

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HASTANE ENFEKSİYON KONTROLÜ
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
HEK-2021-0007

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KAN
KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR VE
DİRENÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bilgehan IRMAK
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Prof. Dr. Serkan ÖNCÜ

AYDIN-2021

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
..... Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
tarafından hazırlanan başlıklı tez,
aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Üye :
.....

Üye :
.....

Üye :
.....

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yükseklisans eğitim dönemimde emeği geçen değerli danışman hocam Prof. Dr. Serkan ÖNCÜ' ye ve tüm sorumluluğu üstlenen, her koşulda yardımcı olan, görüş ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Selcen ÖNCÜ' ye,

Tez sürecinde, emeği geçen bilgi ve deneyimlerini esirgmeden benimle paylaşan, daha fazlasını yapabileceğime inanan çok değerli hocam Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzm. Dr. Habip GEDİK' e,

Yükseklisans döneminde bilgisini bizler ile paylaşan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Ayşe ULUS ve Esmâ ÖZAYDIN' a

Tez dönemimde başta Dr. Sadi Konuk EAH Enfeksiyon Servis Sorumlu Hemşiresi Gülay SİĞİTMAÇ olmak üzere, her daim manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli ekip arkadaşlarım'a,

Üniversite yıllarımın bana katmış olduğu en güzel anlarıma sebep olan, akademik kariyerimizin başlangıcı olan bu süreçte maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olan Emine ACAR ve Seda KİREÇDAĞ' a

En iyisini başarabileceğime inanan ve bunun için daima destek veren değerli arkadaşım İsmail ATBAKAN' a

Yükseklisans'ta tanıştığım ve birlikte bu süreçlerden geçtiğimiz her konuda yardımcı olan Tuğçe TABAK' a

Ve her daim başarımın arkasında onların izlerini taşıdığım, bu konuma gelmemde en büyük destekçilerim olan, daima en iyisini yapabileceğime inançları olan, her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, hep yanımda olan çok değerli Annem Saadet IRMAK, Babam Nihat IRMAK ve İki kızım Doğukan IRMAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgehan Irmak

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanımlar	3
2.1.1. Ateş.....	3
2.1.2. Nötropeni	3
2.1.3. Febril Nötropeni	4
2.2. Febril Nötropeni Tanımı.....	4
2.3. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri	6
2.4. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyona Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri.....	7
2.5. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi	7
2.6. Febril Nötropenin Epidemiyolojisi.....	9
2.7. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri.....	10
2.8. Febril Nötropeni Tedavisi.....	11
2.8.1. Düşük Riskli Hastalara Yaklaşım.....	12
2.8.2. Yüksek Riskli Hastalara Yaklaşım	12
2.8.3. Tedavi süreleri	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14

4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA.....	19
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	22
7. KAYNAKLAR.....	23
EKLER	32
Ek 1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul İzni	32
Ek 2. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İzin Formu	33
BİLİMSEL ETİK BEYANI	35
ÖZ GEÇMİŞ.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	: Antibiyotik
ASCO	: American Society for Clinical Oncology
ESMO	: European Society of Medical Oncology
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
E. coli	: Escherichia coli
FEN	: Febril Nötropeni
FNH	: Febril Nötropenik Hasta
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GN	: Gram Negatif
GP	: Gram Pozitif
GSBL	: Genişletilmiş Spektrumlu Beta–Laktamaz
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IV	: İntravenöz
K. pneumoniae	: Klebsiella pneumoniae
KHN	: Kök Hücre Nakli
KK	: Kan Kültürü
KNS	: Koagulaz Negatif Stafilokok
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

MBL	: MannoZ Bağlayıcı Lektin
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRSA	: Metisiline Dirençli Stafilokok aureus
NBA	: Nedeni Bilinmeyen Ateş
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidelines
NP	: Nötropeni
P. aeruginosa	: Pseudomonas aeruginosa
PTZ	: Piperasilin-tazobaktama
S.aureus	: Staphylococcus aureus
S.pneumoniae	: Streptococcus pneumoniae

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Nötropenik Hastada Enfeksiyon Gelişme Olasılığını Belirgin Olarak Artıran Faktörler	5
Tablo 2. Nötropenik Hatalarda Enfeksiyon Riskini Artıran Faktörler	7
Tablo 3. Ateşle Başvuru Esnasında Düşük Riskli Nötropenik Ateş Skorlama Sistemi (Mascc Kriterleri).....	9
Tablo 4. Febril Nötropenili Hastalarda Görülen Etkenler	11
Tablo 5. Hastalık Tanı Sayıları Ve Yüzdesi	15
Tablo 6. Febril Nötropeni Atağında Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı Ve Yüzdeler Değerleri	16
Tablo 7. Kan Kültüründe Üreyen Gp Bakterilerden S.Aureus Ve Kns Bakterilerin Bazı Antibiyotiklere Direnç Ve Duyarlılık Oranları	17
Tablo 8. Kan Kültüründe Üreyen Gn Bakterilerden E.Coli, P.Aeruginosa, Klebsiella Pneumoniae Bakterilerin Bazı Antibiyotiklere Direnç Ve Duyarlılık Oranları.....	18

ÖZET

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR VE DİRENÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Irmak B. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hastane Enfeksiyon Kontrolü Yüksek Lisans Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2021.

Amaç: Onkoloji hastalarına uygulanan kemoterapötik ilaçlar malign hücreleri yok etmek için işlev yürütürken aynı zamanda vücudun kendi savunma hücrelerine de zarar vermektedir. Bu durumda ortaya çıkan nötropeni enfeksiyon açısından en riskli durumdur. Onkoloji hastaları için enfeksiyon morbit ve mortal seyredabilmektedir. Bu çalışmada nötropenik hastalarda üreyen mikroorganizmaların dökümünün ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.01.2019 - 31.12.2019 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Servisinde yatarak tedavi edilen, nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altında olan veya $500-1000 \text{ mm}^3$ arasında olup, 24-48 saat içinde $500 /\text{mm}^3$ ün altına düşmesi beklenen hastalarda, tek seferde vücuttan alınan ateşin 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $\geq 38.0^\circ\text{C}$ olan ve bu sırada kan kültürü alınan hastaların kültür sonucu retrospektif olarak değerlendirildi. Yapılan çalışma sonuçları SPSS programı ile çözümlenmesi yapıp istatistik değerlerle sunulmuştur.

Bulgular: Çalışma süresinde 54'ü (%60) erkek, 36'sı (%40) kadın olan 331 febril nötropenik atak gelişen hastalar değerlendirildi. Bu hastalardan alınan kan kültürlerinde 123(%52,79) Gram pozitif ve 110 (%47,21) Gram negatif bakterileri ürediği saptandı. Gram pozitif bakterilerden *Koagulaz Negatif Stafilokok* (%25,76) en çok üreyen bakteri olarak saptandı. *Escherichia coli* (%23,60), *Pseudomonas aeruginosa* (%10,73), *Corynebacterium spp.* (%9,01), *Enterococcus faecium* (%6,43), sıklık sırasına göre üreyen diğer mikroorganizmalardı. *Stafilokoklar da* Methicilin direnci ortalama (% 52,62) saptandı. Karbapenem duyarlılığı en fazla *E. coli* de tespit edildi. *P. aeruginosa* İmipenem'e (%92) duyarlı iken, Meropenem'e (%96) duyarlı olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda birbirlerine yakın olmakla birlikte, Gram pozitif bakterilerin daha fazla ürediği saptandı. Gram pozitif üreyen mikroorganizmalardan kontaminan olma olasılığı ön planda olan *Koagulaz Negatif Stafilokok* en çok üreyen mikroorganizma olarak saptandı. Stafilokoklarda metisilin direncinin fazla olduğu ve Gram negatiflerden *Klebsiella pneumoniae* da karbapenem direncinin yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ateş, Feril nötropeni, İlaç direnci, Kemoterapi, Nötropeni

ABSTRACT

INVESTIGATION OF MICROORGANISMS REPRODUCED IN BLOOD CULTURES IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS AND THEIR RESISTANCE

Irmak, B. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute Hospital Infection Control Masters Thesis, Aydın, 2021.

Aim: The chemotherapeutic drugs given to oncology patients function to destroy the malignant cell, they also damage the body's own defense cells. The neutropenia that occurs in this situation is the most risky for infection. Infection can lead to morbid and mortal for oncology patients. In this study, it was aimed to reveal the breakdown of microorganisms grown in neutropenic patients.

Material method: In our study, in patients with neutrophil count below 500/mm³ or between 500-1000 mm³ and expected to decrease below 500/mm³ in 24-48 hours, who were hospitalized in the Adult Hematology Unit of Aydın Adnan Menderes University Hospital between 01.01.2019 and 31.12.2019, the culture results of patients whose blood culture was taken at the same time when they had fever of 38.3°C and above or ≥38.0°C for one hour were evaluated retrospectively.

Result: During the study period, 331 patients who developed febrile neutropenic attacks, 54 (60%) male and 36 (40%) female, were evaluated. It was determined that 123 (52.79%) Gram positive and 110 (47.21%) Gram negative bacteria were grown in blood cultures taken from these patients. Among Gram-positive bacteria, Coagulase Negative Staphylococcus (25.76%) was found to be the bacteria that grew the most. Escherichia coli (23.60%), Pseudomonas aeruginosa (10.73%), Corynebacterium spp. (9.01%), Enterococcus faecium (6.43%) were other microorganisms that reproduced in order of frequency. Methicillin resistance was found on average (52.62%) in staphylococci. Carbapenem sensitivity was mostly detected in E. coli. While P. aeruginosa was sensitive to Imipenem (92%), it was found to be sensitive to Meropenem (96%).

Conclusion: In our study, although they were close to each other, it was determined that Gram-positive bacteria reproduced more. Coagulase Negative Staphylococcus, which is the

most likely to be contaminant among Gram-positive growing microorganisms, was determined as the most growing microorganism. It was determined that methicillin resistance was high in staphylococci and carbapenem resistance was high in Gram negative *Klebsiella pneumoniae*.

Keywords: Chemotherapy, Drug resistance, Febrile neutropenia, Fever, Neutropenia

1. GİRİŞ

Günümüzde sıklığı giderek artan onkoloji hastalarının büyük çoğunluğuna kemoterapi (KT) uygulanmaktadır. Onkoloji hastalarının tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar, malign hücreleri yok etmeye çalışırken aynı zamanda vücudun mikroorganizmalara karşı savunma mekanizması olan nötrofil sayısının azalmasına, bağışıklık sisteminin baskılanmasına ve enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmesine sebep olmaktadır. Nötrofil sayısının azalmasına nötropeni (NP) denilmektedir. Nötropeni hastaları enfeksiyonlara daha yatkın olup, ateş en sık saptanan belirtilerdendir. Hastada hem nötropeni olması, hem de ateşin varlığı febril nötropenik (FEN) olarak tanımlanır. Bu hasta gruplarında enfeksiyon daha mortal ve ağır seyretmektedir.

FEN hastalarda ateşin 38°C den yüksek olduğu zaman sebep olan mikroorganizmanın saptanması için kan kültürü (KK) alınır. Nötropenik hasta enfeksiyonlara karşı savunmasız olduğu için hastada morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Bu yüzden alınan kan kültürünün sonucunu beklemeden antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Hastanın hayati durumunu riske atmamak adına acil başlanılan antibiyotiklerde mikroorganizmalarda zamanla duyarlılıklarını kaybedip birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştiği görülmektedir.

Bu çalışmada da Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Servisinde yatarak tedavi gören, onkoloji hastalarının febril nötropenik atak döneminde alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmış olup, FEN hastalarda rutin kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler nedeniyle çoklu dirençli mikroorganizma sıklığının eski yıllara göre artmış olabileceği öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Nötropeni, çoğu kemoterapötik ajanlar sonrası beklenen bir sonuçtur ve onkoloji hastaların tedavisinde sık karşılaşılan kemik iliğinin baskılanması sonucu gelişebilen kaçınılmaz bir komplikasyondur (18). Kemoterapötik ajanlar; kanser hücrelerini öldürürken, hızlı bölünme özelliği olan kemik iliği, solunum, sindirim sistemleri gibi vücudun boşluk ve tüplerden oluşan bölümlerini çevreleyen katmanların normal hücrelerini de ortadan kaldırarak kemik iliğinin baskılanmasına ve fizyolojik bariyerlerin bozulmasına neden olmaktadır (18). Nötrofiller konak hücrede, bakteriyel ve fungal patojenlere karşı önemli etkisi olmaktadır. Kanser hücresinin organizmaya girerek dokulara yayılmasını engellemesini ve enfeksiyonları yok etmede rolü olan birçok inflamatuvar yanıt yardımcı olur. Dolayısıyla, NP oluştuğunda hem enfeksiyonlar kaçınılmaz olmakta hem de enfeksiyonlara karşı oluşan inflamatuvar yanıt azalmaktadır. Nötrofillerin savunması yetersiz olacağı için enfeksiyon hızla ilerleyip, yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Bu yüzden nötropenik hastalarda enfeksiyon ihtimali sürekli akılda tutulmalı ve bu hastalar yakından takip edilmelidir (39,68). Onkoloji hastalarında majör tanı ve ölüm oranlarının nedeni büyük olasılıkla altta yatan hastalıklar değil, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır (67,59). Nötropenik bir hastada enfeksiyon varlığında bile klinik belirti ve bulgular net olmayabilir yalnız ateş tek belirti olarak ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyon ve ateşe neden olan diğer etkenlerin ayırıt edilmesi mümkün olmayabilir. Nötropenik hastaların sadece % 30- 50'sinde ateşin kaynağı klinik ve ya mikrobiyolojik olarak tanımlanırken, diğer durumlarda kaynak belirlenememektedir (18,59).

Febril nötropeni (FEN) ilk kez 1966 yılında Bodey tarafından tanımlanmış bir durumdur (51). Ateş ve malignite sendromu olarak tanımlanan bu durum, sıklıkla onkoloji hastalarında, özellikle kemoterapi sonrası gelişip bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kendini sınırlayıcı benign ataklardan ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar ilerleyebilen bir klinik tablodur. Kanser tedavisinde kemoterapötik ajanların kullanımı sonucunda nötropenik ateş ve enfeksiyonlar önemli bir klinik tablo haline gelmiştir (27,15). Yoğun kemoterapi protokolleri ve başarılı kök hücre nakli (KHN) uygulamaları, trombosit transfüzyonları, santral kateter kullanılması, geniş spektrumlu ve etkili antibiyotiklerin kullanımı ve gelişen teknikler sayesinde onkoloji hastalarında yaşam süresi uzamakta ve

tam kür sağlanabilmektedir. Tüm bu uygulamalar sonucu immunsupresif geçirilen süre uzamakta ve bundan dolayı çok sayıda enfeksiyon komplikasyonları ve daha fazla fırsatçı mikroorganizmalar kanser hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (27,15). Febril nütropenik hastalar (FNH) olası enfeksiyon kaynakları yönünden değerlendirilmeli, gerekli klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik incelemeler zaman kaybetmeden yapılarak ampirik antibiyotik (AB) tedavisinin başlanması gerekmektedir (18,59).

2.1. Tanımlar

2.1.1. Ateş

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) nütropenik ateşi “tek bir oral ölçümde ateşin 38.3°C saptanması veya bir saat süreyle 38°C ve üzerinde bulunduğunun tespit edilmesidir.”

Vücut ısısını etkileyecek herhangi bir çevresel faktör olmaksızın ateş tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün “38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $\geq 38.0^\circ\text{C}$ sıcaklık ölçümü olarak kabul edilmektedir (27,29,41,42).”

İlk nütropenik ateş, KT bağlı gelişen bir NP dönemi boyunca meydana gelen ilk ateşli dönemdir. Sürekli devam eden, inatçı ateş sendromu, ilk ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi sonrası yüksek riskli nütropenik hastalar için en az beş gün, düşük riskli nütropenik hastalarda ise en az iki gün sonra ateş yanıtının olmadığı dönemdir. Tekrarlayan nütropenik ateş sendromu ise geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi sırasında ateş yanıtı sonrası yeni bir febril dönemin gelişmesi durumudur (6).

Hasta gruplarında hipotansiyon, taşikardi, takipne, bilinç değişikliği gibi durumlar enfeksiyon ihtimali açısından uyarıcı olmalıdır (33,45).

2.1.2. Nütropeni

NP genel olarak periferik kandaki mutlak nötrofil sayısında azalma olarak tanımlanır.

Nütrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Nütropenin şiddeti ve süresi enfeksiyon riskini önemli olarak etkilemektedir.

Nütropeni;

•*Nütrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan veya*

•Nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca, nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörler;

- Derin nötropeni (nötrofil düzeyi < 100/mm³),
- Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü,
- Nötropeni süresinin > 10 gün olması olarak belirlenmiştir.

Buna rağmen hasta hastaneye müracaat ettiğinde ya da serviste takip edilen hastada genel durum bozukluğu, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir (27,41,42).

2.1.3. Febril Nötropeni

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda pek çok etken enfeksiyona eğilimin artmasına neden olabilir. Bu nedenlerin başında konak hücrenin savunma mekanizmalarının en önemlileri arasında yer alan nötrofillerin azalmasıdır. Bunun yanı sıra, nötropeninin derinliği, nötropeni süresi enfeksiyon açısından önemlidir. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500 /mm³'ün altına düştüğünde hastalarda enfeksiyon riski belirgin olarak artmakta, bu sayı 0-100 /mm³ arasında olduğunda derin nötropeni olarak bilinen durumda enfeksiyon ve bakteriyemi kaçınılmaz olmaktadır (70,75).

Nötrofil sayısındaki belirgin azalma ile birlikte vücudu enfeksiyonlara karşı koruyan savunma mekanizmasının fonksiyonunun yetersiz olması FNH'de klinik tablonun silik olmasına neden olmaktadır. Nötropenik hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi olarak ateş görülebilmektedir. Bu sürece febril nötropeni denilmekte, bu tür hastalarda anamnez ve fizik muayene bulgularına özen gösterilmelidir. Hasta bireyde tespit edilen enfeksiyonlar, oldukça hızlı ve ölümcül olabileceği için FEN enfeksiyon hastalıkları acilleri arasında bulunmaktadır (19,41).

2.2. Febril Nötropeni Tanımı

Periferik kanda nötrofiller 1891'de Ehrlich tarafından tanımlanmış, kemotaksis ve fagositozdaki rolleri 1901'de ortaya konmuştur (69). Bakteriyel ve fungal enfeksiyonların oluşmasını belirleyen, dolaşımdaki nötrofil sayısıdır. Onkoloji hastalarında nötropeni, hastalığın kendisine bağlı olarak ya da sıklıkla kemoterapi ve radyoterapiye ikincil olarak

gelişmektedir (31). İlk defa 1966 yılında Bodey ve arkadaşları kanserli hastalarda nötropeni derinliği ile ciddi enfeksiyon gelişme durumunun doğru orantılı olduğunu sundular (8).

En son IDSA 2010 kılavuzuna göre nötropeni

(“MNS $<500/\text{mm}^3$ veya MNS $< 1000 /\text{mm}^3$ olup KT sonrası 24-48 saat içerisinde tekrar $<500/\text{mm}^3$ düşme eğilimde olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Ateş tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün $\geq 38.3^\circ\text{C}$ olması veya en az bir saat süre ile $\geq 38.0^\circ\text{C}$ düzeyinde olan vücut sıcaklığı olarak tanımlanır.”)

Hastalarda koltuk altı ve makat yolu ile alınan vücut ısısı ölçümleri önerilmemektedir. Çünkü bu ölçümler vücut ısısının sonucunu doğru olarak yansıtmamaktadır. Özellikle NP sırasında rektal vücut sıcaklığı ölçümünden uzak durulmalıdır. Aksi takdirde bağırsakta kolonize olan organizmaların çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişi sağlanmış olur ve ileriki süreçte hastaların yarısından fazlasında klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilen enfeksiyon ortaya çıkmaktadır (41).

Nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak artıran faktörler Tablo 1’de sunulmuştur (57,60,80,84).

Tablo 1. Nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak artıran faktörler.

1	Derin nötropeni (MNS $<100/\text{mm}^3$)
2	Nötrofil sayısının hızla düşmesi
3	Nötropeni süresinin uzaması (bir haftadan fazla olması)
4	Malignitenin türü (Akut lösemi, ileri evre myelodisplastik sendrom (MDS) gibi)
5	Malignitenin remisyonda olmaması
6	Hastanın yoğun kemoterapi alması (indüksiyon tedavileri ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) gibi)
7	Hospitalizasyon gerektiren komorbid durumlar
8	Damar yolu ve santral venöz kateter kullanımları
9	Çeşitli hücre reseptörlerine karşı monoklonal antikor kullanımı
10	Klinik durumun stabil olmaması
11	İleri yaş

Nötropenik hastaların; ateş olmadığı halde fokal ve sistemik enfeksiyon bulgularının varlığı (şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal apse, sepsis kliniği, şok, kateter ve tünel enfeksiyonu) durumlar, 65 yaş üstü hastalar ve kortikosteroid tedavisi alanlarda nötropenik ateş açısından değerlendirilmelidir (30).

Nötropenik hastalarda ateş bazen enfeksiyon dahilinde olmayabilir. Kan ve kan ürünleri transfüzyonundan sonra (ilk altı saat) transfüzyona bağlı ateş gelişebilir. Nötropenik hastada, bu esnada enfeksiyon bulgusu yoksa ve hastanın durumu stabil ise tedavi için beklenebilir, hastalar bu durumda dikkatli izlenmelidir. Kansere bağlı ateş olabilir, onkoloji

hastalarının yarısında tanı esnasında ateş vardır. Kemoterapötikler ve diğer ilaçlar, doku nekrozları, emboliler, alerjik reaksiyonlar, tanı ve tedavi amaçlı yapılan girişimler de ateşe sebep olabilir (86).

2.3. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri

Nötropenik hastalarda ateş, altta yatan önemli enfeksiyonun bir tek belirtisi olabilir. Bu hastalar da en önemli mortalite nedeni enfeksiyondur ve enfeksiyon riski açısından dikkatli olunmalıdır. Ateşli hastaların, nötropenik dönem süresince tanı ve tedavi için hızlı ve en uygun yaklaşımda bulunulmalıdır. FNH'ların başlangıcı ve sonraki süreçlerde ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir:

1-Mikrobiyolojik Olarak Dokümanente Enfeksiyonlar: *Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan ve ya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlar.*

2-Klinik Olarak Dokümanente Enfeksiyonlar: *Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilemediği enfeksiyonlar (örneğin; klinik olarak pnömoni, perianal enfeksiyon varlığı ancak etkenin üretilmemiş olması gibi).*

3-Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA): *Ateşi olan nötropenik hastada kültürlerin steril kalıp, 3. günde henüz tanıya ulaşamayan, etken ve odağın belirlenmediği enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (27,38,41).*

Febril nötropenik hastaların %20-30'unda bakteriyemi, %20'sinde bakteriyemi dışı mikrobiyolojik olarak bilinen enfeksiyon, %20'sinde klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ve geri kalanı ise nedeni bilinmeyen ateş olarak saptanır. Nedeni bilinmeyen ateşli hastaların büyük çoğunluğu ampirik olarak başlanan antibiyoterapiye yanıt verir. Bundan dolayı her nötropenik hastada ateş, aksi ispat edilene kadar enfeksiyon olarak kabul edilir ve ampirik antibiyotik tedavisine başlanır (24).

Genel olarak hastaların üçte birinde enfeksiyon sebep olan etken saptanabilmektedir. En yaygın kaynak gastrointestinal sistem (GİS), akciğer ve deridir. KT sonucu ortaya çıkan mukozal hasar endojen flora bakterilerinin yol açtığı enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Aynı zamanda, deri bütünlüğünü bozan damar içi kalıcı kateter uygulamaları da mikroorganizmalar için giriş yeri oluşturabilmektedir (71).

2.4. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyona Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri

Onkoloji hastaların tıbbi öyküsü, altta yatan kanser hücresinin fazı ve aldıkları bağışıklığı baskılayıcı tedaviler hastalarda enfeksiyon gelişiminde ve enfeksiyona bağlı mortalitede önemli rol oynamaktadır (82).

Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi için verilen kemoterapötik ajanlar bu hastalarda GİS mukoza bütünlüğünü bozarak bakterilerin girişine zemin hazırlamakta, diğer yandan hücrel ve hüremoral immün yetmezliğe de yol açarak enfeksiyona eğilimi artırmaktadır. Ayrıca invaziv işlemler de konak canlıının savunma hücrelerini zayıflatarak enfeksiyon riskini artırmaktadır (3).

Mukozit gibi kemoterapi sonrası gelişen mekanik bariyer hasarı da onkoloji hastalarında enfeksiyonu artıran önemli nedenlerdendir. Lenfoma ve akut lösemi tedavilerinde B ve T hücre reseptörlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorların kullanımının yaygınlaşması ile de enfeksiyon riski artmaktadır (89).

Tablo 2. Nötropenik hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler.

1	Ani başlangıçlı, uzun (>10 gün) ve derin (< 100 hücre/mm ³) nötropeni
2	Nötropeni ile eş zamanlı gelişen hücrel immünitede bozukluk
3	Ciddi mukozit
4	Deri ve mukozal doku bütünlüğünün bozulması
5	Deriye penetre venöz kateter sayısı
6	Mukoza hasarı ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasından dolayı antibiyotiklerin kaybı, dağılım hacminin değişimi
7	Alerjik reaksiyon eğiliminin artması ve ilaç etkileşimleri
8	Mekanik bariyer hasarı
9	Flora değişimi
10	Organ disfonksiyonu
11	İmmün sistemin farklı komponentlerini baskılayan ilaçlar: kortikosteroid, fludarabin, monoklonal antikorlar
12	Genetik faktörler

2.5. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi

Tüm FNH'lar gelişebilecek komplikasyonlar açısından benzer risklere sahip olmayabilirler. Febril nötropeniklerde mortaliteyi önlemek için enfeksiyonun ilk belirtisi olan ateşi tanımlayıp acilen antibiyotik tedavisine başlanması gereklidir. Febril nötropenik ateşte hastalığın derecesi, altta yatan hastalık varlığı tedavi süresi ve nötropeni süresi ele alınarak risk durumları değerlendirilmelidir.

Febril nötropenik hastaların izleminde hastaların düşük ya da yüksek riskli olarak tanımlanması seçilecek antibiyotik ve veriliş yolu açısından önemlidir. Düşük riskli hastaların saptanması ve bu hastaların ayaktan tedavisinin ikinci enfeksiyon riskini azalttığı,

yaşam kalitesini artmasına yardımcı olduğu bilinmektedir (36).

Düşük riskli ve yüksek riskli hastaların ayırımında IDSA (Infectious Diseases Society of America), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society of Medical Oncology), ASCO (American Society for Clinical Oncology) kılavuzları öncülük edebilir.

Yüksek riskli grup: FEN hastalarında risk değerlendirmesini irdeleyen tüm klinik çalışmaların verilerine dayalı olarak aşağıdaki durumların herhangi birine sahip olan hastaların ateş ve nötropeni sırasında önemli yan etkilerin gelişimi açısından yüksek riskli oldukları kabul edilmektedir (5,32,48).

• *Beklenen nötropeni süresinin ≥ 10 gün olması ve bu dönemin büyük kısmında nötrofil sayısının $< 100/mm^3$ olması, belirgin kanama olması*

- *Altta yatan hematolojik malignite (akut lösemi, lenfoma gibi) varlığı*
- *Yoğun KT almış ve alması gerekiyorsa*
- *Önceden hastaneye yatış öyküsünün olması*
- *Hipotansiyon ve/veya bilinç bulanıklığı olması, solunum yetmezliği olması*
- *Dehidratasyon, diyare olması, yetersiz oral alım olması*

Düşük riskli grup: En yaygın şekilde solid tümörü olan hastalarda bulunmakta, ancak bunlarla sınırlı değildir. Genelde düşük risk ölçütlerini tam karşılamayan hasta yüksek riskli hastaların protokolüne göre tedavi edilmelidir.

• *Nötrofil sayısı $\geq 100/mm^3$, Monosit sayısı $\geq 100/mm^3$, Lökosit $100/mm^3$ veya Trombosit sayısı $> 75000/mm^3$*

- *Normal akciğer grafisi*
- *Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olması*
- *Beklenen nötropeniden çıkış süresinin $< 7-10$ gün olması*
- *İnvaziv giriş yeri enfeksiyon bulgusu olmaması*
- *Kemik iliği süpresyonunun düzeleceğine ilişkin verilerin olması*
- *Altta yatan malignitenin düzelmekte olması*
- *Zirve ateş değerinin $< 39,0$ C olması*
- *Nörolojik ve mental değişiklik olmaması*
- *Hastalık durumuna ilaven yan etkilerinin olmaması (şok, hipoksi, iç organ enfeksiyonu)*

• *Mukozit, diyare, perianal enfeksiyon, yaygın selülit veya pnömoni olmaması (30,49).*

Riskli durumları belirlemek için yapılan çalışmalarda kesin ve sayısal kriterlerin

bulunmaması, değerlendirme için oldukça zor olmaktadır. Bu durumlardan kaynaklı düşük riskli hastaları ayırt etmede 2000 yılından itibaren Klustersky ve arkadaşları tarafından önerilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) risk skorlaması uygulanmaktadır. Tablo 3’de görülen bu skorlama sistemi IDSA 2010 febril nötropeni kılavuzunda önerilmektedir (27). Maksimum skor 26’dır. Skoru ≥ 21 olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilip hasta oral antibiyotikle evinde tedavi edilir. Bu skorlama sistemleri, tedavi şekli (yatarak, ayakta) ve maliyet açısından özellikle düşük riskli hastalarda oldukça faydalı olduğu ön görülmektedir. MASCC skoru, nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ ’ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır (51).

Tablo 3. Ateşle başvuru esnasında düşük riskli nötropenik ateş skorlama sistemi (MASCC kriterleri).

Özellik	Skor
Febril nötropeniye 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 önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İV sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60 **	2
* Sadece bir tanesi seçilecek.	
** 16 yaş ve altı için geçerli değildir.	

2.6. Febril Nötropenin Epidemiyolojisi

Febril nötropeni, onkoloji hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir.

“İlk kez 1966 yılında Bodey ve ark. tarafından nötropeni süresi ve derinliği ile enfeksiyon sıklığının ilişkisi tanımlanmış, nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların mortalitesinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (8). 1971 yılında bu hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler ile kombinasyon tedavileri gündeme gelmiş (karbenisilin+gentamisin), 1978 yılında kombinasyon tedavilerini karşılaştıran ilk EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışması yapılmıştır (32,76). Bu çalışmaların sonrasında 70-80’li yıllarda tüm FEN hastalarına hastanede geniş spektrumlu kombinasyon tedavisi başlama eğilimi oluşmuştur. 1987 yılında yapılan EORTC çalışmasında seftazidim/amikasin kombinasyonunun dokümente enfeksiyon oranını %65-

70'ten %25-30'a düşürdüğü, mortalitenin %9'a gerilediği belirtilmiştir. 1990 yılında ilk değerlendirmede ayrıntılı fizik muayenenin gerekliliği vurgulanmıştır(74).”

“Geçmişten bu zamana kadar yapılan çalışmalarda 60'lı, 70'li yıllarda Gram negatif (GN) mikroorganizmaların varlığı görülürken, 80'li ve 90'lı yıllarda tıp alanındaki gelişmeler sayesinde Gram pozitif (GP) mikroorganizmaların görülme oranında artış gelişmektedir.”

(“Özellikle Enterococcus spp., viridans streptokok ve diğer streptokok enfeksiyonlarında artışlar kayıt edilmiştir. FNH'ların flora ve etkenlerinde Gram pozitif bakterilerin artmasından sitozin arabinozid gibi güçlü kemoterapötik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit, derin ve uzun süreli nötropeni, uzun süre kalıcı damar içi kateterler, florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi, antiasit ve H2 reseptör blokerlerinin kullanılması gibi faktörler sorumlu tutulmuştur (28,89).”)

“Son yıllarda kanser hastalarında FEN gelişiminde genetik faktörlerin de etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL) düzeyleri düşük olan hastalarda FEN gelişiminin yaklaşık iki kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (63).”

Febril nötropeni gelişme riski, tedavi rejimleri, hastaya verilen tedavi dozunun yoğunluğu, hastanın altta yatan herhangi bir hastalık durumu, hastanın beslenmesi, nötropeni süresi ve derinliğiyle ilgilidir. Bu risk, kemoterapinin ilk döneminde en yüksektir ve en yüksek riskli hasta grubu ileri yaşta altta yatan başka hastalığı olan hasta gruplarıdır (54).

2.7. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri bakteriler, mantarlar, virüsler, protozoalardır ve büyük bölümü konakçının endojen bakteriyel florasından kaynaklanır. Kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970'lerde GN, 1980 ve 1990'larda GP cilt florası ile kolonizasyona neden olan intravenöz kateterlerin kullanımının yaygınlaşmasından kaynaklı GP organizmalar daha sık görülmüştür (30).

GN mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar konakçının gastrointestinal florası kaynaklı olurken, GP mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, cilt ve solunum yolu florasından kaynaklanmaktadır. Dirençli GN bakterilerde, son zamanlarda FNH gelişen enfeksiyonlarda, artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır (9,64) .

Febril nötropenide antibiyotik seçilirken hastanenin önceden karşılaşmış olduğu durumlarda sık rastlandığı mikroorganizmaların antibiyotik direncini değerlendirilmesi de önemlidir.

Tablo 4. Febril nötropenili hastalarda görülen etkenler.

Sık rastlanan etkenler	Daha nadir rastlanan etkenler	Ek olarak rastlanabilen etkenler.
Gram negatif <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Acinetobacter spp</i>	Gram negatif <i>Proteus spp.</i> <i>Haemophilus</i> <i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Neisseria</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Legionella</i> <i>Moraxella</i> <i>Stenotrophomonas</i>	Mantar <i>Cryptococcus</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidioides</i> <i>Zygomycetes</i> <i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i>
Gram pozitif <i>KNS türleri</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus spp</i> <i>Streptococci (viridans, pyogenes)</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Corynebacterium (JK)</i>	Gram pozitif <i>Bacillus spp.</i> <i>Listeria</i> <i>Stomatococcus</i>	Virüs <i>Herpes simplex virus 1,2</i> <i>Varicella zoster virüs</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Epstein Barr virus</i> <i>Human herpes virus 6</i> <i>Enterovirusler</i> <i>Respiratory syncytial virus</i> <i>Influenza virus</i> <i>Parainfluenza virus</i>
Diğer <i>Clostridium difficile</i> <i>Anaeroplara</i> <i>Aspergillus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Diğer Candida türleri</i> <i>Mycobacteria</i>		Diğer <i>Babesia</i> <i>Malaria</i> <i>Toxoplasma</i> <i>Strongyloides</i> <i>Nocardia</i>

2.8. Febril Nötropeni Tedavisi

Febril nötropenik hastalarda ateşin enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerini birbirinden ayırt etmek her zaman mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik başlanmasının geciktirilmesi durumunda mortalite oranlarının %70'e kadar arttığını saptanmıştır (76). Bu durumdan kaynaklı nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde derhal antibiyotik tedavisine başlanması gerekmektedir. Nötropenik hastalar, enfeksiyon varlığında, ateş olmasa da ampirik tedavi uygulanmalıdır (2,68). Uygun antibiyotik tedavisi hastanede sıklıkla rastlanan etkenlerin ve bunların antibiyotiklere karşı duyarlılık durumlarının bilinmesi gereklidir. Her merkez olası etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları gibi verilere sahip olması öngörülmüş olan durumun bir an önce tedavi edilmesini sağlamaktadır (11,23,27,61).

Antibiyotikler her zaman için şüpheli ve ya sık karşılaşılan enfeksiyonları kapsamalıdır. Uygulanacak antibiyotikler diğer mikroorganizmaların olma olasılığına karşı geniş kapsamlı olmalıdır. Buna rağmen immünsüpresif hastalarda farklı tedavi programı olabilmektedir. Başlangıç antibiyotik seçimi; hastanın hastalık öyküsü, altta yatan hastalık derecesi, alerji durumu, bulgular, yakın zamandaki antibiyotik kullanımı ve kültür verileri ile merkezi nozokomiyal enfeksiyon durumları ele alınarak başlanması gerekmektedir (79).

2.8.1. Düşük Riskli Hastalara Yaklaşım

Düşük riskli hastaların hastanede daha kısa zamanlı kalmasını, oral antibiyotik ile evde tedavisini sürdürülmesi amaçlıdır. Böylelikle hastanede kaynaklı oluşabilecek enfeksiyonlar önenebilir.

Bu hastalarda öncelikle önerilen ilaç amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasin kombinasyonudur. Ayrıca NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidelines) 2016 yılında yayınlanan kılavuzunda moksifloksasin tedavisini de kategori 1 düzeyinde önermekte, penisilin alerjisi mevcut hastalarda ise penisilin yerine klindamisin uygulanması önerilmektedir (20). Oral antibiyotik ile evde tedavi edilecek hastalarda; akut lösemi, organ yetmezliği, pnömonili, santral venöz kateteri olan durumlar dikkat edilmesi gereken hususlardır. Bu gibi durumları olan hastalar düşük riskli grubunda tedavi edilmesi uygun değildir (62).

2.8.2. Yüksek Riskli Hastalara Yaklaşım

a. Tek ilaçla tedavi (monoterapi): Antipsödomonal etkili bir betalaktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) ve ya beta-laktam/betalaktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) uygulanabilir (58,81). Monoterapi uygulanacak hastalarda NP süresinin on günden az olması ve MNS'nın $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilir. GSBL sentezleyen bakteri enfeksiyonlarına sık karşılaşılan alanlarda ampirik monoterapide karbapenem türevlerinin uygulanması daha iyi olabilir (37,47)

b. İkili kombinasyon tedavisi: Bir aminoglikozid antibiyotik ile beta-laktam antibiyotiklerden biri ve ya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde uygulanması başka tedavi alternatifini oluşturabilir. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır NP'si olması beklenir(5,26).

c. Glikopeptidli kombinasyonlar: Ağır NP süresi on günden fazla olan hastaların ayrıca ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter enfeksiyonu ve hipotansiyonu mevcutsa ampirik tedaviye bir de glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi gereklidir (5,62).

2.8.3. Tedavi süreleri

Febril nütropenik hastalarında enfeksiyona neden olan etken belliyse antibiyotik süresine uygun olarak tedavi devam etmektedir. Belirlenen etken yoksa tedavi süresi ateş ve nütropenin düzelmeye süresine bağlı olarak değişmektedir. Hastada ateş olmaması, mutlak nütrofil değerlerine bakılarak antibiyotiklerin devam edilip edilmeyeceğine karar verilir. Antibiyotiği kesilen hastaların ise yakın takip gereklidir. Nütropenisi azalma sürecinde ve ateşin etkeni belli olmuş hastalarda oral tedavi uygulanabilir. Ateş 4-7 günden uzun sürerse uygun antibiyotik için kontrol etmek gerekebilir ve antifungal de ilmal etmemek gereklidir (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Servisinde yatarak tedavi edilen onkoloji hastaların demografik bilgileri dışında, hastalık tanısı, kan kültür sonucu ve nötrofil değerleri kaydedilmiştir. Febril Nötropenik Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi kılavuzu ve IDSA kılavuzunda ki febril nötropeni tanımına göre

(“MNS 500/mm³ altında olan veya MNS 500-1000 mm³ arasında olup, 24-48 saat içinde 500 /mm³ ün altına düşmesi beklenen hastalarda, tek seferde vücuttan alınan ateşin 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ olan”(27)) febril nötropenik atak olarak değerlendirilen, atak sırasında kan kültürü alınan ve kültürde üreme olan hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesin Hastanesinde kan kültürü olarak BD BACTEC Plus Aerobic / F Culture Vials ve BD BACTEC Plus Anaerobic /F Culture Vials tüplerine ekilip BD BACTEC yöntemi kullanılmaktadır. Üreyen m.o antibiyotik duyarlılık testi EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) yöntemiyle yapılmaktadır. Hasta bilgilerine, Etik kurul onayı ile Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi'nden (LBYS) erişilerek retrospektif olarak incelenmiştir. Yapılan çalışma sonuçları SPSS programı ile çözümlenmesi yapıp istatistik değerlerle sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Febril nötropeni tanıma uygun olan 90 hasta alınmıştır. 90 hastada gelişen 331 febril nötropenik atak değerlendirildi. Bunların 49 (%54,44)'unda üreme olmaz iken, 41(%45,56)'de üreme saptandı.

Değerlendirilmeye alınan 90 hastanın 54 (%60)'ü erkek, 36 (%40)'sı kadın'dı. İncelenen tüm hastaların yaş ortalamaları 54 yıl saptandı. Bu hastalarda erkeklerin yaş ortalaması 52'i iken (18-92), kadınlar da 57 (19-92) idi.

Febril nötropenik atağı olan hastaların klinik tanı dağılımı bakıldığında 42'si (%46,7) Akut Myeloid Lösemi (AML), 25'si (%27,8) Multipl Miyelom (MM), 8'ü (%8,9) Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), 6'ü(%6,7) Yaygın-non Hodgkin Lenfoma, 4'ü (%4,4) Non-Hodgkin Lenfoma, 2'si (%2,2) Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), 1'i (%1,1) Kronik Myeloid Lösemi (KML), 1'i (%1,1) Myeloid Lösemi, 1'i (%1,1) Akut promyelositik lösemi gibi hastalık tanıları mevcuttur. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastalık tanı sayıları ve yüzdesi.

Hastalık Tanıları	Sayı (n=90)	Yüzde
Akut Myeloid Lösemi	42	46,7
Multipl Miyelom	25	27,8
Kronik Lenfositik Lösemi	8	8,9
Yaygın-non Hodgkin Lenfoma	6	6,7
Non-Hodgkin Lenfoma	4	4,4
Akut Lenfoblastik Anemi	2	2,2
Kronik Myeloid Lösemi	1	1,1
Myeloid Lösemi	1	1,1
Akut promyelositik lösemi	1	1,1

Hastaların kan kültür sonuçlarına göre; 123 (%52,79) GP, 110 (%47,21) GN patojenin ürediği tespit edildi. Üreyen mikroorganizmalarda *Koagulaz Negatif Stafilokok* (n:60, %25,76) ilk sıra da olmakla birlikte, *Escherichia coli* (n:55, %23,60), *Pseudomonas aeruginosa* (n:25, %10,73), *Corynebacterium spp.* (n:21, %%9,01), *Enterococcus faecium* (n:15, %6,43), sıklık sırasına göre üreyen diğer mikroorganizmalardı (Tablo 6).

Tablo 6. Febril nötropeni atağında kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı ve yüzdelik değerleri.

Mikroorganizma Adı	Sayı	Yüzde
Gram Pozitif Mikroorganizmalar	123	% 52,79
<i>Koagülaz Negatif Stafilokok</i>	60	%25,76
<i>Corynebacterium spp.</i>	21	%9,01
<i>Enterococcus faecium</i>	15	%6,43
<i>Streptococcus viridans group /Pneumoniae /Oralis /group C/G/constellatus</i>	12	%5,16
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	%3,00
<i>Micrococcus spp.</i>	3	%1,29
<i>Bacillus cereus</i>	2	%0,86
<i>Nocardia spp.</i>	2	%0,86
<i>Enterococcus durans</i>	1	%0,43
Gram Negatif Mikroorganizmalar	110	%47,21
<i>Escherichia coli</i>	55	%23,60
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	%10,73
<i>Klebsiella Pneumoniae spp.</i>	10	%4,30
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	%2,14
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	%1,72
<i>Shigella boydii</i>	3	%1,28
<i>Delftia acidovorans</i>	2	%0,86
<i>Proteus mirabilis</i>	2	%0,86
<i>Salmonella spp.</i>	2	%0,86
<i>Burkholderia species/Ralstonia spp.</i>	1	%0,43
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	%0,43

Kan kültüründe üreyen GP mikroorganizmaların dağılımı; 60 (%25,76) *Koagülaz Negatif Stafilokok*, 21 (%9,01) *Corynebacterium spp.*, 16 (%6,86) *Enterococcus spp.*, 12 (%5,16) *Streptococcus spp.*, 7 (%3,00) *Staphylococcus aureu*, 3 (%1,29) *Micrococcus spp.*, 2 (%0,86) *Nocardia spp.*, 2 (%0,86) *Bacillus cereus* şeklinde saptandı (Tablo 6).

Üreyen GN mikroorganizmaların dağılımı; 55 (%23,60) *Escherichia coli*, 25 (%10,73) *Pseudomonas aeruginosa*, 10(%4,30) *Klebsiella pneumoniae*, 4 (%1,72) *Acinetobacter spp.*, 1 (%0,43) *Burkholderia spp.*, 2(%0,86) *Delftia acidovorans*, 5(% 2,14) *Enterobacter cloacae*, 2(%0,86) *Proteus mirabilis*, 2(%0,86) *Salmonella spp.*, 3(%1,28) *Shigella boydii*, (%0,43) *Sphingomonas paucimobilis* olarak belirlenmiştir. (Tablo 6).

Kan kültüründe üremesi saptanan GP bakterilerden olan KNS'ler Methicilin'e dirençli (%76,67) iken, *S. aureus* da bu oran %28,57 olarak tespit edilmiştir. KNS'ler ve *S.aureus*'un hepsi Vancomycin'e (%100,00) duyarlı idi. (Tablo 7).

Tablo 7. Kan kültüründe üreyen GP bakterilerden *S.aureus* ve KNS bakterilerin bazı antibiyotiklere direnç ve duyarlılık oranları

Antibiyotik sayısı	KNS			S.Aureus		
	Duyarlı (%)	O.Duyarlı (%)	Dirençli (%)	Duyarlı (%)	O.Duyarlı (%)	Dirençli (%)
Methicilin	14/60 %23,33	0/60 %0,00	46/60 %76,67	5/7 %71,43	0/7 %0,00	2/7 %28,57
Clindamycin	48/60 %80,00	1/60 %1,67	11/60 %18,33	5/7 %71,43	0/7 %0,00	2/7 %28,57
Erythromycin	21/60 %35	4/60 %6,67	35/60 %58,33	5/7 %71,43	0/7 %0,00	2/7 %28,57
Vancomycin	59/59 %100,00	0/59 %0,00	0/59 %0,00	7/7 %100,00	0/7 %0,00	0/7 %0,00

Kan kültüründe üremesi saptanan GN bakterilerden *E. coli* Cefepime (%41,82) dirençli iken, *K. pneumoniae* Cefepime (%90) dirençli ve *P. aeruginosa*'nın hepsi Cefepime duyarlı idi. Karbapenem duyarlılığı en fazla *E. coli* de tespit edildi. *P. aeruginosa* İmipenem'e (%92) duyarlı iken, Meropenem'e (%96) duyarlı idi. *P. aeruginosa*'nın hepsi Gentamicin'e duyarlı iken, *K. pneumoniae*'nın hepsi Gentamicin'e dirençli idi. Piperacillin/Tazobactam'a *K. pneumoniae*'nin hepsinde direnç sağlarken, *E. coli* de (%29,09) dirençli, *P. aeruginosa*'ya direnç sağlamadığı tespit edildi. G.N mikroorganizmaların en çok duyarlı oldukları antibiyotik karbapenem'di (Tablo 8).

Tablo 8. Kan kültüründe üreyen GN bakterilerden E.coli, P.aeruginosa, Klebsiella pneumoniae bakterilerin bazı antibiyotiklere direnç ve duyarlılık oranları

	E.coli	P.aeruginosa	K.pneumoniae
Antibiyotik sayısı	55	25	10
Antibiyotikler			
Cefepime	55	25	10
Duyarlı	30 %54,55	25 %100,00	0 %0,00
O.Duyarlı	2 %3,64	0 %0,00	1 %10,00
Dirençli	23 %41,82	0 %0,00	9 %90,00
Ertapenem	55		10
Duyarlı	48 %87,27		8 %80,00
O.Duyarlı	0 %0,00		0 %0,00
Dirençli	7 %12,73		2 %20,00
Gentamicin	55	25	10
Duyarlı	30 %54,55	25 %100,00	0 %0,00
O.Duyarlı	0 %0,00	0 %0,00	0 %0,00
Dirençli	25 %45,45	0 %0,00	10 %100,00
İmipenem	55	25	10
Duyarlı	53 %96,36	23 %92,00	4 %40,00
O.Duyarlı	2 %3,64	1 %4,00	4 %40,00
Dirençli	0 %0,00	1 %4,00	2 %20,00
Meropenem	55	25	10
Duyarlı	55 %100,00	24 %96,00	8 %80,00
O.Duyarlı	0 %0,00	1 %4,00	0 %0,00
Dirençli	0 %0,00	0 %0,00	2 %20,00
Piperacillin/Tazobactam	55	25	10
Duyarlı	39 %70,91	25 %100,00	0 %0,00
O.Duyarlı	0 %0,00	0 %0,00	0 %0,00
Dirençli	16 %29,09	0 %0,00	10 %100,00

5. TARTIŞMA

Geçmişten günümüze yapılan birçok çalışmada febril nötropenik hastalarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların değiştiği görülmektedir. 1970'li yıllarda GN mikroorganizmalar yaygın iken, 1980'li yıllarda GP mikroorganizmalar artış göstermektedir. 1990'lı yıllarda her iki grup benzer oranlarda yayılım gösterirken, 2000'li yıllarda tekrar GN patojenlerde artış eğilimi görülmektedir. (4,38,50,64)

Çalışmamızda hastaların atak döneminde alınan kan kültürlerinin 49'unda (%54,44) üreme olmaz iken, 41'de (%45,56) üreme olduğu saptandı. Yapılan diğer çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak üreme olmayanların fazla olduğu tespit edildi (7,42,14,83,21,90). Bizim çalışmamızda ki sonuçlardan farklı olarak, Çoban ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise kan kültüründe (%89,6) üreme olduğu saptanırken, (%10,4) de üreme olmadığı tespit edilmiştir. Erdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da üreme olanların fazla olduğu tespit edilmiştir. (25,12)

Çalışmamızda 123 (%52,79) GP, 110(%47,21) GN mikroorganizma tespit edildi. En sık üreyen *KNS'lar* önde gelmekle birlikte, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* üremesi fazla olan diğer mikroorganizmalardı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan çalışmalara bakıldığında GP mikroorganizmaların GN'lerden daha fazla olduğunu tespit edilmiştir(1,7,17,77). Özay ve Baysallar'ın arkadaşları ile yapmış oldukları çalışmada GP patojenlerden *KNS* en sık üreyen patojen olduğu tespit edilmiştir (1,7). Başka çalışmada ise *S.aureus'un* en sık üreyen patojen olduğu tespit edilmiştir (17). Çalışmamızda GP en sık üreme saptanan patojenin *Koagülaz Negatif Stafilokok* olması buna takiben *Enterococcus faecium* oranının yüksek olmasının sebebinin kan kültürü için invaziv girişimi yapılacak bölgenin yeteri kadar antisepsi edilmediğini ya da kontamine olduğunu düşünülebilir. Bu tarz durumların olmaması adına ve hastada üreyen patojenin doğru tespit edebilmek için, kan kültürünü her iki ayrı periferik venden, kan kültürü alma yönergesine bağlı alınarak, doğru bir şekilde alınması gerekmektedir. Kurum çalışanlarına bunun için eğitim verilmesi önerilir. Kan kültürü için üst ekstremiteler uygun olup, kasık bölgesinden alınan kan kültürün kontamine olma olasılığını göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Yapılmış olan diğer çalışmalarda ise GN m.o da daha fazla üreme saptandığı ve en sık karşılaştıkları

E.coli'nin olduğu bildirilmiştir (36,39,43,44,46,87). Demiraslan ve ark. yaptığı çalışmada tüm kültürlerden (kan, idrar, balgam, katater ucu, yara ve diğer alanlar) alınan örneklerde (%74,2) GN, (%25,8) GP'dir. GP (%50,9) kan kültüründen üremiştir, en sık üreyenler ise *stafilokok*, *enterokoklardır*. GN (%32,6)'sı kandan elde edilmiştir. GN'ler den *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* izole edilmiştir. GN de bu kadar fazla olmasının sebebini sadece bakteriyemilerin değil tüm kültür sonuçlarının bir arada değerlendirildiğinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür (16). Çalışmamızda ise GN de en sık üreme *E.coli* de olup ardından *P. aeruginosa* fazla olduğu tespit edildi. *E.coli*'nin diğer mikroorganizmalardan fazla görülmesi febril nötropenik hastalarda kemoteröpatik ilaçların uygulanması hastaların normal hücrelerine de zarar verdiği için bağırsak florasının tahrip olmasından dolayı artışa sebep olabilir.

Çalışmamızda GP bakterilerden olan *KNS*'ler methicilin'e direnci (%76,67) iken, *S. aureus* da bu oran %28,57 olarak tespit edildi. Savaş ve ark. genel olarak *Stafilokoklar* da methicilin direncini %59.1 olarak görülürken (77), Celkan ve ark. *S.aureus* %50'sini ve *KNS* %18'ini methicilin dirençli olarak tespit edilmiştir (10). İsgenderova A.'nin yaptığı çalışmada ise GP mikroorganizmalar içinde methicilin direnç oranı *KNS*'de %89,21, *S.aureus*'da %37,5 oranında bildirilmiştir (44). Rolston ve ark. yapmış olduğu çalışmada *KNS* türlerinin %89'da, *S.aureus*'un %44 oranında methicilin'e dirençli olduklarını bildirilmiştir (73). Zahid ve ark. *KNS* türlerinin %80'ini, *S.aureus* türlerinin % 33'ünü methicilin'e dirençli olduğunu tespit edilmiştir (92). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda görüldüğü gibi *KNS* türlerin methicilin direnç oranları *S.aureus*'a göre fazla tespit edilmiştir. Çalışmamızda *KNS*'ler ve *S.aureus*'un hepsi Vancomycin'e (%0,00) dirençli idi. Bir çalışmada *Enterococcus* türlerinde % 29 vankomisin direnci saptanırken (73), başka bir çalışmada *Enterococcus* da vankomisin direnci olmamıştır (16). Baysallar ve ark. yapmış oldukları çalışmada *KNS* ve *S. aureus* teikoplanin, vankomisin direnci olmadığı saptanmıştır (7).

Hamidi ve ark. yapmış olduğu çalışmada *E.coli*'nin PTZ'ye karşı direnci (%69), *K.pneumoniae*'nin (%57), ayrıca bu patojenlerin GSBL oranı ve kinolonlara karşı dirençin yüksek olduğunu, üstelik mikroorganizmaların tamamını karbapenemlere duyarlı olduğunu, amikasine direnç oranını (%13) tespit edilmiştir (39). Demiraslan ve ark. çalışmasında *P.aeruginosa*'nın siprofloksasin direnci (%16,6) iken, *E.coli*'nin direnç oranı (%68,4), izole ettikleri enterokoklarda ampisilin direnci (%50) iken, vankomisin direnci olmamıştır (16). Bizim çalışmamızda ise GN bakterilerde; *E.coli* Cefepime (%41,82) dirençli iken,

P.aeruginosa (%100) duyarlı, *K.pneumoniae* (%90) duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Karbapenem duyarlılığı en fazla *E. coli* idi. *P. aeruginosa* İmipenem'e (%92) duyarlı iken, Meropenem'e (%96) duyarlı idi. Piperacillin/Tazobactam'a *K. pneumoniae* (%100) direnç sağlarken, *E. coli*'ye (%29,09) dirençli, *P. aeruginosa*'ya direnç sağlamadığı saptandı. Başka bir çalışma da bizim çalışmamızı benzer olarak enterik bakterilere en etkili antibiyotiklerin imipenem(%100), meropenem (%100), netilmisin (%78), seftazidim (%73), PTZ (%72) ve amikasin (%72) olduğunu tespit edilmiştir (7). Başka bir çalışma ise GN izolatların (%100) karbapenem'e, (%90) amikasin'e, (%89) sefepime, (%84) PTZ'ye duyarlı, GP izolatların (%66) karbapenem ve sefalosporinlere duyarlı olduğunu tespit edilmiştir (36). Yapılan birçok çalışmada karbapenemin febril nötropenik hastaların tedavisinde tercih edilebileceği saptanmıştır (13,22)

Yapılan çalışmalarda ve kendi çalışmamızda olduğu gibi farklı birçok patojenin ürettiği tespit edilmiştir. Kurumdan kuruma farklılık gösteren bu patojenler için her kurumun ünite içinde sık karşılaştığı, hastalarda üreyen patojenleri, daha önce geçirmiş enfeksiyon varlığında hangi patojenlerle karşı karşıya kalındığını ve ne tür bir antibiyotik tedavisi başlanıldığı baz alınarak bir analiz yapılabilir. Oluşan enfeksiyon neticesinde kan kültür sonucunu beklemeden yapılan istatistik analize göre üniteye sık karşılaşılan patojen hangisi ise ona uygun bir ampirik antibiyotik tedavisine başlanabilir. Ayrıca mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık ve direnç durumları düzenli aralıklarla güncellenmesi gerekmektedir. Kurumdan kaynaklı oluşan ya da oluşabilecek bir patojen var ise gerekli önlemlerinin alınması önerilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda kan kültüründe üreme olmayanların oranı fazla olduğu tespit edilmiş, yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermekte olduğu saptanmıştır.

2. Kan kültüründe en fazla üremenin GP'de olduğu tespit edildi. Yapılan çalışmaların bir kısmı çalışmamıza benzerlik gösterirken, bir kısmında GN'de daha fazla üreme olduğu tespit edildi.

3. Çalışmamızda GP potojen olan KNS'lerin ilk sıra olduğu ardından S.aureus'un ürettiği saptanmıştır. Diğer çalışmalarda bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir.

4. GN patojenlerden olan E.coli'nin de ilk sırada olduğu ve diğer çalışmalarda benzer bulgular tespit edilmiştir.

5. GP'ler de Methicilin'in direnç oranı KNS'ler de S.aureus'a göre fazla tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda da benzerlik göstermektedir.

6. KNS'ler de S.aureus'da Vancomycin dirençli olmadığı tespit edildi, bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir.

7. GN'ler de ise en çok Karbapenem ve Piperacillin/Tazobactam'a duyarlılıkların fazla olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda da özellikle karbapenemin çalışmamıza benzer olarak fazla tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Akan ÖA. İbn-i Sina Hastanesi'nde Febril Nötropenik Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar. Turk J Haematol 2003; 20: 227-231
2. Akova, M. Kanserli Nötropenik Hastaya Yaklaşım. Hacettepe Tıp Dergisi 1995; 26: 31-6
3. Akova M, Çalık Basaran N. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri;2008. 641-650.
4. Akova M: Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europe: An ever changing scenario, Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl 1):50.
5. Aksoy D, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of gram positive bacterial infections. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 411–20.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93.
7. Baysallar B, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaptan K, Ataerğın S, Başustaoğlu AC. Febril Nötropenik Hastaların Kan Kültürlerinde Bakteriyel Spektrum Ve Antimikrobiyal Duyarlılık Profili. Gülhane Tıp Dergisi 2007; 49: 168-172.
8. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leucocytes and infection in patients with leucemia. Ann Intern Med. 1966;64(2):328-340
9. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. J Antimicrob Chemother. 2008; 61(3):721-8.
10. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, Karaman S, Ayhan AC, Özkan A, Apak H, Yıldız İ. 2000-2004 Yılları Arasında Takip Edilen Febril Nötropeni Ataklarındaki Kültürlerde Üreme Oranları, Üreyen Etkenler Ve Antibiyotik Dirençleri. Ankem Dergisi 2006; 20: 4-9.

11. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E. Outpatient treatment of low risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer*. 2005; 103: 2629–35
12. Çoban M. Febril Nötropenik Hastalarda Hastane Enfeksiyon Sürveyansı, Prognostik Risk Faktörlerinin Belirlenmesi Ve Çeşitli İnflamasyon Belirteçlerinin Febril Nötropenideki Önemliliklerinin Araştırılması Uzmanlık Tezi
13. Cometta A, Calandra T, Gaya H et al: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus aminoglycoside as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1108-15.
14. Cömert M, Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Febril Nötropenik Atakların Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi
15. De Pauw BE, Verweij PE. Infections in patients with acute hematologic malignancies. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 3432-41
16. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılık: 2005 Yılı Verileri. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007;29(5):376-380.
17. Dikici N, Ural O. Febril nötropenik olgularda bakteriyemi. *Enfeksiyon Dergisi* 2002; 16: 11-16.
18. Donnelly J, De Pauw B. Infections in the immun compromised host: General Principles and Practice of Infectious Disease. Sixth ed. Pennsylvania: Elseiver Churchill Livingstone Inc, 2005:703-715
19. Donowitz GR, Maki DG ,Crnich CJ ,Pappas PG.Rolston KV.Infections in the neutropenic patient.New views of an old problem.*Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;113-39
20. Dudek K, Koziak K, Placha G. Early expression of hepatocyte growth factor, interleukin6, and transforming growth factor-beta 1 and – beta 2 in symptomatic infection in patients who have undergone liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41: 240-5
21. Duman Z. Febril Nötropenik Hastalarda Gelişen Akciğer Enfeksiyonlarında Fungal Etkenlerin Yeri, Klinik Ve Mikrobiyolojik Özellikleri Uzmanlık Tezi

22. Duzova A, Kutluk T, Karna G et al: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors, Turk J Pediatr 2001;43(2):105-9
23. Ekşi MK, Saltoğlu Neşe, Köksal Fatih. Kanser ve Enfeksiyonlar. Aydın A, Topuz E (editör). Onkoloji El Kitabı. Turgut Yayıncılık 2006;S733-758.
24. Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. J Clin Oncol 2008; 26: 606– 11.
25. Erdemir Z. Akut Myeloid Lösemi Tanısı İle Takip Edilen Hastaların Febril Nötropenik Ataklarının Tek Merkezli Ve Gergye Dönük Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi
26. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. J Chemother 2004; 16: 540–8.
27. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Flora 2004; 9(1): 5- 28
28. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents. 2008;32 (1):S30-3
29. Freifeld, A., Bow, E., Sepkowitz, K., Boeckh, M., Ito, J., Mullen, C., Raad, I., Rolston, K., Young, J., Wingard, J. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2011; 56-93
30. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011; 52(4):e56.
31. Freifeld AG, Hathorn JW, Pizzo PA. Infections complications in the pediatric cancer patients in: Pizzo PA, Poplack DG(eds) Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia, J:B:Lippincott Co.1993,pp 987- 1019
32. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infections in the cancer patient. In: De Vita Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2659-2704.

33. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990;161:397.
34. Fu KP, Neu HC. A comparative study of the activity of cefamandole and other cephalosporins and analysis of the beta-lactamase stability and synergy of cefamandole with aminoglycosides. *J Infect Dis* 1978;137:38- 50.
35. Gençer S, Batırel A, Özer S. Febril Nötropenik Olgulardan İnfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Flora* 2003;8(3):207-212.
36. Giamerallou H, Antonidou A. Infectious complications of febrile neutropenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-482.
37. Gomez L, Quintana S, Garau J. Mortality associated with cefepime therapy among neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 987
38. GüvenGS, ÇakırB, Zarakolu Pve ark: Febril nötropenik kanser hastalarında tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi, *Flora Derg* 2004;9 (4):246-51
39. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, Özsüt H, Atay K, Avşar N, Küçükkaya RD, Eraksoy H. Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyemi Etkeni Olabilecek Patojenler, Direnç Durumu ve Hastaların Özellikleri. *Klimik Dergisi* 2009; 22(3): 88-91
40. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002;734:230- 751
41. Hughes, WT., Armstrong, D., Bodey, GP., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
42. 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. *Clin Infect Dis* 2002; 734: 730-51
43. İskender G, Sayılır K. Oğan MC, Çimentepe M, Yenigün A, Batı S. Kanserli Hastalarda Febril Nötropeni Sırasında Alınan Kültürlerin Değerlendirilmesi. *Acta Oncologia Turcica* 2010;43:55-58

44. İskenderova A. Febril Nötropenik Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antimikrobiyal Duyarlılık Profillerinin Saptanması
45. Jun HX, Zhixiang S, Chun W et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 Suppl 2:S128
46. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril Nötropenik Hastalarında Gözlenen İnfeksiyonlar ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2006;20(2):98-102.
47. Kang CI, Kim SH, Park WB. Bloodstream infections due to extended-spectrum betalactamase-producing escherichia coli and klebsiella pneumoniae: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4574–81
48. Karthaus M, Carratal J, Jürgens H, Ganser A. New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: Is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? *Chemother* 1998; 44: 424-435
49. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006; 42:533–40.
50. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:S32-37.
51. 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 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051
52. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(suppl D):12-24.
53. Koll BS, Brown AE: The changing epidemiology of infections at cancer hospitals, *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):322-8
54. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supportive Cancer Therapy* 2003;1(1):23-35.

55. Macartney G, Zuanar R. Risk stratification and febrile neutropenia: The Ottawa experience. *Oncology Exchange* 2003;6(3):43-47.
56. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Churchill Livingstone;2005:3432-3441.
57. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood* 2003; 102(8):2768.
58. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2462-2472
59. Menichetti F. Infectious complications in neutropenic cancer patients. *Intern Emerg Med* 2010;5: 21–25.
60. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. IDSA guidelines for the management of intravascular catheter-related infections-I. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249.
61. Morres K. Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64: 712-17
62. NCCN. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology.
63. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannosyl binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;358:614-618.
64. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*.2007;39:775- 781.
65. Oppenheim BA. The changing pattern of infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D):7.
66. Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005; 84: 40-47.

67. Persson L, Engervall P, Magnuson A. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36: 365-11.
68. Pizzo P. Fever in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1999; 341:893-900.
69. Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy in neutropenic cancer patients, current solutions, future challenges. *Cancer*. 1984;54:2649-2661
70. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment –induced neutropenia *N Engl J Med* 1993 ;18;1323-32. 2.
71. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39 (1):S25-31.
72. Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10 : 223-237.
73. Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyiannis DP, Raad II, Ho DH. The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients. *Int J Infect Dis*. 2006; 10(3):223.
74. Rubin M, Walsh T, Butler K, Lee J, Lecciones J, Weinberger M. The febrile neutropenic patient: newer options for empirical therapy. *Hematol Blood Transfus* 1990;33:531-538.
75. Saba R. Febril Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme. Akova M, Akan H (editörler). *Febril Nötropeni*. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi;2010.s.97-102.
76. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer , fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22 Suppl 2:S79
77. Savaş L, Yıldırım T, Önlü Y ve ark. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2005; 19: 32-35.
78. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia *N Engl J Med* 1971;284(19):1061-1065.

79. Sepkowitz, KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl)4:S253
80. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *JPostgrad Med.* 2005; 51(Suppl)1:42.
81. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J. Postgrad.* 2005;51: 42–48.
82. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century *Cancer.* 2005;103:1103- 1113.
83. Sönmez A. Febril Nötropenik Hastalarda Fungal Etkenlerin Varlığının Farklı Mikrobiyolojik Yöntemlerle Araştırılması Uzmanlık Tezi
84. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10(2):316
85. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-322.
86. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, et al. Causes of fever in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2006;14(7):763.
87. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-549.
88. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(supp.D):65-80.
89. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:240–245.
90. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1103–10.

- 91.** Yayla BD, Azak E, Mutlu B, Dündar D. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Altı Yıllık Bir Gözlemin Sonuçları. *Klinik Derg.* 2019; 32(1): 71-7.
- 92.** Zahid KF, Hafeez H, Afzal A. Bacterial spectrum and susceptibility patterns of pathogens in adult febrile neutropenic patients: a comparison between two time periods. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009; 21(4):146.

EKLER

Ek 1. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul İzni

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 24/01/2020-E.5425



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Serkan ÖNCÜ
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.01.2020 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 3 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-İmzalıdır

Prof.Dr. Hatice ERTABAĞLAR
Kurul Başkanı

KARAR 03

Protokol No : 2020/19
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Serkan ÖNCÜ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Serkan ÖNCÜ'nün "Febril nötroopenik hastalarda kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve dirençlerinin araştırılması" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Ek 2. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İzin Formu

Yazın No: 03/01/2020-E.145



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği

Sayı : 63364346-804.99
Konu : Tez hk.

Sayın Bilgehan IRMAK
Süleyman Demirel Mah.1013 sok. no:23
D:1 Kat:1 Ödemiş-İZMİR

İlgi : 03/01/2020 tarihli ve 331 sayılı yazınız.

İlgi yazınız üzerine Hastanemiz Hematoloji Bilim Dalı Başkanlığı ile gerekli yazışma yapılmış olup ilgili bölümün 03.01.2020 tarih ve 331 sayılı cevabi yazısı ekte gönderilmiştir. Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır
Doç.Dr. Mustafa ÜNÜBOL
Başhekim a.
Başhekim Yardımcısı

Ek: İlgili bölümün cevabi yazısı.(1 sayfa)

BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR
03.01.2020

ADÜ Merkez Kampüs Aytepe Mevkii 09100 Efeler/AYDIN
Telefon No: 0256 444 12 56 Faks No: 0256 214 40 86
E-Posta: hastane@adu.edu.tr İnternet Adresi: www.hastane.adu.edu.tr

Bilgi İçin: Fatih Uçkun
Unvan: Memur

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince dijital elektronik imza ile imzalanmıştır.

Yazı No: 03/01/2020-E.331



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı
Hematoloji Bilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 43836231-020
Konu : Olurlar, Onaylar

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

30/12/2019-E.81328 yazıya istinaden,
önceki tezin verilerini kapsamaması için 2019 yılı verileri kullanılabilir. Gereğini arz ederim

e-imzalıdır
Prof.Dr. İrfan YAVAŞOĞLU
Bilim Dalı Başkanı

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüs Tıp Fakültesi Merkez Kampüs Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 215 56 13 / 2949 Faks No: 0256 214 64 95
E-Posta: dahilibolum@adu.edu.tr İnternet Adresi:

Bilgi için: İrfan Yavaşoğlu
Unvan: Bilim Dalı Başkanı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAGLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Febril Nötropenik Hastalarda Kan Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Dirençlerinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. ifade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

.....

Öğrencinin Adı ve Soyadı

...../...../.....

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : IRMAK, Bilgehan
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : İzmir, 1994
E-mail : bilgehanirmak.bi@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Devam ediyor
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Yüksekokulu	2017

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2017-2018	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi	Hemşire
2020-....	İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Hemşire