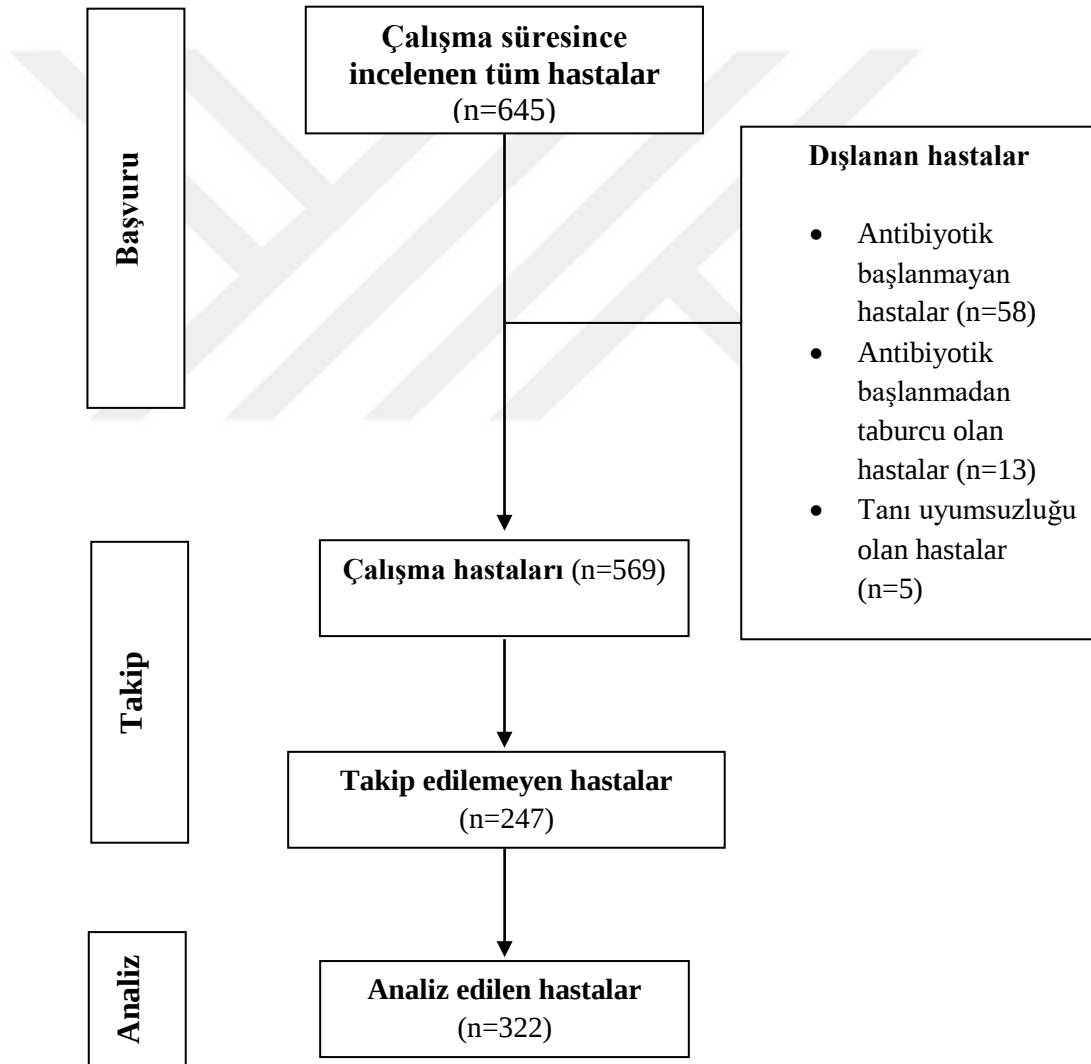
Hastaların eşlik eden hastalığı; eşlik eden hastalığı olmayanlar, kronik hastalıklar ve diğer olarak adlandırılan yaygın metastazı ve nörolojik hastalığı olanlar birleştirilip üç grup şeklinde analizlere dahil edilmiştir. Hastaların altta yatan maligniteleri hematolojik maligniteler ve non-hematolojik maligniteler olarak adlandırılan baş-boyun tümörleri, GİS tümörleri, meme kanseri, akciğer kanseri, ürogenital tümörler, SSS tümörleri, kas iskelet sistemi tümörleri ve primeri bilinmeyen tümörler birleştirilip iki grup şeklinde analizlere dahil edilmiştir.

KT alma durumu; KT almayanlar, en son 9 gün ve altında KT alanlar, en son 10 gün ve üzerinde KT alanlar şeklinde üç gruba ayrılarak analizlere dahil edilmiştir. RT alma durumu; RT almayanlar, en son 40 gün ve üzeri gün öncesinde RT alanlar, en son 39 gün ve altındaki günlerde RT alanlar şeklinde üç gruba ayrılarak analizlere dahil edilmiştir.

Antibiyotiklerin gruplandırılmasında oral antibiyoterapi, protokole uygun olmayanlar, antifungal antibiyoterapi alanlar birleştirilip tek grup şeklinde analizlere dahil edilmiştir. Antibiyotik başlama zamanı olarak hastanın acil servis

triajına başvurudan ilk antibiyotiğin yapılma zamanına kadar geçen süre kabul edildi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde tanımlayıcı analizler, ki-kare testi ve lojistik regresyon kullanıldı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0,05 olarak kabul edildi.



Şekil 3. 2. Hasta akış şeması

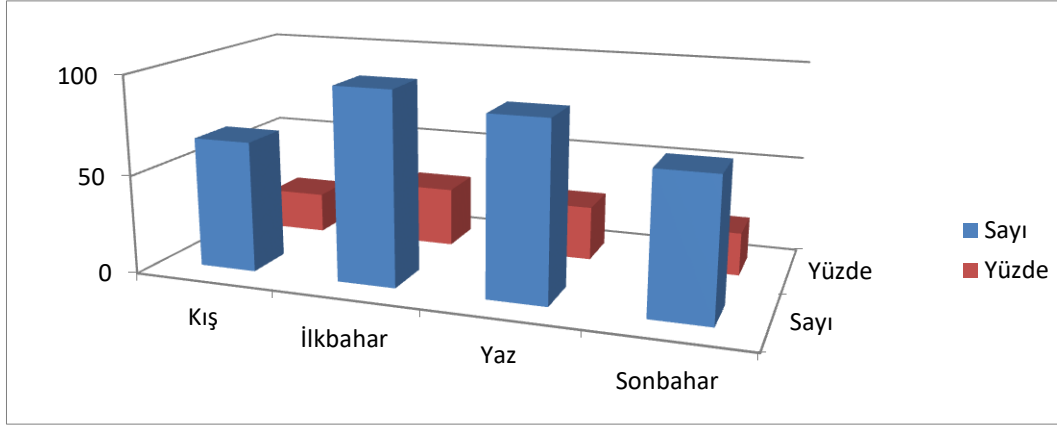
4. BULGULAR

Acil servise başvuran FEN hastalarında antibiyoterapi başlama zamanının; mortalite, enfeksiyon gelişimi ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi amacıyla yapılan çalışmada elde edilen bulgular aşağıda çizelgeler halinde verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların Sosyodemografik Durumu, Acil Servis Triaaja Başvurduğu Zamandan Hastaneye Yatıncaya Kadar Geçen Sürenin Dağılımı

Değişken	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	149	46,3
Erkek	173	53,7
Yaş		
54 ve altı	164	50,9
55 ve üstü	158	49,1
Acil Serviste Kalış Süresi		
3 saat ve altı	176	54,7
3 saatin üzeri	146	45,3
Toplam	322	100

Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımına bakıldığında 149'u (%46,3) kadın, 173'ü (%53,7) erkek, 164'ü (%50,9) 54 yaş ve altında, 158'i (49,1) 55 yaş ve üzerinde olduğu bulunmuştur. Acil serviste kalış süreleri incelendiğinde 3 saat ve altında kalan hasta sayısı 176 (%54,7), 3 saatin üzerinde kalan hasta sayısı 146 (%45,3) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.1).



Şekil 4. 1. Hastaların Acil Servise Başvurduğu Mevsimsel Dönem

FEN hastalarının acil servise başvurdukları mevsimsel döneme bakıldığında; 66'sı (%20,5) kış, 97'si(%30,1) ilkbahar, 89'u (%27,6) yaz, 70'i (%21,7) sonbahar döneminde başvurmuştur (Şekil 4.1).

Çizelge 4.2. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Vital Bulgularının Durumu

Vital Bulgular		Sayı	%
Sistolik Tansiyon	Hipotansif	37	11,5
	Normotansif	230	71,4
	Hipertansif	55	17,1
Diyastolik Tansiyon	Hipotansif	101	31,4
	Normotansif	191	59,3
	Hipertansif	30	9,3
Nabız	Normal	88	27,3
	Taşikardik	234	72,7
Solunum Sayısı	Bradipne	1	0,3
	Normal	99	30,7
	Takipne	222	68,9
Pulse O2	Normal	64	19,9
	Hipoksi	258	80,1
Toplam		322	100

FEN hastalarının acil servise başvurdıklarındaki vital bulgulara bakıldığında sistolik tansiyona göre; 37 (%11,5) hasta hipotansif, 230 (%71,4) hasta normotansif, 55 (%17,1) hasta hipertansif, diyastolik tansiyona göre; 101 (%31,4) hasta hipotansif, 191 (%59,3) hasta normotansif, 30 (%9,3) hasta hipertansif, nabız sayısına göre; 88 (%27,3) hastanın normal, 234 (%72,7) hastanın taşikardik, solunum sayısına göre 1 (%0,3) hastanın bradipneik, 99 (%30,7) hastanın normal, 222 (%68,9) hastanın takipneik olduğu bulunmuştur. Pulse oksijen düzeyinin; 64 (%19,9) hastanın normal, 258 (%80,1) hastanın hipoksik olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.3. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru – Hastaneden Çıkış Nötrofil Sayısı Dağılımı

Değişken	Sayı	%
Başvuru Nötrofil Sayısı		
Derin Nötropenik	229	71,1
Nötropenik	93	28,9
Çıkış Nötrofil Sayısı		
Derin Nötropenik	48	14,9
Nötropenik	66	20,5
Normal	208	64,6
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastalarının başvuru nötrofil sayısı ve hastaneden çıkış nötrofil sayısı incelendiğinde 229 (%71,1) FEN hastasının acil servise derin nötropenide, 93 (%28,9) hastanın ise nötropenik başvurduğu; 48 (%14,9) hastanın derin nötropenik, 66 (%20,5) hastanın nötropenik, 208 (%64,6) hastanın ise normal nötrofil sayısı ile çıktığı bulunmuştur (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.4. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Acil Servise Başvurduğunda Antibiyotik Kullanım Durumu

Hastaların Acil Servise Başvurduğunda Antibiyotik Kullanım Durumu	Sayı	%
Evet	37	11,5
Hayır	285	88,5
Toplam	322	100

37 (%11,5) FEN hastasının acil servise başvurduğu esnada önceden antibiyotik kullandığı, 285 (%88,5) hastanın antibiyotik kullanmadığı bulunmuştur (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.5. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarından Kan Kültürü ve İdrar Kültürü Alınma Durumunu

Değişken	Sayı	%
Hastadan Kan Kültürü Alınma Durumu		
Evet	256	79,5
Hayır	66	20,5
Hastadan İdrar Kültürü Alınma Durumu		
Evet	220	68,3
Hayır	102	31,7
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastalarından 256 (%79,5) hastadan kan kültürü alındığı, 66 (%20,5) hastadan ise hiç kan kültürü alınmadığı, 220 (%68,3) hastadan idrar kültürü alındığı, 102 (%31,7) hastadan ise hiç idrar kültürü alınmadığı bulunmuştur (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.6. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarından Kan ve İdrar Kültüründe Üreme Olanlarda Bakteriyel Etkenler

Değişken	Sayı	%
Kan Kültüründe Üreme Olanlarda Bakteriyemi Dağılımı		
E.coli	13	34,2
S. pneumoniae	2	5,3
K. pneumoniae	10	26,3
S. aureus	5	13,2
Enterococcus faecum	2	5,3
ESBL	2	5,3
Pseudomonas	3	7,9
S.epidermidis	1	2,6
Toplam	38	100
İdrar Kültüründe Üreme Olanlarda Bakteriüri Dağılımı		
E.coli	17	60,7
K. pneumoniae	2	7,1
S. aureus	1	3,6
Enterococcus faecum	7	25
Pseudomonas	1	3,6
Toplam	28	100

Kan kültüründe üreme olanlarda bakteriyemi dağılımı incelendiğinde; 13 (%34,2) hastada E.coli, 2 (%5,3) hastada S.Pneumoniae, 10 (%26,3) hastada K.Pneumoniae, 5 (%13,2) hastada S. Aureus, 2 (%5,3) hastada Enterococcus faecum, 2 (%5,3) hastada ESBL, 3 (%7,9) hastada Pseudomonas, 1(%2,6) hastada ise S.epidermidis ürediği bulunmuştur. İdrar kültüründe üreme olanlarda bakteriüri dağılımı incelendiğinde; 17 (%60,7) hastada E.coli, 2 (%7,1) hastada K.Pneumoniae, 1 (%3,6) hastada S. aureus, 7 (%25) hastada

Enterococcus faecium, 1 (%3,6) hastada ise Pseudomonas ürettiği bulunmuştur (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.7. Enfeksiyon Odağı Olanlarda Enfeksiyon Kaynağının Sistemlere Göre Dağılımı

Enfeksiyon Odağı Olanlarda Enfeksiyon Kaynağının	Sayı	%
Sistemlere Göre Dağılımı		
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	31	37,8
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	9	11,0
GİS Kaynaklı Enfeksiyonlar	8	9,8
SSS Enfeksiyonları	1	1,2
Üriner Sistem Kaynaklı Enfeksiyonlar	5	6,1
Cilt Kaynaklı Enfeksiyonlar	13	15,9
Katater ilişkili Enfeksiyon	3	3,7
Fırsatçı Fungal Enfeksiyonlar	12	14,6
Toplam	82	100

Enfeksiyon odağı olanlarda enfeksiyon kaynağının sistemlere göre dağılımı incelendiğinde; 31 (%37,8) hastanın ASYE, 9 (%11) hastanın ÜSYE, 8 (%9,8) hastanın GİS kaynaklı, 1 (%1,2) hastanın SSS enfeksiyonu, 5 (%6,1) hastanın üriner sistem kaynaklı, 13 (%15,9) cilt kaynaklı enfeksiyonlar, 3 (%3,7) hastanın katater ilişkili enfeksiyon, 12 (%14,6) hastanın ise fırsatçı fungal enfeksiyon olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.8. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru Öncesinde KT ve RT Alma Durumu

Değişken	Sayı	%
KT Alma Durumu		
9 Gün ve Altı	143	44,4
10 Gün ve Üstü	137	42,5
Hayır	42	13
RT Alma Durumu		
39 Gün ve Altı	22	6,8
40 Gün ve Üstü	23	7,1
Hayır	277	86
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastalarının başvuru öncesinden 9 gün ve altında 143 (%44,4) hastanın KT aldığı, 10 gün ve üstünde 137 (%42,5) hastanın KT aldığı, 42 (%13) hastanın ise KT almadığı bulunmuştur. Ayrıca başvuru öncesinden 39 gün ve altında 22 (%6,8) hastanın RT aldığı, 40 gün ve üstünde 23 (%7,1) hastanın RT aldığı, 277 (%86) hastanın ise almadığı bulunmuştur (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.9. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarına G-CSF (Neupogen) Verilme Durumu

G-CSF (Neupogen) Verilme Durumu	Sayı	%
Evet	149	46,3
Hayır	173	53,7
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastalarından 149 (%46,3) hastaya G-CSF verildiği, 173 (%53,7) hastaya ise verilmediği bulunmuştur (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.10. FEN Hastaların Altta Yatan Malignitelerinin Sistemlere Göre Dağılımı

FEN Hastalarının Altta Yatan Malignitelerinin Sistemlere Göre Dağılımı	Sayı	%
Hematolojik Maligniteler	151	46,9
Baş Boyun Tümörleri	17	5,3
GİS Tümörleri	27	8,4
Meme kanseri	25	7,8
Akciğer kanseri	40	12,4
Ürogenital Tümörler	18	5,6
SSS Tümörleri	9	2,8
Kas İskelet Sistemi Tümörleri	23	7,1
Primeri Bilinmeyen Tümörler	12	3,7
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastalarının altta yatan malignitelerinin sistemlere göre dağılımı incelendiğinde; 151 (%46,9) hastanın hematolojik malignitesi, 17 (%5,3) hastanın baş boyun tümörü, 27 (%8,4) hastanın GİS tümörleri, 25 (%7,8) hastanın meme kanseri, 40 (%12,4) hastanın akciğer kanseri, 18 (%5,6) hastanın ürogenital tümörleri, 9 (%2,8) hastanın SSS tümörleri, 23 (%7,1) hastanın kas iskelet sistemi tümörleri, 12 (%3,7) hastanın ise primeri bilinmeyen tümörleri olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.11. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Eşlik Eden Hastalığı Olanlarda Hastalıkların Dağılımı

Eşlik Eden Hastalığı Olanlarda Hastalıkların Dağılımı	Sayı	%
Kronik Hastalıklar (dm, ht, hpl, kah, kky, kby, astım, koah, bph, skleroderma, tirotoksikoz.)	70	62,5
Yaygın Metastaz(karaciğer, kemik, akciğer, beyin...)	38	33,9
Nörolojik Hastalık (demans, svo sekeli, epilepsi...)	4	3,6
Toplam	112	100

Acil servise başvuran FEN hastaların eşlik eden hastalığı olanlarda hastalıkların dağılımı incelendiğinde; 70 (%62,5) hastanın kronik hastalıkları, 38

(%33,9) hastanın yaygın metastazı, 4 (%3,6) hastanın ise nörolojik hastalığı olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.12. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Aldıkları Antibiyotik Protokollerinin Dağılımı

Hastaların Aldıkları Antibiyotik Protokollerine Göre Dağılımı	Sayı	%
Monoterapi Alanlar	131	40,7
İkili Antibiyoterapi Alanlar	98	30,4
Glp. İle Kombine Antibiyoterapi Alanlar	23	7,1
Antifungal Alanlar	56	17,4
Oral Antibiyoterapi	8	2,5
Protokole Uymayan Grup	6	1,9
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastalarının aldıkları antibiyotik protokollerinin dağılımı incelendiğinde; 131 (%40,7) hastanın monoterapi, 98 (%30,4) hastanın ikili antibiyoterapi, 23 (%7,1) hastanın glikopeptitle kombine antibiyoterapi, 56 (%17,4) hastanın antifungal, 8 (%2,5) hastanın oral antibiyoterapi, 6 (%1,9) hastanın ise protokole uymayan gruptaki antibiyotikleri aldığı bulunmuştur (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.13. Acil Servis Triaaj Başvurusundan İlk Antibiyotiklerin Yapıldığı Sürelerin Dağılımı

Acil Servis Triaaj Başvurusundan İlk Antibiyotiklerin Yapıldığı Sürelerin Dağılımı	Sayı	%
6 saat ve altında	261	81
6 saat üstünde	61	19
Toplam	322	100

Acil servis triaj başvurusundan ilk antibiyotiklerin yapıldığı sürelerin dağılımı incelendiğinde; 261 (%81) hastanın 6 saat ve altında sürede yapıldığı,

61(%19) hastanın ise 6 saatin üstünde sürede yapıldığı bulunmuştur (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.14. Acil Servise Başvuran FEN Hastaların Hastanede Yatış Süresinin Durumu

Hastanede Yatış Süresine Göre Durumu	Sayı	%
6 Gün ve Altı	154	47,8
7 Gün ve Üstü	168	52,2
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastaların hastanede yatış süresinin durumu incelendiğinde; 154 (%47,8) hasta 6 gün ve altında gün hastanede yattığı, 168 (%52,2) hastanın ise 7 gün ve üstü gün hastanede yattığı bulunmuştur (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.15. Acil Servise Başvuran FEN Hastaların 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu

Değişken	Sayı	%
1. Ay Sonunda Yaşıyor Mu?		
Evet	243	75,5
Hayır	79	24,5
3. Ay Sonunda Yaşıyor Mu?		
Evet	208	64,6
Hayır	114	35,4
6. Ay Sonunda Yaşıyor Mu?		
Evet	187	58,1
Hayır	135	41,9
Toplam	322	100

Acil servise başvuran FEN hastaların takiplerinde 1, 3 ve 6.ay sonunda yaşama durumları incelendiğinde; 243 (%75,5) hastanın 1. ay sonunda yaşadığı, 79 (%24,5) hastanın ise öldüğü; 208 (%64,6) hastanın 3. ay sonunda yaşadığı, 114

(35,4) hastanın ise öldüğü; 187 (%58,1) hastanın 6.ay sonunda yaşadığı, 135 (%41,9) hastanın ise öldüğü bulunmuştur (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.16. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarından Ölenler İçerisinde Ölüm Nedenlerine Göre Dağılımı

Ölenler İçerisinde Ölüm Nedenlerine Göre Dağılımı	Sayı	%
Febril Nötropeni	80	59,3
Hastalığa Bağlı	31	23,0
Kardiyak Nedenler	18	13,3
Kanama (gıs kanama, masif hemoptizi, intrakraniyal hemoraji)	5	3,7
Toplam	135	100

Acil servise başvuran FEN hastalarından ölenler içerisinde ölüm nedenleri incelendiğinde 80 (%59,3) hastanın FEN nedeniyle, 31 (%23) hastanın altta yatan hastalığa bağlı, 18 (%13,3) hastanın kardiyak nedenlerden ötürü, 5 (%3,7) hastanın ise kanamaya bağlı öldüğü bulunmuştur (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.17. FEN Hastalarının Demografik Durumu (yaş, cinsiyet), Acil Servise Başvurduğu Dönem, Acil Serviste Kalış Süresi İle 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi

	1. Ay Sonunda Yaşıyor				3. Ay Sonunda Yaşıyor				6. Ay Sonunda Yaşıyor mu?			
	Evet		Hayır		Evet		Hayır		Evet		Hayır	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yaş												
54 ve altı	140	85,4	24	14,6	122	74,4	42	25,6	112	68,3	52	%31,7
55 ve üstü	103	65,2	55	34,8	86	54,4	72	45,6	75	47,5	83	%52,5
P #	0,00				0,00				0,00			
Cinsiyet												
Kadın	118	79,2	31	20,8	98	65,8	51	34,2	88	59,1	61	40,9
Erkek	125	72,3	48	27,7	110	63,6	63	36,4	99	57,2	74	42,8
P #	0,149				0,682				0,739			
Acil Servise												
Başvurduğu Dönem												
Kış	50	75,8	16	24,2	40	60,6	26	39,4	35	53,0	31	47,0
İlkbahar	66	68,0	31	32,0	57	58,8	40	41,2	52	53,6	45	46,4
Yaz	66	74,2	23	25,8	59	66,3	30	33,7	53	59,6	36	40,4
Sonbahar*	61	87,1	9	12,9	52	74,3	18	25,7	23	32,9	47	67,1
P #	0,043				0,180				0,269			
Acil Serviste Kalış												
3 saat ve altı	140	79,5	36	20,5	122	69,3	54	30,7	113	64,2	63	35,8
3 saatin üzeri	103	70,5	43	29,5	86	58,9	60	41,1	74	50,7	72	49,3
P #	0,062				0,052				0,017			
Toplam	243	75,5	79	24,5	208	64,6	114	35,4	187	58,1	135	41,9

Yüzdelere satır yüzdesidir.

* farkı yaratan satırdır.

ki-kare testi yapılmıştır

Acil servise başvuran FEN hastalarından 54 yaş ve altında olan hastaların, 55 yaş ve üzerinde olan hastalara göre takiplerinde 1, 3 ve 6. ay sonunda yaşama durumlarına bakıldığında daha fazla oranda yaşadığı bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.17).

Acil servise başvuran FEN hastalarından kadınların, erkeklere göre 1, 3 ve 6. ay sonunda yaşama durumlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.17).

Acil servise başvuran FEN hastalarından başvurduğu mevsimsel dönemle, 1. ay sonunda yaşama durumu karşılaştırıldığında, sonbahar döneminde başvuranların diğer mevsimlerde başvuranlara göre 1. ay sonunda yaşama oranları daha yüksek bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.17).

Acil servise başvuran FEN hastalarının acil serviste kalış süresi ile 6. ay sonunda yaşama oranı ilişkisi; 3 saat ve altındaki sürelerde kalanların, 3 saatin üzerinde kalanlara göre daha yüksek oranda yaşadığı bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.18. FEN Hastalarının Vital Durumu İle 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi

	1. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				3. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				6. Ay Sonunda Yaşıyor mu?			
	Evet		Hayır		Evet		Hayır		Evet		Hayır	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sistolik Tansiyon												
Hipotansif	17	45,9	20	54,1	12	32,4	25	67,6	10	27	27	%73
Diğer	226	79,3	59	20,7	196	68,8	89	31,2	177	62,1	108	%37,9
P#	0,00				0,00				0,00			
Diastolik Tansiyon												
Hipotansif	58	57,4	43	42,6	47	46,5	54	53,5	42	41,6	59	%58,4
Diğer	185	83,7	36	16,3	161	72,9	60	27,1	145	65,6	76	%34,4
P#	0,00				0,00				0,00			
Nabız												
Taşikardik	167	71,4	67	28,6	140	59,8	94	40,2	125	53,4	109	%46,6
Normal	76	86,4	12	13,6	68	77,3	20	22,7	62	70,5	26	%29,5
P#	0,005				0,004				0,006			
Solunum												
Takipneik	158	71,2	64	28,8	130	58,8	92	41,4	113	50,9	109	%49,1
Diğer	85	85,0	15	15,0	78	78,0	22	22,0	74	74,0	26	%26,0
P#	0,008				0,001				0,000			
Pulse O2												
Hipoksik	30	46,9	34	53,1	21	32,8	43	67,2	19	29,7	45	%70,3
Normal	213	82,6	45	17,4	187	72,5	71	27,5	168	65,1	90	%34,9
P#	0,000				0,000				0,000			
Toplam	243	75,5	79	24,5	208	64,6	114	35,4	187	58,1	135	41,9

Yüzdelere satır yüzdesidir.

* farkı yaratan satırdır.

ki-kare testi yapılmıştır

Acil servise başvuran sistolik hipotansif olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %54,1, %67,6, %73), diğer olarak gruplandırılan normotansif ve hipertansif olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %20,7, %31,2, %37,9) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.18).

Acil servise başvuran diastolik hipotansif olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %42,6, %53,5, %58,4), diğer olarak

gruplandırılan normotansif ve hipertansif FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %16,3, %27,1, %34,4) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.18).

Acil servise başvuran taşikardik olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %28,6, %40,2, %46,6), nabızı normal olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %13,6, %22,7, %29,5) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.18).

Acil servise başvuran takipneik solunumu olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %28,8, %41,4, %49,1), diğer olarak gruplandırılan bradipneik, normal solunumu olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %15, %22, %26) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.18).

Acil servise başvuran pulse oksijen düzeyi hipoksik olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %53,1, %67,2, %70,3), solunumu normal olan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %17,4, %27,5, %34,9) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.19. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru- Çıkış Nötrofil Sayısının 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi

	1. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				3. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				6. Ay Sonunda Yaşıyor mu?			
	Evet		Hayır		Evet		Hayır		Evet		Hayır	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Başvuru Nötrofil												
Sayısı												
Derin Nötropeni	179	78,2	50	21,8	158	69,0	71	31,0	143	62,4	86	37,6
Nötropeni	64	68,8	29	31,2	50	53,8	43	6,2	44	47,3	49	52,7
P#	0,077				0,010				0,013			
Çıkış Nötrofil												
Sayısı												
Derin Nötropeni	16	33,3	*32	66,7	14	29,2	*34	70,8	13	27,1	*35	72,9
Nötropeni	45	68,2	*21	31,8	40	60,6	*26	39,4	38	57,6	28	42,4
Normal	182	87,5	26	12,5	154	74,0	54	26,0	136	65,4	72	34,6
P#	0,000				0,000				0,000			
Toplam												
	243	75,5	79	24,5	208	64,6	114	35,4	187	58,1	135	41,9

Yüzdele satır yüzdesidir.

* farkı yaratan satırdır.

ki-kare testi yapılmıştır

Acil servise başvurduğu sırada derin nötropenik olanların 1. ay sonundaki ölüm oranı, nötropenik olanların 1. ay sonunda ölüm oranından daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.19).

Acil servise başvurduğu sırada derin nötropenik olanların (%31) 3. ay sonundaki ölüm oranı, nötropenik olanların 3. ay sonunda ölüm oranından (%6,2) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.19).

Acil servise başvurduğu sırada derin nötropenik olanların 6.ay sonundaki ölüm oranı, nötropenik olanların 6. ay sonundaki ölüm oranından (sırasıyla %37,6, %52,7) daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.19).

Hastaneden çıkış nötrofil sayısına göre derin nötropenik olanların 1 ve 3. ay sonundaki ölüm oranı (sırasıyla %66,7, %70,8); nötropenik olanların 1 ve 3. ay sonundaki ölüm oranı (sırasıyla %31,8, %39,4) ve normal nötrofil sayısına sahip olanların 1 ve 3. ay sonunda ölüm oranı (sırasıyla %12,5, %26) her biri bir diğerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.19).

Hastaneden çıkış nötrofil sayısına göre derin nötropenik olanların 6.ay sonunda ki ölüm oranı diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.20. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Kan-İdrar Kültürü Alınma Ve Üreme Durumunun 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumu İlişkisi

	1. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				3. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				6. Ay Sonunda Yaşıyor mu?			
	Evet		Hayır		Evet		Hayır		Evet		Hayır	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kan Kültürü Alınma												
Durumu												
Hayır	39	59,1	*27	40,9	31	47,0	*35	53,0	29	43,9	*37	56,1
Üreme Var	25	65,8	*13	34,2	21	55,3	*17	44,7	20	52,6	18	47,4
Üreme Yok	179	82,1	39	17,9	156	71,6	62	28,4	138	63,3	80	36,7
P#	0,000				0,001				0,016			
İdrar Kültürü												
Alınma												
Hayır	67	65,7	*35	34,3	56	54,9	*46	45,1	50	49,0	52	51,0
Üreme var	24	85,7	4	14,3	22	78,6	6	21,4	19	67,9	9	32,1
Üreme Yok	152	79,2	40	20,8	130	67,7	62	32,3	118	61,5	74	38,5
P#	0,016				0,025				0,066			
Toplam	243	75,5	79	24,5	208	64,6	114	35,4	187	58,1	135	41,9

Yüzdelere satır yüzdesidir.

* farkı yaratan satırdır.

ki-kare testi yapılmıştır

Acil servise başvuran hastaların 1 ve 3. ay sonunda ölüm oranları yüksekten düşüğe sırasıyla kan kültürü alınmayanlar, kan kültüründe üreme olanlar ve kan kültüründe üreme olmayanlardır ve her biri bir diğerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.20).

Acil servise başvuran kan kültürü alınmayan hastaların 6. ay sonunda ki ölüm oranı kan kültüründe üreme olan ve üreme olmayan hastaların 6. ay sonundaki ölüm oranından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.20).

Acil servise başvuran idrar kültürü alınmayan hastaların 1 ve 3. ay sonunda ölüm oranları idrar kültüründe üreme olan ve üreme olmayan hastaların 1 ve 3. ay sonunda ölüm oranlarından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.20).

Çizelge 4.21. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının Başvuru Öncesinde KT-RT Alma, En Son Kaç Gün Önce Aldığı Ve Hastaneye Yatışı Sonrasında G-CSF (Neupogen) Verilme Durumunun 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumuyla İlişkisi

	1. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				3. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				6. Ay Sonunda Yaşıyor mu?			
	Evet		Hayır		Evet		Hayır		Evet		Hayır	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kemoterapi Alma												
Hayır	28	66,7	14	33,3	22	52,4	*20	47,6	21	50,0	21	50,0
9 ve altı	103	72,0	40	20,8	85	59,4	*58	40,6	75	52,4	68	47,6
10 ve üstü	112	81,8	25	18,2	101	73,7	36	26,3	91	66,4	*46	33,6
P#	0,061				0,009				0,032			
Radyoterapi Alma												
Hayır	213	76,9	64	23,1	185	66,8	92	33,2	169	61,0	108	39,0
39 ve altı	14	63,6	8	36,4	9	40,9	*13	59,1	8	36,4	*14	63,6
40 ve üstü	16	69,6	7	30,4	14	60,9	9	39,1	10	43,5	13	56,5
P#	0,301				0,047				0,027			
Neupogen (G-CSF)												
Hayır	131	75,7	42	24,3	113	65,3	60	34,7	102	59,0	71	41,0
Evet	112	75,2	37	24,8	95	63,8	54	36,2	85	57,0	64	43,0
P#	0,908				0,770				0,736			
Toplam	243	75,5	79	24,5	208	64,6	114	35,4	187	58,1	135	41,9
Yüzdeler satır yüzdesidir. * farkı yaratan satırdır. # ki-kare testi yapılmıştır												

Acil servise başvuru öncesinde KT almayan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranı, en son 9 gün ve altındaki günlerde KT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından ve en son 10 gün ve üzeri KT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.21).

Acil servise başvuran hastaların 3. ay sonunda ölüm oranı yüksekten düşüğe sırasıyla KT almayanlar, en son 9 gün ve altında KT alanlar ve en son 10 gün ve üzerinde KT alanlardır. Her biri bir diğerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.21).

Acil servise başvuru öncesinde en son 10 gün ve üzeri günlerde KT alan hastaların 6. ay sonunda ölüm oranı, diğer iki grubun ölüm oranlarından daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.21).

Acil servise başvuru öncesinde en son 39 gün ve altındaki günlerde RT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranı, en son 40 gün ve üzeri gün

öncesinde RT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından ve RT almayan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.21).

Acil servise başvuru öncesinde en son 39 gün ve altındaki günlerde RT alan hastaların 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranı, diğer iki grubun ölüm oranlarından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.21).

Acil servise başvuran neupogen (G-CSF) alan hastaların 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %24,8, %36,2, %43), neupogen (G-CSF) almayan hastaların 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %24,3, %34,7, %41) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.21).

Çizelge 4.22. Acil Servise Başvuran FEN Hastaların Başvuru Öncesinde Antibiyotik Alma Durumu, Uygulanan Antibiyotik Protokollerinin Dağılımı, Eşlik Eden Hastalıkları, Antibiyotik Veriliş Süresi Ve Hastanede Yatış Süresi İle 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Yaşama Durumunun İlişkisi

	1. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				3. Ay Sonunda Yaşıyor mu?				6. Ay Sonunda Yaşıyor mu?			
	Evet		Hayır		Evet		Hayır		Evet		Hayır	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Öncesinde												
Antibiyotik												
Evet	86,5	32	5	13,5	27	73,0	10	27,0	25	67,6	12	32,4
Hayır	211	74,0	74	26,0	181	63,5	104	36,5	162	56,8	123	43,2
P#	0,098				0,257				0,214			
Uygulanan												
Antibiyotik												
Monoterapi	95	72,5	36	27,5	83	63,4	48	36,6	76	58,0	55	42,0
Gl.p.	16	69,6	7	30,4	13	56,5	10	43,5	10	43,5	13	56,5
2'li	80	81,6	18	18,4	70	71,4	28	28,6	64	65,3	34	34,7
Diğer	52	74,3	18	25,7	42	60,0	28	40,0	37	52,9	33	47,1
P#	0,375				0,335				0,179			
Eşlik Eden												
Yok	173	82,4	37	17,6	151	71,9	59	28,1	139	66,2	*71	33,8
Kronik	43	61,4	27*	38,6	36	51,4	*34	48,6	31	44,3	39	55,7
Diğer	27	64,3	15*	35,7	21	50,0	*21	50,0	17	40,5	25	59,5
P#	0,000				0,001				0,000			
Antibiyotik												
6 saat ve altı	204	78,2	57	21,8	174	66,7	87	33,3	159	60,9	102	39,1
6 saatin üzeri	39	63,9	22	36,1	34	55,7	27	44,3	28	45,9	33	54,1
P#	0,020				0,108				0,032			
Hastanede Yatış												
6 gün ve Altı	111	%72,1	43	%27,9	101	%65,6	53	%34,4	89	%57,8	65	%42,2
7 gün ve Üstü	132	%78,6	36	%21,4	107	%63,7	61	%36,3	98	%58,3	70	%41,7
P#	0,176				0,723				0,922			
Toplam	243	75,5	79	24,5	208	64,6	114	35,4	187	58,1	135	41,9

Yüzdelere satır yüzdesidir.

* farkı yaratan satırdır.

ki-kare testi yapılmıştır

Acil servise başvuru öncesinde antibiyotik kullanan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %13,5, %27, %32,4), antibiyotik kullanmayan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %26, %36,5, %43,2) daha düşüktür, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.22).

Acil servise başvuran FEN hastalarının aldıkları antibiyotik protokollerinin dağılımı ile 1, 3 ve 6. ay sonunda yaşama durumu karşılaştırıldığında glikopeptitle

kombine antibiyoterapi alan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları, monoterapi alan, protokole uymayan antibiyotikleri alan diğer ve ikili antibiyoterapi alan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.22).

Eşlik eden hastalığı olanların 1. ay sonunda ölüm oranı yüksekten düşüğe sırasıyla kronik hastalığı olanlar, diğer olarak adlandırılan yaygın metastaz ve nörolojik hastalığı olanlar ve eşlik eden hastalığı olmayanlardır. Her biri bir diğerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.22).

Eşlik eden hastalığı olanların 3. ay sonunda ölüm oranı yüksekten düşüğe sırasıyla olarak adlandırılan yaygın metastaz ve nörolojik hastalığı olanlar, kronik hastalığı olanlar, diğer ve eşlik eden hastalığı olmayanlardır. Her biri bir diğerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.22).

Eşlik eden hastalığı olanların 6. ay sonunda ölüm oranı, diğer iki grubun ölüm oranlarından daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.22).

Acil servis triaj başvurusundan ilk antibiyotiklerin yapıldığı zaman 6 saatin altındaki süreler olan FEN hastalarının 3. ay sonunda ölüm oranı (%33,3), 6 saat ve üzeri olan FEN hastalarının 3. ay sonunda ölüm oranından (%44,3) daha düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.22).

Acil servis triaj başvurusundan ilk antibiyotiklerin yapıldığı zaman 6 saatin altındaki süreler olan FEN hastalarının 1 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %21,8 , %39,1), 6 saat ve üzeri olan FEN hastalarının 1 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %36,1, %56,1) daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.22).

Acil servise başvuran FEN hastalarından 6 gün ve altında hastanede yatanların 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %27,9, %34,4, 42,2), 7 gün ve üzeri hastanede yatanların 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %21,4, %36,3, 41,7) daha düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.22).

Çizelge 4.23. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarına Antibiyotik Veriliş Zamanı İle Hastanede Yatış Süresi Ve Enfeksiyon Odağı Gelişimi Üzerine Etkisi

	Enfeksiyon Odağı Varlığı		Enfeksiyon Odağı		Hastane Yatış Süresi		7 Gün ve Üstü	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Antibiyotik Veriliş Zamanı								
6 Saat Altı	67	25,7	194	74,3	131	50,2	130	49,8
6 Saat ve Üzeri	15	24,6	46	75,4	23	37,7	38	62,3
P#	0,862				0,79			
TOPLAM	82	25,5	240	74,5	154	47,8	168	52,2

Yüzdelere satır yüzdesidir.

* farkı yaratan satırdır.

ki-kare testi yapılmıştır

Antibiyotik başlama zamanının enfeksiyon odağı gelişimi ve hastane yatış süresi üzerine istatistiksel olarak etkisi gösterilememiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.23).

Çizelge 4.24. Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Ölümle İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler*	B±SE**	OR*** (%95 GA)	P
Birinci ay sonunda ölümle ilişkili değişkenler			
Katsayı	-2,791±0,380	0,061	0,000
† Diastolikhipotansif olanlar ^a	1,03±0,344	2,726(1,390-5,347)	0,004
† Pulse O ₂ hipoksik olanlar ^b	1,096±0,389	2,993(1,395-6,421)	0,005
† Çıkış nötrofil sayısına göre derin nötropeni ^c	2,941±0,470	18,976(7,538-47,565)	0,000
† Çıkış nötrofil sayısına göre nötropeni ^c	1,711±0,431	5,536(2,377-12,897)	0,000
† Kan kültüründe üreme olanlar ^d	0,963±0,488	2,619(1,007-6,815)	0,048
† Kan kültürü alınmayanlar ^d	1,291±0,412	3,637(1,623-8,150)	0,002
† Hematolojik malignitesi olanlar ^e	-1,711±0,406	0,181(0,082-0,401)	0,061
† Ab veriliş zamanı 6 saatin üzerinde olanlar ^f	0,890±0,414	2,436(1,081-5,489)	0,032

Çizelge 4.24. (Devamı) Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Ölümle İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler*	B±SE**	OR*** (%95 GA)	P
Üçüncü ay sonunda ölümlerle ilişkili değişkenler			
Katsayı	-2,456±0,434	0,086	0,000
† Diastolikhipotansif olanlar ^a	0,768±0,300	2,156(1,198-3,882)	0,010
†Taşikardik olanlar ^g	0,672±0,329	1,958(1,027-3,734)	0,041
†Takipneik olanlar ^h	0,820±0,328	2,271(1,194-4,320)	0,012
† Pulse O ₂ hipoksik olanlar ^b	1,017±0,361	2,766(1,363-5,613)	0,005
† Çıkış nötrofil sayısına göre derin nötropeni ^c	1,961±0,423	7,107(3,102-16,284)	0,000
† Çıkış nötrofil sayısına göre nötropeni ^c	0,804±0,360	2,234(1,103-4,524)	0,026
† Kan kültüründe üreme olanlar ^d	0,534±0,420	1,706(0,749-3,883)	0,203
† Kan kültürü alınmayanlar ^d	1,042±0,346	2,834(1,438-5,583)	0,003
† Hematolojik malignitesi olanlar ^e	-1,126±0,302	0,324(0,179-0,586)	0,000
Altıncı ay sonunda ölümlerle ilişkili değişkenler			
Katsayı	-1,550±0,423	0,212	0,000
†Diastolikhipotansif olanlar ^a	0,623±0,287	1,865(1,062-3,273)	0,030
†Taşikardik olanlar ^g	0,643±0,302	1,902(1,053-3,435)	0,033
†Takipneikolanlar ^h	0,887±0,300	2,428(1,348-4,374)	0,003
† Pulse O ₂ hipoksik olanlar ^b	0,668±0,359	1,950(0,965-3,939)	0,063
† Başvuru nötrofil sayısına göre derin nötropeni ⁱ	-0,588±0,290	0,555(0,315-0,980)	0,042
† Çıkış nötrofil sayısına göre derin nötropeni ^c	1,738±0,412	5,686(2,538-12,738)	0,000
† Çıkış nötrofil sayısına göre nötropeni ^c	0,408±0,342	1,504(0,769-2,943)	0,233
† Hematolojik malignitesi olanlar ^e	-0,806±0,288	0,447(0,254-0,785)	0,005
†Kronik hastalığı olanlar ^j	0,753±0,324	2,124(1,126-4,005)	0,020
†Yaygın metastazı olanlar ^j	0,521±0,420	1,684(0,739-3,838)	0,215
*Analize dahil edilen değişkenler şunlardır:			
Bağımlı değişkenler; (1) “Birinci ay sonunda ölümlerle ilişkili değişkenler” (2) “Üçüncü ay sonunda ölümlerle ilişkili değişkenler”, (3) “Altıncı ay sonunda ölümlerle ilişkili değişkenler”			

Çizelge 4.24. (Devamı) Acil Servise Başvuran FEN Hastalarının 1, 3 ve 6. Ay Sonunda Ölümle İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, mevsimsel dönem, acil serviste kalış süresi, vital bulgular; sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, nabız, pulse oksijen, solunum sayısı, başvuru öncesi antibiyotik kullanım durumu, başvuru nötrofil sayısı, çıkış nötrofil sayısı, kan kültürü alınma ve üreme durumu, idrar kültürü alınma ve üreme durumu, kt alma ve en son kaç gün önce aldığı durumu, rt alma ve en son kaç gün önce aldığı durumu, neupogen(g-csf) verilme durumu, altta yatan malignite nedenleri, eşlik eden hastalıklar, antibiyotik başlama zamanı ve alınan antibiyotik protokollerinin dağılımı

B±SE: regresyon katsayısı ve standart hatası; *OR: OddsRatio,

† referans kategoriler; a: diastolik tansiyonu normal ve hipertansif olanlar, b: pulse oksijeni normal olanlar, c: çıkış nötrofil sayısı normal olanlar, d: kan kültüründe üreme olmayanlar, e: non hematolojik maligniteler, f: antibiyotik verilme zamanı 6 saatin altında olanlar, g: nabız sayısı normal olanlar, h: bradipneik ve normal solunumu olanlar, ı: başvuru nötrofil sayısına göre nötropenik olanlar, j: eşlik eden hastalığı olmayanlar

Diastolik tansiyona göre hipotansif olan FEN hastalarının, normotansif ve hipertansif olanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 2,726 (1,390-5,347) kat daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

Pulse oksijen düzeyine göre hipoksik olan FEN hastalarının, oksijen düzeyi normal olanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 2,993 (1,395-6,421) kat daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

Çıkış nötrofil sayısına göre derin nötropenik olan FEN hastalarının, çıkış nötrofil sayısı normal olanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 18,976 (7,538-47,565) kat daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

Çıkış nötrofil sayısına göre nötropenik olan FEN hastalarının, çıkış nötrofil sayısı normal olanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 5,536 (2,377-12,897) kat daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

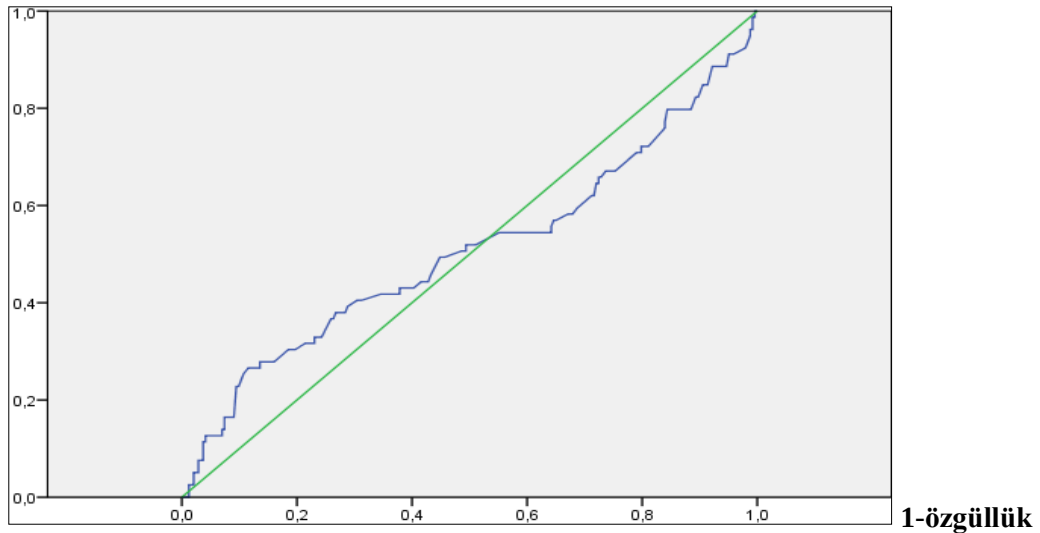
Kan kültüründe üreme olan FEN hastalarının, kan kültüründe üreme olmayanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 2,619 (1,007-6,815) kat daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

Kan kültürü alınmayan FEN hastalarının, kan kültüründe üreme olmayanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 3,637 (1,623-8,150) kat daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

Hematolojik malignitesi olan FEN hastalarının, non-hematolojik maligniteleri (baş- boyun tümörleri, GİS tümörleri, meme kanseri, akciğer kanseri, ürogenital tümörler, SSS tümörleri, kas iskelet sistemi tümörleri, primeri bilinmeyen tümörler) olanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 0,181 (0,082-0,401) kat yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.24).

Antibiyotik verilmiş zamanı 6 saatin üzerinde olan FEN hastalarının, antibiyotik verilmiş zamanı 6 saatin altında olanlara göre 1. ay sonunda ölümle ilişkisi 2,436 (1,081-5,489) kat yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.24).

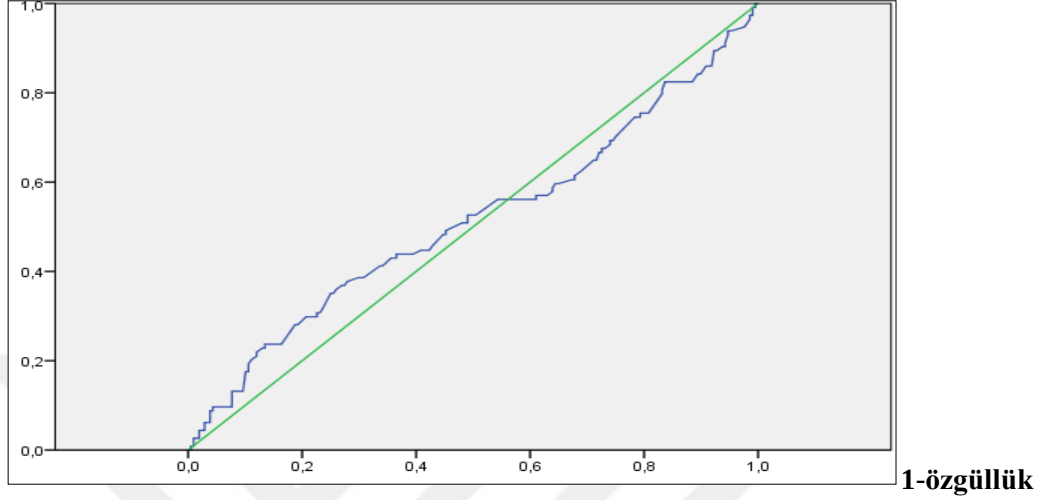
Duyarlılık



Şekil 4.2. Antibiyotik Başlama Zamanı ile 1. Ay Sonunda Yaşama İlişisini Gösteren ROC Eğrisi

Antibiyotik başlama zamanı ile 1. ay sonunda yaşama ilişkisini gösteren ROC eğrisi altında kalan alan 0.508 olup, antibiyotik başlama zamanının 1. ay sonunda yaşama durumunu ayırma yeteneğinin olmadığını gösterir.

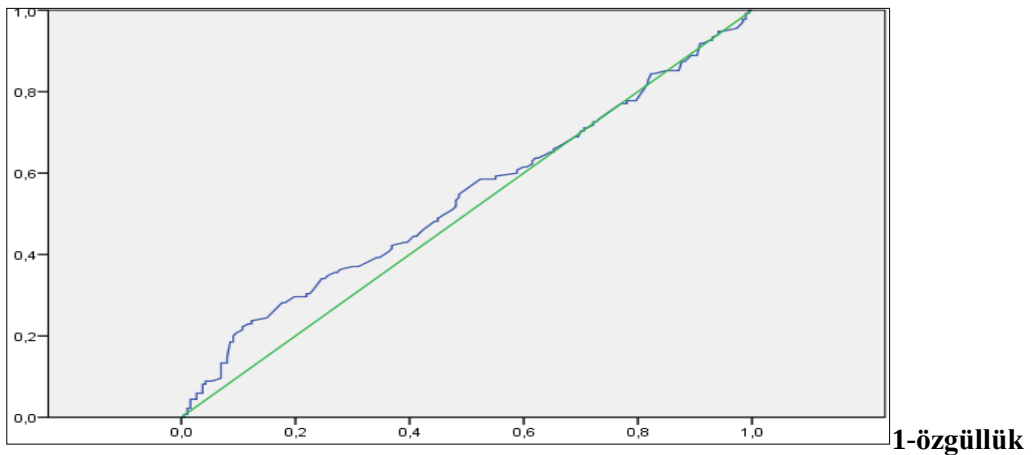
Duyarlılık



Şekil 4.3. Antibiyotik Başlama Zamanı ile 3. Ay Sonunda Yaşama İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi

Antibiyotik başlama zamanı ile 3. ay sonunda yaşama ilişkisini gösteren ROC eğrisi altında kalan alan 0.514 olup antibiyotik başlama zamanının 3. ay sonunda yaşama durumunu ayırma yeteneğinin olmadığını gösterir.

Duyarlılık



Şekil 4.4. Antibiyotik Başlama Zamanı ile 6. Ay Sonunda Yaşama İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi

Antibiyotik başlama zamanı ile 1. ay sonunda yaşama ilişkisini gösteren ROC eğrisi altında kalan alan 0.536 olup antibiyotik başlama zamanının 6. ay sonunda yaşama durumunu ayırma yeteneğinin olmadığını gösterir.



5. TARTIŞMA

Febril nötropenili kanser hastaları sıklıkla acil servislere başvururlar ve hızlı bir şekilde nötropenik hadiseler çözülünceye kadar intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Problem çoğu kanser hastasının febril nötropenik hadiseler geliştiğinde kolaylıkla ulaşabileceği kanser tedavi merkezlerinin hafta sonu ya da gece kapalı olması nedeniyle yerel hastanelerin acil servislerine başvurmalarıdır. Bundan dolayı acil servislerde hastaların tanınması ve başlangıç tedavilerinin değerlendirilmesi için uzun zaman beklenebiliyor (5). Daha önce yapılmış çalışmalarda antibiyotik veriliş zamanı ortalanca değerleri 19,8 dk ile 300 dk arasında bulunmuştur. Aynı kohort çalışmalarında ki en erken 1. Ay sonundaki ölüm oranları ise %2,8- %9,4 arasında bulunmuştur (1, 71-75). Bizim çalışmamızdaki antibiyotik veriliş zamanı ortalanca değeri 247 dk, 1. ay sonundaki ölüm oranı %24,5'tir. Hastanede onkoloji merkezi olduğundan dolayı, hastaların özellikle ileri evre kanser hastalarının olması ve komorbiditelerinin fazla olması, hastaların acil servisi gece ve hafta sonu başvurmalarından dolayı nöbetçi onkoloji uzmanına bu saatlerde kolay ulaşılmaması, acil serviste febril nötropeni hastalarının hızlı bir şekilde tanınip, tedavi edebilecek bir multidisipliner yaklaşımı sergileyecek olan bölümler arası travma timi gibi özel bir ekibin olmaması hem ölüm oranını artırmasına, hem de antibiyotik veriliş zamanının gecikmesine neden olmuş olabilir.

Özellikle immunsupresyona bağlı ve pnömoni gibi mortalite riski yüksek hastalıkların antibiyotik tedavisine başlama zamanı ile mortalite arasında ilişkiyi saptayan çalışmalar vardır. Erişkin kazanılmış toplum kökenli pnömoni hastalarında mortaliteyi antibiyotik seçiminden ziyade acil servise başvurudan ilk doz antibiyotiklerin yapılış zamanına kadar geçen sürenin önemli derecede etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Nitekim 2003 yılında yayımlanan IDSA kılavuzu bu çalışmalara istinaden bu hastalara mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bilindiği için acil servise başvurudan ilk 4 saat içerisinde ilk doz antibiyotiklerinin yapılmasını önerir. *FEN hastalarında mortaliteyi azalttığı yönünde gösterilmiş antibiyotik başlama zamanı ile ilgili herhangi bir spesifik*

kılavuz önerisi olmamasına rağmen acil servise ilk başvurudan kısa süre içerisinde ilk doz antibiyotiklerin yapılması mantıklı görünmektedir. Rosa ve arkadaşlarının FEN hastalarında yaptığı çalışmada, antibiyotik başlama zamanı ortanca baz alınarak iki gruba ayrılmış ve antibiyotik başlama zamanı geç olanlar, diğer gruba göre 28 gün içinde ölüm oranı 1,18 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca antibiyotik tedavisinin her bir saat geç verilmesi 28 gün içindeki ölüm oranını %18 artırmaktadır (71). Bizim çalışmamızda acil servis triaj başvurusundan ilk antibiyotiklerin yapıldığı zaman 6 saatin altındaki süreler olan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranı (%21,8) 6 saat ve üzeri olan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından (%36,1) daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Lojistik regresyon analizinde ise 1. ay sonunda ölüm olasılığı; antibiyotik veriliş zamanı 6 saatin üzerinde olanların, antibiyotik veriliş zamanı 6 saatin altında olanlara göre 2,436 kat yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Uzun süre immunsuprese durumda olup etkin bir şekilde ve zamanında antibiyoterapi başlanan hastalarda mortalitenin düşmesini beklemek bilimsel akla yatkındır. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da buna uygun sonuçlar bulunmuştur.

Sung Ko ve arkadaşlarının FEN hastaları üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada ise sürenin başlangıcı acil servis tirajına başvuru zamanı baz alınmış olup antibiyotik veriliş zamanı 1 saatin üzeri/ 1 saatin altı, 2 saatin üzeri/ 2 saatin altı, 3 saatin üzeri/ 3 saatin altı, 4 saatin üzeri/ 4 saatin altı olarak gruplandırılmış. Her bir cut-off değeri için analizler yapılmış ancak antibiyotik veriliş zamanı ile ilk 28 gün içindeki mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (72). Biz bu çalışmayı yaptığımızda, FEN kılavuzlarına girmiş mortaliteyi azaltmak için antibiyotik veriliş zamanıyla ilgili henüz bir cut-off değeri belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda cut-off değeri bulabilmek için roc analizi yapılmıştır. Ancak antibiyotik başlama zamanı ile 1. ay sonunda mortalite ilişkisini gösteren ROC eğrisi altında kalan alan 0.508 olup, antibiyotik başlama zamanının 1. ay sonunda mortalite durumunu ayırma yeteneğinin olmadığı bulunmuştur.

Çalışmamızda mortalite ile ilgili risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi sonucunda hastalarımızın 1. ay sonunda ölüm olasılığı incelendiğinde; vital bulgularından diastolik hipotansif olanların 2,726 kat daha fazla ve hipoksik

olanların 2,993 kat daha fazla öldüğü ve istatistiksel olarak her iki bulgu da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu hastaların mortalite ilişkisinin anlamlı olmasında muhtemelen hastalarda sepsis/septik şok kliniğinde acil servise başvurmuş olmaları olabilir. Çıkış nötrofil sayısına göre derin nötropeni/nötropeni olanların 1. ay sonunda ölüm olasılığı sırasıyla 18,976/ 5,536 kat daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu anlamlılık muhtemelen yaşayan grubun nötrofil sayısının hastaneye yattıktan sonra neupogen tedavisi ve antibiyotik tedavisi sonrası normal nötrofil sayısı ile taburcu olmasından ve ölen grubun ise nötropeniden çıkamamasından kaynaklanmış olabilir.

Kan kültüründe üreme olanların 1. ay sonunda ölme olasılığı 2,619 kat daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Literatür tarandığında benzer sonuçlar bulunmakla birlikte nitekim Perron ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bakteriyemi olan hastaların mortalite riskinin ya da yoğun bakım ünitesine kabulünün 10 kat fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (73). Kan kültürü alınmayanların 1. ay sonunda ölme olasılığı 3,637 kat daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu anlamlılık muhtemelen bu hastaların sepsis/şokta acil servise başvurmuş olup kan kültürü alınacak kadar süre içinde hastaneye kabul edilmemiş olmasından ve dolayısıyla ölen grupta yer almasından ileri gelebilir.

Hematolojik malignitesi olanların 1. ay sonunda ölme olasılığı 0,181 kat daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Hematolojik malignitesi olup KT alanların daha sık FEN atağı geçirdiği bilinmektedir. Perron ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada altta yatan hematolojik malignitesi olan hastaların mortalite riski ya da yoğun bakım ünitesine kabulünün 5,5 kat fazla bulunmuştur (73). Yine benzer şekilde Rosa ve arkadaşlarının FEN hastalarında yaptığı çalışmada ise altta yatan hematolojik malignitesi olanların solid tümörü olanlara göre 1,20 kat daha fazla öldüğü bulunmuştur (71).

Hastalarımızın demografik özellikleri incelendiğinde; bizim çalışmamızda acil servise başvuran FEN hastalarının ortanca yaşı 54 olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar literatürde tarandığında en küçük ortanca yaş 40,7 en yüksek 60 aralığında yer almasına rağmen bu çalışmalarda hastaların mortalite ilişkisine

bakılmamıştır (1, 71-74). Bizim çalışmamızda ise acil servise başvuran FEN hastalarından 54 yaş ve altında olan hastaların, 55 yaş ve üzerinde olan hastalara göre takiplerinde 1, 3 ve 6. ay sonunda yaşama durumlarına bakıldığında daha fazla oranda yaşadığı bulunmuştur.

Rosa ve arkadaşlarının yapmış olduğu kohort çalışmada hastaların %48,2'si kadın cinsiyet olup 0,85 kat daha fazla öldüğü bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (71). Bizim çalışmamızda ise hastaların %46,3'ü kadın olup erkeklere göre 1. ay sonunda mortalite ilişkisi karşılaştırıldığı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonbahar döneminde başvuranların diğer mevsimlerde başvuranlara göre 1. ay sonunda yaşama oranları daha yüksek bulunmuştur. Hipoksik, hipotansif, taşikardik, takipneik olanlar 1, 3 ve 6. ay sonunda daha mortal seyrettiği bulunmuş ve bu durum hastaların sepsis/septik şok kliniğinde acil servise başvurmuş olabileceklerine bağlanabilir.

Literatür tarandığında benzer çalışmalarda hastaların başvuru nötrofil sayısı ortanca değeri $98/\text{mm}^3$ ile $130/\text{mm}^3$ değeri arasında bulunmakla beraber başvuru nötrofil sayısı ve çıkış nötrofil sayılarına göre mortalite ilişkisine bakılmamıştır (71, 72, 74). Bizim çalışmamızda ise acil servise başvuran FEN hastalarının başvuru nötrofil sayısı ve hastaneden çıkış nötrofil sayısı incelendiğinde 229 (%71,1) FEN hastasının acil servise derin nötropenide, 93 (%28,9) hastanın ise nötropenik başvurduğu; 48 (%14,9) hastanın derin nötropenik, 66 (%20,5) hastanın nötropenik, 208 (%64,6) hastanın ise normal nötrofil sayısı ile çıktığı bulunmuştur.

Başlangıç antibiyotik tedavisindeki yenilikler sayesinde antibiyotiklere alınan yanıt hızları artmasıyla beraber febril nötropenili hastalarda enfeksiyonlar sonucu ölümler azalmıştır (11). O nedenle ilk ampirik antibiyotik seçimi potansiyel bakterileri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu olmalıdır. Yapılan bir meta analizde nötropenik hastalarda antibiyotik profilaksisinin KT'nin indüklediği mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Nitekim aynı meta analizde esasen mortalite azaltıcı etkinin florokinolonlarla sınırlanmış olmasıdır (76). Bizim çalışmamızda ise acil servise başvuran FEN hastalarının aldıkları antibiyotik protokollerinin dağılımı incelendiğinde; 131 (%40,7) hastanın monoterapi, 98 (%30,4) hastanın

ikili antibiyoterapi, 23 (%7,1) hastanın glikopeptitle kombine antibiyoterapi, 56 (%17,4) hastanın antifungal, 8 (%2,5) hastanın oral antibiyoterapi, 6 (%1,9) hastanın ise protokole uymayan gruptaki antibiyotikleri aldığı bulunmuştur. Antibiyotik protokollerinin dağılımı ile 1, 3 ve 6. ay sonunda yaşama durumu karşılaştırıldığında glikopeptitle kombine antibiyoterapi alan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları, monoterapi alan, protokole uymayan antibiyotikleri alan diğer ve ikili antibiyoterapi alan FEN hastalarının 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından daha yüksek olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Febril nötropenik kanser hastalarında gizli enfeksiyonlarının varlığıyla ilgili Hughes ve arkadaşlarının göstermiş olduğu bir çalışmada FEN hastalarının nerdeyse yarısında kanıtlanmış ya da gizli enfeksiyonun olduğu ve nötrofil sayısı <100 hücre/mm³ olan en azından her 5 hastadan birinde bakteriyemi varlığı bilinmektedir (8). Sung Ko ve arkadaşlarının yapmış olduğu KT'nin indüklediği nötropeni hastalarında antibiyotik başlama zamanı ile ilgili çalışmada hastaların %66,9'unda bir enfeksiyon odağı bulunamamış iken %12,2'sinde mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş, %20,9'unda ise klinik olarak dökümente edilmiş bir enfeksiyon kaynağı bulunmuştur ve enfeksiyon kaynağı olanlarda odak incelendiğinde 1. sırada solunum yolu enfeksiyonları yer almaktadır (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bir enfeksiyon odağı olanlarda klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon odağı incelendiğinde 1. sırada %48,8 oranında solunum yolu enfeksiyonları yer almıştır.

Gram negatif enterik bakterilerin febril nötropenili hastaların kanında en sık bulunan mikroorganizma olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Uluslararası Antimikrobiyal Terapi Birliği ve Avrupa Kanser Araştırma Tedavi Organizasyon Grubu (EORTC) 3 dekattan fazladır yapmış olduğu çalışmalarla bu hastalardaki mikrobiyolojik epidemiyolojik değişiklikleri yansıtmaktadır. 70'li yıllarda gram negatif bakteriler sorumlu etken olarak saptanırken, 80'li yılların ortalarından başlayarak gram pozitif bakteriler giderek artış göstermektedir (23). Ancak Glauser ve Pizzo'nun yapmış olduğu bir çalışmada her yıl %3-4 hız olasılıkla gram negatif mikroorganizmaların yeniden güçlendiği görülmektedir (10). Gram-pozitif bakteriyemilerin yaklaşık olarak %80-85'ine koagülaz-negatif

staphylococci, viridans streptococci, Staphylococcus aureus, Enterococcus türleri neden olurken %15-20'lik kısımdan Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur (17). Bizim çalışmamızda ise bakteriyemi olan hastalardan gram-pozitifler içinde %13,2 ile en çok staphylococcus aureus 2. sırada ise %5,3 ile streptococcus pneumoniae üremiştir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise gram-negatif bakterilerin enfeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir (26, 27). En önemli etkenler arasında Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa gelmektedir. Rosa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da kan kültüründe %41,7 ile en sık izole edilen etken E.coli bulunmuştur ve kan kültüründe enfeksiyon saptanan hastalarda 3.91 kat daha fazla mortalite gelişmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (71). Nitekim bizim çalışmamızda da bakteriyemi olan hastalar içinde %34,2 ile en çok E.coli ürerken, 2. sırada %26,3 ile K.pneumoniae ve %7,9 ile P. aeruginosa yer almaktadır.

Bizim çalışmamızda kan kültür alınma ve üreme durumunun mortalite ilişkisine bakıldığında, acil servise başvuran hastaların 1 ve 3. ay sonunda ölüm oranları yüksekten düşüğe sırasıyla kan kültürü alınmayanlar, kan kültüründe üreme olanlar ve kan kültüründe üreme olmayanlardır ve her biri bir diğerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Sickles ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir febril nötropenik kanser hasta serisinin bulunduğu çalışmada 'idrar yolu enfeksiyonu olan nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$ olan hastaların sadece %11'inde piyüri' tespit edilmiştir (3). Perron ve arkadaşlarının 105 hastada yapmış olduğu çalışmada hastaların %22'sinde bir enfeksiyon odağı tespit edilmiş ve bunlarında yaklaşık %35'inde idrar kültüründe üreme bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda ise idrar kültüründe üreme olanlar içinde en sık etken %60,7 ile E.coli elde edilmiştir ve acil servise başvuran idrar kültürü alınmayan hastaların 1 ve 3. ay sonunda ölüm oranları idrar kültüründe üreme olan ve üreme olmayan hastaların 1 ve 3. ay sonunda ölüm oranlarından daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sung Ko ve arkadaşlarının yapmış olduğu KT'nin indüklediği nötropeni hastalarında antibiyotik başlama zamanı ile ilgili çalışmada acil servise başvurduğu sırada en son KT aldığı gün ortanca zamanı 10,8 gün olarak

bulunmuştur (72). Bu çalışmada KT zamanı ile mortalite ilişkisi bakılmamış olup bizim çalışmamızda da en son KT ortanca zamanı benzer şekilde 10 gün olarak bulunmuştur. Çalışmamızda acil servise başvuru öncesinde KT almayan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranı, en son 9 gün ve altındaki günlerde KT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından ve en son *10 gün ve üzeri KT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.*

Literatürde benzer çalışmalar tarandığında hastaların acil servise başvuru öncesinde en son RT alma zamanına bakılmamış olup bizim çalışmamızda en son RT ortanca zaman 39 gün bulunmuştur. Acil servise başvuru öncesinde en son 39 gün ve altındaki günlerde RT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranı, en son 40 gün ve üzeri gün öncesinde RT alan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından ve RT almayan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranından daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde benzer çalışmalar tarandığında hastaların acil servise başvuru öncesinde neupogen yapılan hastaların mortalite ilişkisine bakılmamış olup bizim çalışmamızda acil servise başvuran neupogen (G-CSF) alan hastaların 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranları (sırasıyla %24,8, %36,2, %43), neupogen (G-CSF) almayan hastaların 1, 3 ve 6. ay sonunda ölüm oranlarından (sırasıyla %24,3, %34,7, %41) daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sung Ko ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %45,4'ünde uzak metastaz bulunmuştur (72). Rosa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %24,7'sinde kronik karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, diyabet, kronik pulmoner hastalık olup 0.82 kat daha fazla öldüğü bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (71). Bizim çalışmamızda ise acil servise başvuran FEN hastaların eşlik eden hastalığı olanlarda hastalıkların dağılımı incelendiğinde; 70 (%62,5) hastanın kronik hastalıkları, 38 (%33,9) hastanın yaygın metastazı, 4 (%3,6) hastanın ise nörolojik hastalığı olduğu bulunmuştur.

Eşlik eden hastalığı olanların 1. ay sonunda ölüm oranı yüksekten düşüğe sırasıyla kronik hastalığı olanlar, diğer olarak adlandırılan yaygın metastaz ve nörolojik hastalığı olanlar ve eşlik eden hastalığı olmayanlardır. Her biri bir diğerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda acil servise triaj başvurusundan ilk doz antibiyotiklerin yapıldığı zaman 261 (%81) hastanın 6 saat ve altında sürede yapıldığı, 61 (%19) hastanın ise 6 saatin üstünde yapıldığı bulunmuştur. Sung Ko ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada acil servise başvuran FEN hastaların antibiyotik başlama zamanında gecikme ile hastanede kalış süresini uzatmış olduğu yönünde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde antibiyotik başlama zamanı ile hastanede kalış süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Courtney ve arkadaşlarının acil serviste malignite ilişkili FEN hastalarının klinik sonuçları ve ekonomik maliyetleri arasında ilişkiyi inceleyen çalışmasında hastaların triajdan acil serviste harcadıkları ortalama zaman 3.3 saat bulunmuştur (1). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların acil serviste kalış süresi incelendiğinde ortalama zaman 3 saat olarak bulunmuş ve 3 saatin üzerinde kalan hastalar ile 3 saatin altında kalan hastaların 1 ve 3. ay sonu ölüm oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Maligitesi olan hastalarda enfeksiyonlar, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Bu hastaların ortak özelliği bağışıklığın bozulmasına neden olan nötropeninin varlığıdır. 2007 yılında Courtney ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tipik olarak 38 derece ve üzeri ateşi olan ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500-1000 hücre/ml olan febril nötropenili hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı bilinmektedir (1). İlk kez 1966 yılında Bodey ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu nötrofil sayısının azalması ile enfeksiyon komplikasyonları arasında direkt ilişkiye bağlı olarak; kanser hastalarında enfeksiyonların en sık kemoterapi sonrası görülen nötropeniyle ilişkili olduğu bilinmektedir (1, 2). Bundan dolayıdır ki; Sickles ve arkadaşlarının bahsetmiş olduğu gibi günümüz modern tıbbın elde etmiş olduğu kanser tedavisindeki uzun dönem sağ kalıma rağmen, kanser tedavisi komplikasyonu olan enfeksiyonlar sık görülür ve bu hastalarda enfeksiyonlar özellikle uygun antibiyotik ile yönetimi geciktiğinde, kemoterapiyle ilişkili ölümlerin en önemli nedeni sayılırlar (3, 4). Bizim çalışmamızda ölenler içerisinde hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı incelendiğinde 1. sırada 80 (%59,3) hastanın FEN nedeniyle, 2. sırada ise 31 (%23) hastanın altta yatan maligniteye bağlı öldüğü bulunmuştur.

Çalışmanın Sınırlamaları:

Çalışmanın retrospektif kohort olarak dizayn edilmesi ve dolayısıyla veri kayıplarının olabileceği tahmin ettiğimiz bir sonuçtu. Çalışmamızın veri kaynakları; dosya kayıtları, ölüm bildirim sistemi ve hastane bilgi sisteminden elde edildiği için sistemdeki kayıtlarda eksiklikler mevcuttur. Bunları geriye dönük elde edemeyeceğimiz için bu hastaları çalışmamızdan çıkarmak durumunda kaldık.

Belirlediğimiz grupta, zaman içinde başka hastaneye sevk edilme, şehir değiştirme gibi nedenlerle hastane takibinden çıkmış hastalar mevcuttur. Bu grupların bias açısından belirgin bir özelliği olmasa da bulgularımızın sonucunu etkilemiş olabilir.

2002-2014 yılları arasındaki bu uzun süreçte sosyal, ekonomik değişiklikler, çevresel değişiklikler, teknolojinin gelişmesi, sağlık sistemindeki özelleştirme ve performansla birlikte öğretim üyesi sayısının değişmesi neden-sonuç arasındaki ilişkiyi etkilemiş olabilir.

6. SONUÇLAR

Acil servise başvuran febril nütropeni hastalarının erken ve uygun antibiyotikler ile hızlı yönetimi gerektiği hususunda hiç şüphe olmadığı aşıkardır. Biz bu çalışmada FEN kılavuzlarına öneri şeklinde girecek acil servise başvuran FEN hastalarında antibiyoterapi başlama zamanının mortaliteyi azaltmada etkili bir zaman diliminin olduğunu göstermeye çalıştık. Sonuç olarak acil servise triaja başvurudan ilk 6 saat içerisinde FEN hastalarının hızlı bir şekilde tanınıp olası etkene yönelik ilk doz antibiyotiklerinin yapılması mortaliteyi azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. O nedenle bu hastaların acil servislerde hızlı tanınıp etkili ve zamanında uygun antibiyoterapinin başlanması için klinikler arasında multidisipliner standart protokoller oluşturulmalı ve daha geniş hasta gruplarında antibiyotik başlama zamanı ile mortalite ilişkisini gösteren çalışmaların yapılması desteklenmelidir.

7. ÖZET

Çalışmamızın ana hedefi acil servise başvuran FEN hastalarında antibiyoterapi başlama zamanının 1. ay sonunda mortaliteyi azaltmada etkili bir zaman diliminin olup olmadığının araştırılmasıdır. Ayrıca çalışmamızda antibiyotik başlama zamanı ile hastaların hastanede kalış süresi ve enfeksiyon odağı gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir.

Yaş, cinsiyet, mevsimsel başvuru dönemi, eşlik eden komorbid hastalıklar gibi hastaların demografik özelliklerinin, kültür alınma ve üreme durumlarının, enfeksiyon odağının varlığı, en son KT, RT alma zamanının, neupogen alma durumunun ve başlanan antibiyotik protokollerinin, hemotolojik-solid tümörlerin arasında mortalite gelişme ilişkisi ikincil hedefler olarak incelenmiştir.

Bu çalışma retrospektif kohort çalışma şeklinde dizayn edilmiştir. Hasta popülasyonu Ocak 2002-Temmuz 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran 18 yaşından büyük malignitesi olan FEN hastalarıdır. Örneklem seçilmemiş olup tüm hastalara ulaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmaya toplam 645 hasta alınmıştır. 323 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya katılım oranı % 51'dir. 322 hasta yapılan analizlere dahil edilmiştir.

Acil servise başvuran FEN hastalarının ortanca yaşı 54 olarak bulunmuştur. Acil servis triaj başvurusundan ilk antibiyotiklerin yapıldığı zaman 6 saatin altında olan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranı, 6 saat ve üzeri olan FEN hastalarının 1. ay sonunda ölüm oranıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lojistik regresyon analizinde ise 1. ay sonunda ölüm olasılığı; antibiyotik veriliş zamanı 6 saatin üzerinde olanların, antibiyotik veriliş zamanı 6 saatin altında olanlara göre 2,436 kat yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda antibiyoterapi başlama zamanının 1. ay sonunda mortaliteyi azaltmada etkili bir zaman dilimini bulabilmek için ROC analizi yapılmıştır. Ancak antibiyotik başlama zamanı ile 1. ay sonunda yaşama ilişkisini gösteren ROC eğrisi altında kalan alan 0.508 olup, antibiyotik başlama zamanının 1. ay sonunda yaşama durumunu ayırma yeteneğinin olmadığı bulunmuştur. Antibiyotik başlama zamanının enfeksiyon odağı gelişimi ve hastane yatış süresi üzerine istatistiksel olarak etkisi gösterilememiştir ($p>0,05$).

Sonuç olarak acil servise triaja başvurudan ilk 6 saat içerisinde FEN hastalarının hızlı bir şekilde tanınıp olası etkene yönelik ilk doz antibiyotiklerinin yapılması mortaliteyi azaltmada etkili bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, mortalite, antibiyotik başlama zamanı

8. ABSTRACT

Our study's primary objective is to assess antibiotic administration time in patients with febrile neutropenia's effect on mortality on the first, third and sixth months after the antibiotic initiation. Additionally, correlation between antibiotic administration time, hospital length of stay and primary infection source were observed.

Our secondary objective was to assess mortality risk correlation between demographic characteristics like; age, gender, seasonal hospitalization difference, culture sample withdrawal and bacterial growth status, co-morbidities and, primary infection source, the last chemotherapy/radiotherapy time, filgrastim use, ant biotherapy protocols and hematologic/solid tumors.

This study was designed as a retrospective cohort study. Our patient population included the patients whom registered to Akdeniz School of Medicine Emergency Department between January 2002 and June 2014 with febrile neutropenia older than 18 years of age. No sampling was done and a total of 645 patients were admitted to the study. 323 patients were excluded from study. Attendance to the study percentage was 51 %. A total of 322 patients are admitted into the study.

The median age of FEN patients was 54. Mortality rate at the end of 1st month for FEN patients was significantly in patient group whose emergency department triage admittance and antibiotic administration time more than 6 hours when compared to the patient group whose emergency department triage admittance and antibiotic administration time less than 6 hours. In logistic regression analyses the probability of death after 1 month in the patients who received antibiotics in after 6 hours was 2.436 compared to those who received antibiotics within 6 hours. In our study, in order to find an efficient time frame to reduce mortality after 1st month, ROC analysis is used. However, the area under the ROC curve demonstrating the correlation between antibiotic administration time and survival after 1st months was 0,508 and antibiotic administration time failed to show predicting survival after 1st month. Antibiotic administration time did not affect primary infection source and length of hospital stay ($p>0,05$).

In conclusion, timely recognition of FEN patients whose emergency department triage admittance and rapid administration of first dose antibiotics to the possible source of infection within the first 6 hours are effective in reducing mortality.

Keywords: Febrile neutropenia, mortality, time to antibiotic administration

9. KAYNAKLAR

1. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, Handler JA, Trifilio SM, Parada JP, et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *The oncologist*. 2007;12(8):1019-26.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):328-40.
3. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Archives of internal medicine*. 1975;135(5):715-9.
4. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103(6):1103-13.
5. Nirenberg A, Mulhearn L, Lin S, Larson E. Emergency department waiting times for patients with cancer with febrile neutropenia: a pilot study. *Oncology nursing forum*. 2004;31(4):711-5.
6. Ellerhorst-Ryan JM. Infection. In: C.H. Y, M.H. F, M. G, S.L. G, editors. *Cancer nursing: Principles and practice* 2000. p. 691-708.
7. Dulisse B, Li X, Gayle JA, Barron RL, Ernst FR, Rothman KJ, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *Journal of medical economics*. 2013;16(6):720-35.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(6):730-51.
9. Picazo JJ, Association for Health R, Development. Management of the febrile neutropenic patient. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;26(2):120-122; discussion p133-140.

10. Glauser MP, Pizzo PA. Management of infections in immunocompromised patients. *CID* 2005; 40:239.
11. Elting LS, Cantor SB. Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2002;10(3):189-96.
12. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(9):3188-94.
13. Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. In: Hall JE, editor. E -book 2016. ISBN: 978-1-4557-7005-2 p. 549-53.
14. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. In Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9e (Robbins Pathology), 9th Edition 2015, Chapter 3, p69-11.
15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;25(3):551-73.
16. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 2001;22(4):222-42.
17. Grubu FNÇ. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*. 2004;9(1):5-28.
18. Valdivieso M, Gil-extremera B, Zornoza J, Rodriquez V, Bodey GP. Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. *Medicine*. 1977;56(3):241-54.
19. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begerich M, Mildemberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *Journal of clinical oncology: official*

- journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(3):796-805.
20. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;169(5):1347-53.
 21. Ansorg R, van den Boom R, Rath PM. Detection of Aspergillus galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses*. 1997;40(9-10):353-7.
 22. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038-51.
 23. de Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acut leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia. Churchill Livingstone 2000, p3090.
 24. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Current opinion in infectious diseases*. 2002;15(4):377-82.
 25. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Archives of medical research*. 2000;31(4):388-92.
 26. Akova M, Hayran M, Ünal S, et al. Characteristics of infectiousagents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul, Türkiye.
 27. De Bock R, Cometta A, Kern W, et al. Incidence of singleagent gram-negative bacteremias (SAGNB) in neutropenic cancer patients (NCP) in EORTC-IATG Trials of empirical therapy for febrile neutropenia. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. L-773. 22-25 September 2001, Chicago, USA.

28. Brown EA, Talbot GH, Provencher M, Cassileth P. Anaerobic bacteremia in patients with acute leukemia. Infection control and hospital epidemiology. 1989;10(2):65-9.
29. Coullioud D, Van der Auwera P, Viot M, Lasset C. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer). Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 1993;1(1):34-46.
30. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1992;11(2):99-109.
31. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Annals of hematology. 2003;82 Suppl 2:S105-17.
32. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. Drugs. 2008;68(14):1941-62.
33. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;48(5):503-35.
34. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, et al. 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. *European journal of cancer*. 2009;45(14):2462-72.
35. Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. *Annals of hematology*. 2006;85(6):345-56.
 36. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *The New England journal of medicine*. 1986;315(9):552-8.
 37. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(8):1704-8.
 38. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(5):1108-15.
 39. Raad, II, Abi-Said D, Rolston KV, Karl CL, Bodey GP. How should imipenem-cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? *Cancer*. 1998;82(12):2449-58.
 40. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(12):3264-71.
 41. Bodey GP, Middleman E, Umsawadi T, Rodriguez V. Infections in cancer patients. Results with gentamicin sulfate therapy. *Cancer*. 1972;29(6):1697-701.

42. Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Archives of internal medicine*. 1992;152(2):283-91.
43. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(21):3690-8.
44. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41 Suppl D:65-80.
45. Erman M, Akova M, Akan H, Korten V, Ferhanoglu B, Koksall I, et al. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(11):827-31.
46. GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. *Cancer*. 1978; 41:1610–1622.
47. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *The New England journal of medicine*. 1971;284(19):1061-5.
48. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl MT. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2000;35: 1139–1146.
49. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, Carbonaro C, Tenover FC, Issah A, et al. Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(6):1363-7.

50. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44(RR-12):1–13.
51. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis.* 1991;163:951–958.
52. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1999;29(3):503-7.
53. Menichetti F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *Journal of chemotherapy.* 2000;12 Suppl 5:34-9.
54. Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Gentile G, D'Antonio D, Liso V, et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *Gimema Infection Program. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1994;38(9):2041-6.
55. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *British journal of cancer.* 2003;89(1):43-9.
56. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Loewy J, Escalante C, Manzullo E, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer.* 1993;71(11):3640-6.
57. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer

- chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 1999;341(5):305-11.
58. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;341(5):312-8.
 59. Vidal L, Ben dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD003992. DOI: 10.1002/14651858.CD003992.pub3
 60. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(21):3699-706.
 61. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *The American journal of medicine*. 1979;67(2):194-200.
 62. Corey L, Boeckh M. Persistent fever in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine*. 2002;346(4):222-4.
 63. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine*. 1990;69(5):296-306.
 64. Press OV, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickman RO. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine*. 1984; 63:189–200.
 65. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with

hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(9):1103-10.

66. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(10):764-71.
67. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *British journal of haematology*. 1997;98(3):711-8.
68. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;49(1):81-6.
69. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2001;135(6):412-22.
70. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *The New England journal of medicine*. 2002;346(4):225-34.
71. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(7):3799-803.
72. Ko BS, Ahn S, Lee YS, Kim WY, Lim KS, Lee JL. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(9):2799-804.

73. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC health services research*. 2014;14:162.
74. Sz wajcer D, Czaykowski P, Turner D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority-a benchmark analysis. *Current oncology*. 2011;18(6):280-4.
75. Sz wajcer D, Czaykowski P, Turner D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority—a benchmark analysis. *Curr Oncol* 2011;18(6): 280–284.
76. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Annals of internal medicine*. 2005;142(12 Pt 1):979-95.