

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**SOLİD ORGAN MALİGNİTELİ HASTALARDA KAN
DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI: PREVALANS VE
MORTALİTEYE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FULYA ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ESİN ŞENOL

ANKARA

HAZİRAN 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**SOLİD ORGAN MALİGNİTELİ HASTALARDA KAN
DOLAŞIMI ENFEKSİYONU: PREVALANS VE
MORTALİTEYE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FULYA ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ESİN ŞENOL

ANKARA

HAZİRAN 2024

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Fulya ŞEN
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	27.06.2024

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Solid Organ Maligniteli Hastalarda Kan Dolaşımı
Enfeksiyonu: Prevalans ve Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri

JÜRİ KARARI: Enfeksiyon Hastalıkları Anabilimdalı'na teslim edilen tezi, tez jüri üyeleri tarafından incelenmiş ve oy birliği ile uzmanlık tezi olabileceğine karar verilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Esin ŞENOL



ÜYE
Prof. Dr. Murat DİZBAY



ÜYE
Doç. Dr. Hasan Selçuk ÖZGER



TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimde bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Esin ŞENOL'a, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve bana destek olan Doç. Dr. H. Selçuk ÖZGER'e, eğitimim boyunca bana emek veren değerli hocalarım, Prof. Dr. Murat DİZBAY, Prof. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN, Doç. Dr. Pınar Aysert YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Özge Özgen TOP ve aramızdan ayrılan Prof. Dr. Kenan HİZEL'e teşekkür ederim. Bana hem eğitim sürecimde hem de sosyal ve psikolojik alanlarda da destek olan Doç. Dr. Yeşim YILDIZ hocama ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, birçok fedakarlık yaparak eğitimime ve gelişimime katkı sağlayan, iyi ve dürüst bir insan olmanın önemini kavratan çok değerli anneme ve babama teşekkür ederim. Ayrıca varlıkları ve destekleri ile hep yanımda olduklarını bildiğim kardeşlerim Bilge ve Simge'ye teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıklarının ve Ankara'nın benim için çok daha güzel bir yer olmasını sağlayan, bana ne kadar değerli olduğumu ve sevildiğimi hissettiren yakın arkadaşlarım Dr. Nazlı Elif KUŞCU, Dr. Kübra ERBAY ve eşkıdemim, çok sevdiğim arkadaşım Dr. Mehmet YILDIZ'a teşekkür ederim. Ayrıca kendileri ile tanışmaktan, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum diğer asistan doktor arkadaşlarım; Dr. Deniz, Dr. Fidan, Dr. Hamid, Dr. Betül, Dr. Sevcen ve Dr. Fatma'ya teşekkür ederim.

Dr. Fulya ŞEN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kanserler.....	4
2.1.1. Kanser Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Kanserlerin Sınıflandırılması	6
2.2. Solid Organ Maligniteleri	9
2.3. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Enfeksiyon.....	11
2.3.1. Enfeksiyon Risk Faktörleri	12
2.3.2. Enfeksiyon Bölgeleri	14
2.3.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları.....	15
2.3.3.1. Epidemiyoloji	16
2.3.3.2. Etkenler	17
2.3.3.3. Antimikrobiyal Direnç	24
2.3.3.4. Klinik Bulgular.....	29
2.3.3.5. Tedavi.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Tasarımı.....	39
3.2. Çalışma Popülasyonu	39
3.3. Çalışma Protokolü	40
3.4. Tanımlar.....	41
3.5. İstatistiksel Analiz	46

4. BULGULAR	47
4.1. Çalışma Popülasyonu ve Hasta Özellikleri	47
4.2. Enfeksiyon Tipi ve Kaynakları.....	49
4.3. Mikrobiyolojik Özellikler	50
4.4. Klinik Bulgular, Antimikrobiyal Tedavi ve Sonuçlar	51
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ	67
7. KAYNAKLAR.....	69
8. ÖZET.....	89
9. SUMMARY	90
10. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (Akkiz immün yetmezlik sendromu)
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAESAR	: <i>Central Asian and European Antimicrobial Resistance Surveillance</i> (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı)
CCI	: <i>Charlson Comorbidity Index</i> (Charlson komorbidite indeksi)
CDC	: <i>Center for Disease Control and Prevention</i> (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)
CMV	: Cytomegalovirus
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık �rg�t�
EARS-Net	: <i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i> (Avrupa Antimikrobiyal Direnç S�rveyans Ağı)
ECDC	: <i>European Center for Disease Prevention and Control</i> (Avrupa Hastalık �nleme ve Kontrol Merkezi)
FiO2	: Fraction of Inspired Oxygen
G�S	: Gastrointestinal Sistem
G�ST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
GNB	: Gram Negatif Bakteriyemi
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (�nsan immünyetmezlik virüsü)
HPV	: Human Papilloma Virus
INR	: Protrombin zamanı
IQR	: eyreklikler arası aralık
�MV	: �nvaziv Mekanik Ventilatör

KDE	: Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KNS	: Koagölaz Negatif Stafilokok
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MALDI-TOF	: Matrisle ilişkili lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi
MDR	: <i>Multidrug-Resistant</i> (çoklu ilaca direçli)
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>
NEWS	: <i>National Early Warning Score</i> (Ulusal erken uyarı puanı)
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
OR	: Odds Ratio
PaO2	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PCT	: Prokalsitonin
PDR	: <i>Pandrug-Resistant</i> (tüm ilaçlara dirençli)
PEG	: Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PTK	: Perkütan transhepatik kateter
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
qSOFA	: <i>quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score</i> (hızlı sıralı (sepsis ile ilişkili) organ yetmezliği değerlendirme puanı)
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu)
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
SS	: Standart Sapma
SVK	: Santral Venöz Kateter
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok
WBC	: <i>White Blood Cell</i> (Beyaz kan hücresi)
XDR	: <i>Extensively Drug-Resistant</i> (yaygın ilaca dirençli)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR

Tablo 1. Solid tümörlü hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler.....	13
Tablo 2. Solid tümörlü hastalarda yaygın enfeksiyon bölgeleri	14
Tablo 3. Kanserli hastalarda antibiyotik direnci: Önemli noktalar.....	25
Tablo 4. CCI (Charlson Komorbidite İndeksi)	40
Tablo 5. NEWS.....	44
Tablo 6. SIRS tanı kriterleri.....	44
Tablo 7. KDE saptanan hastaların demografik özellikleri.....	47
Tablo 8. KDE saptanan hastaların klinik özellikleri.....	48
Tablo 9. İzole edilen KDE etkenleri	50
Tablo 10. Hastaların kan kültürü pozitifliği sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları.....	52
Tablo 11. Hastaların kan kültürü pozitifliği sırasındaki antimikrobiyal tedavileri ve tedavi sonrası sonuçları	53
Tablo 12. Tek değişkenli ve çok değişkenli analize göre mortalite gelişimine etki eden risk faktörleri.....	55

ŞEKİLLER

Şekil 1. Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)	6
Şekil 2. Pozitif kan kültürü günündeki SIRS, NEWS, CRP, PCT, laktat değerlerinin ve PCT5/PCT0 (5.gün/0.gün PCT) oranının 28.gün mortalite gelişimini predikte etme güçleri	57
Şekil 3. Mortalite gelişen ve gelişmeyen grupta PCT ve CRP değerlerinin 10 gün içindeki değişimleri	58
Şekil 4. Uygun antimikrobiyal tedavi başlatılmasına kadar geçen sürenin; sepsiste, septik şokta ve sepsiste olmayan hastalarda sağkalıma etkisi	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünya çapında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci ölüm nedenidir (8,97 milyon ölüm), ancak 2060 yılında birinci olması (~18,63 milyon ölüm) beklenmektedir. Genel olarak kanser, tüm insan hastalıkları arasında nedene özgü sakatlığa uyarlanmış yaşam yılları açısından en yüksek klinik, sosyal ve ekonomik yükü oluşturmaktadır(1). Bu önemli hasta grubunda gelişen her komplikasyon bu yükü daha da arttırmaktadır.

Enfeksiyonlar, kanser hastalarında en sık görülen komplikasyonlardır ve altta yatan malignite ile birlikte kullanılan immünsüpresif tedavilerin bir sonucu olarak da ortaya çıkmaktadır(2). Onkoloji hastaları için genel enfeksiyon oranı yaklaşık %50 olarak tahmin edilmektedir(3). Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve kan dolaşım enfeksiyonları (KDE) bu hasta grubunda en sık görülen enfeksiyonlardır(3).

Kanser hastalarında KDE yaşamı tehdit eden enfeksiyonların başında gelmektedir. Kanserli hastalarda; ilerleyici katabolik durum, anatomik bariyerlerin (cilt ve mukozalar) bozulması, ayaktan tedavi modaliteleri ile artan hastane başvurusu, sıklıkla implante edilebilir cihazlara sahip olmaları, artan cerrahi prosedürler ve kemoterapi, radyoterapi gibi faktörler nedeniyle KDE'ye yatkınlık daha fazladır. KDE, kanserli hastalarda kemoterapide gecikmelere, hastane kalış süresinin uzamasına, sağlık maliyetlerinin ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır(4). Kanserli ve kansersiz hastalarda KDE'leri değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, kanser (esas olarak solid tümörler) hastalarında 90 günlük

mortalitenin, kanser olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur(5). Kanser hastalarında doğru zamanda uygun antibiyoterapinin başlanması mortaliteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir(6, 7). Uygun antibiyoterapi ile mortalitenin azaltılabilmesi için KDE sıklığını, epidemiyolojisini, olası mikrobiyolojik etkenlerini ve mikrobiyolojik etkenlerin yerel direnç paternlerini bilmek önemlidir.

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı direncin ortaya çıkması, onko-hematolojik hastalar da dahil olmak üzere tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir. Özellikle son dönemde *multidrug-resistant* (MDR) bakterilerin yaygın olarak ortaya çıkması, KDE'li kanser hastalarında morbidite ve mortalite yükünü artırmıştır(7). Artan antimikrobiyal direnç çağında doğru ampirik antibiyotik tedavisini seçmek de klinik bir zorluk haline gelmiştir. Ayrıca kanser hastalarında total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, kortikosteroidlerin daha fazla kullanımı, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve hastane yatışı gibi faktörler nedeniyle kandidemi riski de artmaktadır.

Kanser hastaları homojen bir popülasyon oluşturmadığından predispozan faktörler, patojenler, KDE'lerin klinik özellikleri ve sonuçları belirli hasta alt grupları arasında farklılık gösterebilir(8). Literatüre bakıldığında kanser hastalarında KDE için mevcut epidemiyolojik veriler, çoğunlukla hematolojik maligniteleri olan nötropenik hastalardan ve kök hücre nakli alıcılarından elde edilmiştir.

Hematolojik maligniteler ile karşılaştırıldığında solid organ maligniteleri çok daha yaygın olmasına rağmen bu hastalardaki enfeksiyonlar, hematolojik maligniteleri olan hastalarda olduğu kadar değerlendirilmemiştir(9). Bu hastalarda KDE epidemiyolojisi ve etyolojisi sınırlı sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, solid tümörlü hastalarda KDE prevalansının, etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi ve KDE gelişen hastalarda mortalite için risk faktörlerininin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanserler

Kanser, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, vücudun belirli bir bölgesindeki hücrelerin kontrolsüz ve sürekli çoğalmasıyla oluşan bir hastalıktır. Hücre büyümesi, çoğalması ve ölümü normal şartlarda belli bir program içerisinde gerçekleşir. Kanser patogenezinde bu aşamaların bir veya birkaçında bozukluk vardır.

2.1.1. Kanser Epidemiyolojisi

Kanserlerin oluşumunda %90-95 çevrenin, %5-10 genlerin etkisinin olduğu bilinmektedir(10). Bilinen çevresel nedenlerden ve risk faktörlerinden kaçınılarak kanserlerin en az 3'te 1'inin önlenebileceği, diğer 3'te 1'inin de erken teşhis ve etkin tedavi ile kontrol altına alınabileceği bilinmektedir(11). Tütün kullanımı, yüksek beden kitle indeksi, yetersiz fiziksel aktivite, alkol kullanımı, hava kirliliği gibi çevresel faktörler ve bazı kronik enfeksiyonlar kanser için risk oluşturmaktadır. 2018 yılında dünya çapında teşhis edilen kanserlerin yaklaşık %13'ü karsinojenik enfeksiyonlara atfedilmiştir. Human papilloma virüs (HPV), Helicobacter pylori, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, ve Epstein-Barr virüsü bu grup içinde yer almaktadır(12). Yaşlanma, kanser gelişimi için bir başka temel faktördür. Kanser insidansı, özellikle yaşla birlikte artan risklerin birikmesi ve hücre onarım mekanizmalarının yavaşlaması ile yaşlandıkça artar(13).

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı ve ekonomik sorun olmasının yanı sıra dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Bulaşııcı olmayan hastalıklara bağlı her 10 erken ölümden 3'ünün nedeni kanserlerdir (30-69 yaşı arası kişıilerde %30,3). Yaklaşıık her 5 erkek veya kadından biri yaşıamı boyunca kansere yakalanırken, yaklaşıık 9 erkekten biri ve 12 kadından biri kanserden ölmektedir.

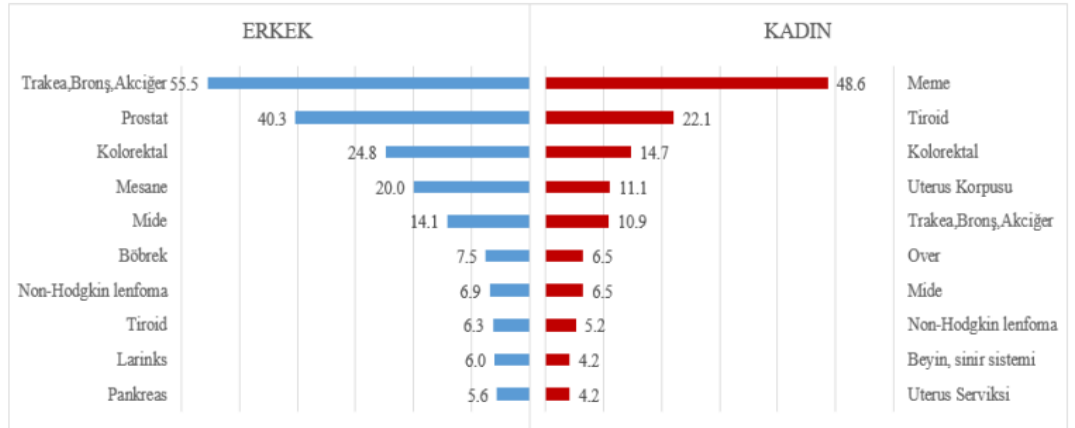
2022 yılında 20 milyona yakın yeni kanser vakası ve 9,7 milyon kanserden ölüm meydana gelmiştir. 2050 yılına gelindiğinde yeni kanser vakası sayısının 35 milyonun üzerinde olacağı tahmin edilmektedir(14).

Akciğer kanseri 2022'de en sık teşıhis edilen kanser olurken (küresel olarak tüm kanserlerin %12,4'); bunu kadın meme (%11,6), kolorektum (%9,6), prostat (%7,3) ve mide (%4,9) kanserleri izlemiştir. Akciğer kanseri aynı zamanda tahmini 1,8 milyon ölüm (%18,7) ile kanserden ölümlerin de önde gelen nedenidir; bunu kolorektal (%9,3), karaciğer (%7,8), kadınlarda meme (%6,9) ve mide (%6,8) kanserleri takip etmektedir. Kadınlarda meme kanseri en sık teşıhis edilen kanserdir ve kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir; bunu hem kanser vakaları hem de ölümler açısından akciğer ve kolorektal kanserler takip etmektedir. Erkeklerde ise akciğer kanseri en sık görülen kanserdir (hem vakalar hem de ölümler); bunu yeni vakalar için prostat ve kolorektal kanserler takip ederken ölümler için karaciğer ve kolorektal kanserler takip etmektedir(14).

Ülkemizde de ölüm nedeni olarak kanser, dolaşıım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Her 5 ölümden biri kanser nedeniyle gerçekleşmektedir.

Türkiye’de 2018 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 262.4, kadınlarda ise yüz binde 188’dir. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 225.2’dir. 2018’de Türkiye’de toplam 211.273 kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur. Türkiye’de kanser görülme sıklığı hem erkeklerde hem de kadınlarda Avrupa, Kanada, Amerika, Avusturalya gibi bölgelere göre daha düşüktür. Dünyada ilk sırada görülen kanserler örüntüsü benzerlik göstermektedir (şekil 1) (13).

Şekil 1. Cinsiyete göre en sık görülen 10 kanserin yaşa standardize edilmiş hızları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2018) (dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)



2.1.2. Kanserlerin Sınıflandırılması

Kanserler, kanserin kaynaklandığı doku tipine (histolojik tip) ve birincil bölgeye veya kanserin vücutta ilk geliştiği yere göre olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır(15).

Histolojik açıdan bakıldığında kanserler altı ana kategoriye ayrılmıştır:

- Karsinom
- Sarkom
- Miyelom
- Lösemi
- Lenfoma
- Mikst tipler

Karsinom: Epitelyal hücrelerde oluşan kanserlerdir. Epitel dokusu vücudun her yerinde bulunur. Derinin yanı sıra organların ve mide-bağırsak sistemi gibi iç geçiş yollarının iç ve dış yüzeyinde de bulunur. Karsinomlar; bir organ veya bezde gelişen adenokarsinom ve skuamöz epitelden kaynaklanan skuamöz hücreli karsinom olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır.

Sarkom: Kemik, yağ dokusu, bağ dokusu, kan damarı, lenf damarı, kas veya tendonlardan köken alan kanserlerdir. Kaynaklandığı hücre ve doku tipine göre sarkomların çok sayıda alt tipi bulunur.

Sarkom örnekleri şunlardır: Osteosarkom veya osteojenik sarkom, kondrosarkom, anjiyosarkom veya hemanjiyoendotelyoma, miksosarkom, rabdomiyosarkom, mezotelyal sarkom veya mezotelyoma, fibrosarkom, liposarkom, leiomyosarkom, glioma veya astrositom, mezenkimal veya karışık mezodermal tümör.

Miyelom: Kemik iliğindeki plazma hücrelerinden kaynaklanan kanserdir.

Lösemi: “Kan kanserleri” olarak da bilinen lösemiler kemik iliği kanserleridir. Lösemi kelimesi Yunanca'da "beyaz kan" anlamına gelir. Hastalık genellikle olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin aşırı üretimiyle ilişkili olmasının yanı sıra kırmızı kan hücrelerini de etkilemektedir. Olgunlaşmamış beyaz kan hücreleri organizmanın savunmasında yetersiz kalır ve enfeksiyonlara yatkınlık gelişir. Kırmızı kan hücrelerinin (eritrositer seri) etkilenmesiyle de kanın pıhtılaşma bozuklukları ve anemi meydana gelmektedir.

Lösemi örnekleri şunları içerir:

- Miyeloid veya granülositik lösemi
- Lenfatik, lenfositik veya lenfoblastik lösemi
- Polisitemi vera

Lenfoma: Lenfatik sistem bezlerinde, düğümlerinde veya organlarında (dalak, tonsiller ve timus) meydana gelen kanserlerdir. Lenfomalar ayrıca mide, meme veya beyin gibi spesifik organlarda da ortaya çıkabilir. Bunlara ektranodal lenfomalar denir. Lenfomalar, Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma olmak üzere iki kategoriye ayrılır.

Miks tipler: kanser bileşenlerinin bir histolojik kategori içinden veya farklı histolojik kategorilerden olabildiği türlerdir. Bu tip kanserlere örnekler şunlardır: Adenoskuamöz karsinom, karışık mezodermal tümör, karsinosarkom, teratokarsinom.

Kanser tedavisinde histolojik tipin önemli olması nedeniyle tıp uzmanları sıklıkla kanserleri histolojik türlerine göre adlandırırılar. Ancak genel halk, birincil bölgelerine göre kanser adlarına daha aşınadır. Kanserın geliştiğı en yaygın bölgeler ise; deri, akciğer, meme, prostat, kolon, rektum, serviks ve endometriumdur(15).

2.2. Solid Organ Maligniteleri

Tıp doktorları genel olarak kanserleri; solid organ kanserleri ve hematolojik kanserler olmak üzere iki ana türe ayırır. Hematolojik kanserler, hematopoietik ve lenfoid dokulardan köken alan malignitelerdir. Hematolojik kanserler tümör oluşturmaz. Lösemi, lenfoma ve myelom hematolojik malignitelerdir. Hematolojik malignitelerin dışında kalan, temel olarak karsinomların ve sarkomların oluşturduğu maligniteler ise solid organ maligniteleri olarak adlandırılmaktadır(16). Solid organ maligniteleri şunlardır(17):

1. Endokrin ve nöroendokrin kanserler

- Adrenokortikal karsinomlar ve malign feokromositomalar
- Gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplazmalar
- Akciğer ve timik karsinoidler
- Tiroid kanseri

2. Baş ve boyun kanserleri

- Nazofarenks karsinomu
- Tükürük bezi kanseri
- Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu

3. Melanom

4. Meme kanseri

5. Akciğer ve göğüs tümörleri

- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
- Küçük hücreli akciğer kanseri
- Timik epitel tümörleri
- Malign plevral mezotelyoma

6. Gastrointestinal kanserler

- Özofagus kanseri
- Mide kanseri
- Safra yolu kanseri
- Hepatosellüler kanser
- Pankreas kanseri
- Kolon kanseri
- Rektum kanseri
- Anal kanser

7. Genitoüriner kanserler

- Mesane kanseri
- Penis Karsinomu
- Prostat kanseri
- Renal hücreli karsinom
- Testis kanseri

8. Jinekolojik kanserler

- Serviks kanseri
- Endometriyal kanser
- Over kanseri

9. Sarkom ve GIST

- Kemik sarkomları
- Yumuşak doku ve visseral sarkomlar
- Gastrointestinal stromal tümörler (GİST)

10. Bilinmeyen primer bölge kanserleri

11. Nöro-onkolojik tümörler

- Yüksek dereceli malign glioma

2.3. Solid Organ Maligniteli Hastalarda Enfeksiyon

Enfeksiyonlar, kanser hastalarında görülen en yaygın komplikasyonlardır ve esas olarak altta yatan malignite ile birlikte tedavi için kullanılan çeşitli yöntemlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı %75-80 iken, solid tümörlü hastalarda %30 civarındadır(18). Solid tümörler hematolojik malignitelere göre çok daha yaygındır. Bu hastalarda enfeksiyona bağlı mortaliteye ilişkin az veri bulunmasına rağmen, bu hastaların yaklaşık %50'sinin birincil veya ilişkili ölüm nedeninin enfeksiyonlar olduğu tahmin edilmektedir(19, 20). Solid tümörlü hastalarda şiddetli ve uzun süreli nötropeni nadir görülmesine rağmen çeşitli faktörler enfeksiyon riskini artırır. Aynı hastada birden fazla risk faktörünün varlığına da sıkça rastlanmaktadır(21, 22).

Özellikle bakteriyel ve fungal olmak üzere hemen hemen her türlü enfeksiyona karşı oldukça duyarlıdırlar(23). Solunum yolu, kan dolaşımı (santral venöz kateter ile ilişkili KDE dahil), idrar yolu ve cilt (cerrahi alan enfeksiyonları dahil) enfeksiyonları bu hastalarda yaygın görülen enfeksiyon türleridir. Son yıllarda, bu enfeksiyonların çoğunun epidemiyolojisi, dirençli organizmaların ortaya çıkmasıyla değişmiştir. Yerel epidemiyolojik ve duyarlılık/direnç verilerine dayalı olarak daha yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir. Genellikle ihmal edilen enfeksiyonun önlenmesi, enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetim stratejileri büyük önem taşımaktadır(24).

2.3.1. Enfeksiyon Risk Faktörleri

Kanser hastalarında hem malignite hem de hasta özelliklerinde kaynaklanan birçok nedenle enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır. Bu hastalarda enfeksiyon risk faktörlerinin bilinmesi, riskli hastaların tespit edilerek erken ve etkili tedavilerin başlanabilmesi açısından önemlidir. Hematolojik malignitelerin aksine, solid tümörlü hastaların çoğunda immünsüpresyon çok yoğun değildir ve uzun süreli nötropeni yaşanmaz. Bu hastalarda; deri ve mukozal yüzeyler gibi normal anatomik bariyerlerin bozulması, obstrüktif olaylar (akciğer, hepato-biliyer, pankreas, bağırsak, prostat ve jinekolojik tümörleri olan hastalarda yaygın olarak görülür), cerrahi prosedürler, tıbbi cihazların (kateter, stent, şant, protez vb.) kullanımının artması, beslenme faktörleri, kemoterapi, radyoterapi, sık antibiyotik kullanımı ve nötropeni gibi faktörler enfeksiyon riskini artırmaktadır. Solid tümörlü hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler **tablo 1**'de gösterilmiştir(2).

Tablo 1. Solid tümörlü hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler

Risk faktörleri	Açıklama
Primer veya metastatik tümöre bağlı tıkanma	- Solunum yolları: Obstrüktif pnömoni, akciğer absesi, ampiyem, fistül oluşumu (örneğin; bronko-plevral veya trakea-özofajeal) - Safra yolları: Yükselen kolanjit, hepatik ve pankreas absesi - İntestinal: bağırsak tıkanıklığı, nekroz, perforasyon, peritonit, kanama - Üriner sistem: idrar yolu enfeksiyonu, böbrek absesi, prostatit veya prostat absesi
Anatomik engellerin bozulması	Kemoterapi (mukozit), radyasyon tedavisi, intravasküler kateterler, üriner kateterler, perkütan endoskopik gastrostomi tüpleri ve diğer tıbbi cihazlar, cerrahi / tanısal prosedürler
Prosedür ve cihazlar	- Teşhis / tedavi amaçlı cerrahi: cerrahi alan enfeksiyonları, yara ayrılması, apse oluşumu - İntravasküler kateter, stent, şant, protez gibi invaziv cihazların sıkça kullanımı - Protez cihazlar: enfekte protez, osteomyelit ve/veya septik artrit, lokal apse oluşumu, bakteriyemi
Nötropeni	Kemoterapi, radyasyon tedavisi, tümörün kemik iliği infiltrasyonu, ilaçlar (örneğin; gansiklovir)
Çeşitli faktörler	Yaş, beslenme durumu, önceki antibiyotik maruziyeti, öğürme refleksinin kaybı

2.3.2. Enfeksiyon Bölgeleri

Solid tümörlü hastalarda enfeksiyon bölgeleri büyük ölçüde; tümörün yerleşim yerine, implante edilen tıbbi cihazların yerine ve yapısına, uygulanan invaziv/cerrahi işlemlere ve radyasyon bölgesine bağlıdır. Türkiye’de solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyonlar üzerine yapılan birçok çalışmada etken izole edilen örneklerin çoğunu kan kültürleri oluşturmuştur. Kan kültüründen sonra en sık etken izole edilen örnekler idrar ve balgam kültürleri olmuştur(25-28).

Solid tümörlü hastalarda yaygın enfeksiyon bölgeleri **tablo 2’de** gösterilmiştir.

Tablo 2. Solid tümörlü hastalarda yaygın enfeksiyon bölgeleri

Enfeksiyon bölgesi	Özellik
Kan dolaşımı	Genellikle intravasküler kateterler ve nötropeni ile ilişkilidir
Solunum sistemi	Öğürme refleksi veya siliyer işlev kaybı olan hastalarda aspirasyon pnömonisi, post-obstrüktif pnömoni, ampiyem
Üst gastrointestinal sistem (GİS)	Trakeo-özofageal fistül, PEG ilişkili enfeksiyon, mide perforasyonu ile apse oluşumu veya peritonit
Alt GİS	Bağırsak perforasyonu sonrası peritonit veya apse, nötropenik enterokolit, clostridium difficile veya CMV ile ilişkili kolit, perirektal / peri-anal enfeksiyon
Hepato-biliyer, pankreas	Kolanjit, lokal apse oluşumu, viral enfeksiyonların reaktivasyonu (HBV, HCV, CMV)

Genitoüriner sistem	Komplike üriner sistem enfeksiyonları, obstrüktif üropati, prostatit, karın ve/veya pelvik apseler
Cilt ve mukoza	İnvaziv işlemler veya cerrahi ilişkili olabilir. Polimikrobiyal enfeksiyonlar yaygındır
Kemik, kırık, eklemler	Genellikle cerrahi veya protez cihazlarla ilgilidir.
Meme	Rekonstrüksiyon ve implantlar dahil olmak üzere genellikle meme kanseri cerrahisi ile ilgilidir
Merkezi sinir sistemi	Ventrikülit, menenjit, şantla ilgili enfeksiyonlar ve cerrahi sonrası enfeksiyonlar

2.3.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

KDE'nin önlenmesi ve tedavisi son yıllarda giderek iyileşme gösterse de hala kanser hastalarında gözlenen en yaygın enfeksiyonlar arasında KDE yer almaktadır(29). Solid tümörlü hastalarda bakteriyemi ve fungemi riski hematolojik maligniteli hastalara göre daha düşüktür(30). Birleşik Krallık'ta kanser hastalarında (nötropenik ve nötropenik olmayan) 14 yıllık bir süre boyunca KDE'nin boylamsal bir sürveyans çalışmasında, 5,5/1000 genel insidans ile değişken bir KDE insidansı bulunmuştur. Ayrıca, hematoloji hastalarında bireysel insidans, solid tümör hastalarına göre üç kat daha yüksek (sırasıyla 10,9/1000 başvuruya karşı 3,6/1000 başvuru) saptanmıştır(31). Hematolojik hastalarda KDE insidansının daha yüksek olması; bu hastalarda daha derin ve uzun süreli nötropeni, daha yüksek immünosupresyon seviyeleri ve daha sık kemoterapiye bağlı mukozit bulunması ile açıklanabilir.

2.3.3.1. Epidemiyoloji

KDE'ler ağırlıklı olarak kalıcı santral venöz kateterleri (SVK) ve diğer vasküler erişim cihazları olan hastalarda ve ayrıca ciddi oral veya intestinal mukoziti olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu tür hastalar nötropeni atakları geçirdiklerinde KDE riski artar. Nötropeni şiddeti ve süresi, seçilen antineoplastik tedavi, kanserin türü, konağa bağlı faktörler, kemoproflaksi ve ampirik antibiyotik tedavisi, SVK kullanımı, çevresel faktörler, hastanede kalma süresi, coğrafi bölge gibi faktörler KDE epidemiyolojisini etkilemektedir(32).

Kanserli hastalarda, KDE'lerden sorumlu olan mikroorganizmaların bilinmesi hızlı tanı ve tedaviler açısından önemlidir. Bu hasta grubunda gelişmiş tedavilere rağmen bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar hala en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır(33). Özellikle kemoterapi alan solid tümörlü hastalarda enfeksiyona yol açabilecek patojenlerin yelpazesi oldukça geniştir(34). KDE'lerin çoğu tek bir mikroorganizma ile meydana gelirken polimikrobiyal enfeksiyonlar vakaların yaklaşık olarak %5-10'unu oluşturur(9). Hematolojik maligniteli hastaların aksine, solid tümörlü hastalarda kemoterapi sonrası antimikrobiyal profilaksi verilmemektedir. Ayrıca solid tümörlü hastaların çoğunda enfeksiyon riski yaratan tümör yerleşim bölgesi bulunması, geçirilmiş cerrahiler, cerrahi dışı invaziv işlemlerin sıkça kullanılması gibi faktörler gram negatif bakteriler ile gelişen sekonder KDE riskini artırmaktadır. Gram negatif bakteriyemilerin (GNB) artmasıyla sıkça kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı direncin ortaya çıkması, onko-hematolojik hastalar da dahil olmak üzere dünya çapında önemli bir sorun oluşturmuştur(35, 36). Antimikrobiyal direncin arttığı bu

çağda doğru ampirik antibiyotik tedavisini seçmek klinik bir zorluk haline gelmiştir. Özellikle genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae'nin yaygınlaşması, karbapenem kullanımının artmasına yol açmıştır. Bu durum *Clostridium difficile* ile ilişkili ishali artırmasının yanı sıra ve karbapenemlere dirençli bakteriler de dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli (MDR) mikroorganizmaların seçilimini de artırmıştır. Karbapenem dirençli GNB'nin ortaya çıkmasıyla tedavi seçenekleri çok sınırlanmış ve hekimler genellikle toksisite sorunları yaratan kolistin/polimiksin B, tigesiklin ve fosfomisin gibi antibiyotiklere yönelmiştir. Gram pozitif organizmalarda da özellikle vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarındaki artış endişe vericidir.

Bütün bunlar nedeniyle bu hasta grubunun epidemiyolojik özelliklerine hakim olmak; enfeksiyon etkenlerinin türünü, sıklığı ve antibiyotik direnç durumunu bilmek tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olacaktır.

2.3.3.2. Etkenler

Solid tümörlü hastalarda KDE etkenlerinin büyük çoğunluğunu gram pozitif ve gram negatif bakteriler oluşturmaktadır(37). 1960'lar ve 1970'ler boyunca, kanser hastalarında KDE'nin en sık etkeni gram negatif bakteriler iken sonraki 20 yılda santral venöz katater kullanımı, ciddi mukozite neden olan kemoterapi rejimleri ve kinolon profilaksisi gibi nedenler kanser hastalarında enfeksiyon etkenlerini gram negatiflerden gram pozitiflere kaydırmıştır(58). Fakat, tüm kanser

hastalarını ve sadece solid tümörlü hastaları içeren farklı derlemelerde son 20 yılda tekrar gram negatif bakterilerin baskın hale geldiği bildirilmiştir(2, 58, 62).

2.3.3.2.1. Bakteriyel Etkenler

En yaygın bakteriyel KDE etkenleri aşağıda özetlenmiştir.

Gram Pozitif Bakteriler

Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilocoklar, *Enterococcus* spp. ve viridans grubu streptokoklar kanser hastalarında karşılaşılan en yaygın gram pozitif bakteriyel patojenlerdir(38).

S. aureus sıklıkla intravasküler kateter enfeksiyonlarına, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına, iç organ apselerine, endokardite, kemik ve eklem enfeksiyonlarına ve KDE'lere yol açar. Hastaneden edinilen KDE'lerin yaklaşık %20'sine *S. aureus* neden olmaktadır. *S. aureus*'un neden olduğu KDE'ler, acil müdahale gerektiren tıbbi bir durumdur. *S. aureus* enfeksiyonuna bağlı metastatik odaklar gelişebilir ve bu da uzun süreli antimikrobiyal tedavi ve cerrahi müdahale gerektirebilir(39).

Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS), normal cilt florasının bir parçası olan heterojen bir bakteri grubunu (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus* vs.) içerir. *S. aureus* ile karşılaştırıldığında virulansı daha düşüktür. İntravasküler kateter enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir(40, 41). Kanser hastalarında kısa süreli ve tünelli santral venöz kateterlerin sıkça kullanılması nedeniyle KNS bu hasta grubunda KDE'lerin en yaygın nedenlerinden biridir. Deriden kontaminasyon

yaygın olduğundan genellikle tek pozitif kan kültürü ile KDE tanısı konulamamaktadır. KNS ayrıca protez kapaklar ve diğer endovasküler cihazlar, beyin omurilik sıvısı (BOS) şantları, periton diyaliz kateterleri, oküler implantlar ve protez eklemler ile yabancı cisim enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. *S. lugdunensis* ise diğer KNS'lerden daha öldürücüdür ve kan kültürlerinde bir kontaminant olarak değerlendirilmemelidir. Bir çalışmada *S. lugdunensis*'e bağlı toplumdan edinilen kan dolaşımı enfeksiyonlarının %50'ye kadarı endokardit ile ilişkilendirilirken, nozokomiyal *S. lugdunensis* bakteriyemileri genellikle kateterle ilişkili olarak bulunmuştur(42). *S. lugdunensis* aynı zamanda deri ve yumuşak doku (çoğunlukla apse oluşumuyla birlikte), kemik ve eklem, merkezi sinir sistemi (MSS), periton ve ağız boşluğu enfeksiyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir(43).

Enterococcus spp. normal GİS florasının bir bileşenidir ve bazen vajina ve ağız boşluğunda bulunabilir(44). Enterokok enfeksiyonları, bağırsak duvarı bütünlüğünün bozulması, genitoüriner komplikasyonlar, dışkı kontaminasyonu, hayvanlarla temas ve hastaneden edinim yoluyla ikincil olarak gelişebilir. *S. aureus* ve grup A *Streptococcus* ile karşılaştırıldığında daha düşük virülansa sahiptir. Endokardit, idrar yolu enfeksiyonları, osteomyelit, enterik ve intraabdominal enfeksiyonlara yol açmasının yanı sıra bakteriyemiler özellikle kanser hastalarında yaygındır. Gastrointestinal, genitoüriner ve safra yolları kanserleri, antineoplastik kemoterapi, nötropenik kolit (tiflit) ve enterik graft-versus-host hastalığının tümü, enterokok ve diğer enterik mikroorganizmaların bağırsak lümeninde translokasyon ile bakteriyemi oluşturmaya olanak tanır.

Viridans grubu streptokoklar, ağız boşluğu, üst solunum yolları, gastrointestinal ve kadın genital yollarında bulunan heterojen bir bakteri grubudur. Kemoterapiye bağlı oral stomatit ve enterit nedeniyle mukozal bariyerin bozulması ile enfeksiyona yol açabilirler. Viridans grubu streptokok enfeksiyonlarının gelişimi için diğer risk faktörleri arasında; derin nütropeni, trimetoprim-sulfametoksazol veya bazı florokinolonlarla antimikrobiyal profilaksi ve mide asidi baskılayıcıların kullanımı yer alır(45, 46).

Ayrıca daha az yaygın olarak *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *corynebacterium* spp., *bacillus* spp. kanser hastalarında kan KDE'lere ve diğer çeşitli enfeksiyonlara neden olan gram pozitif bakterilerdir(38).

Gram Negatif Bakteriler

Gram negatif bakteriler arasında Enterobacteriaceae ailesi üyeleri (özellikle *E. coli* ve *Klebsiella* spp.) ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık karşılaşılan patojenlerdir(38).

Enterobacteriaceae ailesi alt gastrointestinal sistemin normal mikrobiyal florasında bulunur ve kan kültürlerinde izole edilen gram negatif bakterilerin en yaygın grubudur. Sıklıkla kan dolaşımı, idrar yolu, periton, hepatobiliyer ve nozokomiyal ve ventilatörle ilişkili akciğer enfeksiyonlarına neden olurlar. Bu ailenin daha yaygın olarak karşılaşılan üyeleri arasında *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia* spp, *Proteus* spp, *Morganella* spp,

Providencia spp, *Plesiomonas* spp, *Hafnia* spp, *Yersinia* spp, *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp. bulunur.

E. coli kan kültürlerinden en sık izole edilen gram negatif bakteri olup aynı zamanda üriner sistem enfeksiyonlarında da en sık görülen patojendir. *E. coli* O157:H7, enterohemorajik *E. coli*'nin çoğunu oluşturur ve hem bağışıklığı baskılanmış hem de bağışıklığı yeterli hastalarda shiga toksin aracılı hemorajik kolite neden olabilir. *E. coli* O157:H7 genellikle kontamine kıyma tüketimi yoluyla edinilir ve hemolitik üremik sendromun (şistositli hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği) en yaygın nedenidir.

Klebsiella spp. ise solunum yolu enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan Enterobacteriaceae türleridir. Artan antibiyotik direnci nedeniyle neden olduğu KDE'lerin tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır.

P. aeruginosa, immünsüpresif hastalarda KDE'ye neden olan en endişe verici bakterilerden biridir. Tüm tıbbi ilerlemelere rağmen, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına atfedilen morbidite ve mortalite hala önemli düzeydedir. Çeşitli mekanizmalar yoluyla yüksek mortaliteye ve ilerleyici ilaç direncine yol açan doğal bakteriyel virülansa sahiptir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının genellikle hastane kaynaklı olduğu kabul edilse de toplum kökenli primer KDE'lerde de ara sıra ortaya çıkmaktadır(47). Bağışıklık sistemi yeterli hastalarla karşılaştırıldığında, hem *P. aeruginosa* hem de Enterobacteriaceae'a bağlı KDE'ler, nötropenili ve hematolojik maligniteli hastalarda daha yaygındır(48). *P. aeruginosa* ayrıca antineoplastik kemoterapi alan hastalarda ciddi yumuşak doku enfeksiyonlarına ve sekonder

bakteriyemilere neden olabilir. *P. aeruginosa*'ya karşı etkili antimikrobiyaller arasında sefepim, seftazidim, meropenem, imipenem, doripenem, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin, gentamisin, amikasin ve kolistin bulunur. Aminoglikozid veya kolistin tedavisi tek başına *P. aeruginosa* bakteriyemisinin tedavisi için uygun değildir(49). *P. aeruginosa* antimikrobiyal ilaç direncinin gelişmesi açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* gelişimi için risk faktörleri arasında bir veya daha fazla hafta boyunca karbapenem kullanımı, önceki yıl içinde *P. aeruginosa* enfeksiyonu veya kolonizasyon öyküsü ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) öyküsü yer alır(50).

Ayrıca *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Ralstonia* spp. KDE'ye neden olan diğer gram negatif bakterilerdir.

2.3.3.2.2. Fungal Etkenler

Fungal enfeksiyonlar özellikle kemoterapi, radyoterapi ve immunsupresif diğer ajanların kullanıldığı kanser hastalarında daha sık görülmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısının artması ve invazif cihazların kullanımının artması nedeniyle insidansı artmaktadır. Farklı prospektif çalışmalar kandidemi hastalarında kanser prevalansının %30 ile %50 arasında değiştiğini göstermiştir(51, 52).

Candida spp. kan dolaşımındaki mantar enfeksiyonlarında en sık izole edilen mantardır(51-55). İnsanlarda hastalığa neden olabilen 15 farklı *Candida* türü arasında en yaygın olarak izole edilenler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C.*

parapsilosis ve *C. krusei*'dir. Doğada, gastrointestinal sistem, kadın genital sistem ve deri normal florasında bulunurlar(56). *Candida* türlerine bağlı KDE görülme sıklığı farklı çalışmalarda %5 ila %9 arasında bildirilmiştir. Maligniteli hastalarda insidans çalışmaları arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Avrupa Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün son rapor ettiği insidans, solid tümörlü hastalarda %0,15 iken hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında %1,55'tir ve genel insidans %0,23'tür(54). Fungemi çoğunlukla solid tümörler arasında gastrointestinal kanserli hastalarda görülür; bunu genito-üriner ve baş-boyun kanserli hastalar takip eder. Bu eğilim bu bölgelerde *Candida* kolonizasyonu ile ilişkilidir. Onkolojik cerrahi hastalarında, özellikle üst gastrointestinal sistem cerrahisine başvuran hastalarda *Candida* enfeksiyonları riski yüksektir(57). Ayrıca intravasküler ve idrar kateterleri, hiperalimentasyon sıvıları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda kalma öyküsü, komorbiditeler ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar da kandidemi riskini artırmaktadır.

Değişik *Aspergillus* türleri de fungemi nedeni olabilmektedir. Özellikle *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* bu grup etkenler arasında en sık rastlananlardır. *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium* türleri (*F. moniliforme*, *F. solani*, *F. dimerum*, *F. oxysporum*) de fungemi oluşturmaktadır(58).

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, maligniteli hastalarda mortalite hala yüksektir (%35-%50). Solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalar arasında anlamlı farklar yoktur(51, 52).

2.3.3.3. Antimikrobiyal Direnç

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) gibi kuruluşlar antimikrobiyal direnci küresel bir tehdit olarak kabul etmiştir(59, 60). Antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımı, antibiyotik direncinin artmasında önemli bir etkindir(61, 62). Antibiyotik kullanımını yönetmede ve yenilemede başarısız olunursa, ilaca dirençli enfeksiyonlar nedeniyle 2050 yılına kadar yaklaşık 10 milyon ilave ölümün olacağı tahmin edilmektedir(63-65). Kanser hastalarında enfeksiyonlar yaygındır ve bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi etkili antibiyotiklere bağımlıdır. Kanser hastalarında antibiyotik başarısızlığı sepsis sıklığını, sepsise bağlı mortaliteyi ve sepsise bağlı bakım maliyetlerini artırır.

Antibiyotik direnci, mikroorganizmaların genellikle onları öldüren veya büyümelerini önleyen antibiyotiklere maruz kaldıklarında hayatta kalma yeteneği olarak tanımlanır(66). Antibiyotik direnci içsel veya çeşitli genetik mekanizmalar nedeniyle edinilmiş olabilir. Bazı mekanizmalar bazen 1 veya 2 sınıf antibiyotikte antibiyotik direncine yol açarken, bazen de ≥ 3 farklı antibiyotik sınıfına direnç geliştirerek çoklu ilaca dirençli (MDR) izolatlarla sonuçlanır(67, 68).

Kanserli hastalarda enfeksiyonlardan kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azaltmak için geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve uzun süreli kullanımı direncin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır(69-71). Ayrıca kanser hastaları, antibiyotiğe dirençli organizmaların ana kaynağı olan sağlık hizmeti kaynaklı enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar.

2015'ten bu yana kanser hastalarından *E. faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. patojenlerinin izole edildiği çeşitli çalışmalar **tablo 3**'te özetlenmiştir(72). Bunlar, farklı patojenlerde MDR prevalansını göstermekte ve kanserli hastalarda antibiyotik direncinin gelişmesinde daha önce antibiyotik maruziyetinin ve hastane kaynaklı enfeksiyonların ana risk faktörleri olduğunu vurgulamaktadır.

Tablo 3. Kanserli hastalarda antibiyotik direnci: Önemli noktalar

İNCELENEN NÜFUS	DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALAR	ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	YORUMLAR	REFERANS
Kanser hastalarında KDE atakları (Ocak 1995-Mayıs 2015)	<i>E. faecium</i>	Uzun süreli antibiyotik maruziyeti	21.695 pozitif kan kültüründen 403 <i>E. faecium</i> KDE'si 2005'ten 2015'e kadar gözlemlenen <i>E. faecium</i> enfeksiyonlarına bağlı KDE'lerde artış	Tedim 2017(70)
Hematolojik nötropenik hastalar (Temmuz 2009 - Temmuz 2012)	<i>E. faecium</i>	Önceki hastane yatışı Levofloksasin profilaksi	52 hastanın 32'sinde (%61,4) ampisiline dirençli <i>E. faecium</i> kolonizasyonu tespit edildi Kanserli hastaların bağırsağında bulunan ampisilin dirençli <i>E. faecium</i> 'un MDR klonları bakteriyemi gelişimini artırır	Sanchez-Diaz 2016(73)
Hematolojik maligniteli hastalarda KDE'ler (Ocak 2008 - Aralık 2012)	<i>E. faecium</i>	Profilaktik antibiyotikler Son 3 ayda vankomisin tedavisi	Toplam 15.095 kan kültürünün 58'i <i>E. faecium</i> KDE'si Vankomisine dirençli izolatlar daha yüksek mortalite ile ilişkilendirildi	Alatorr - Fernandez 2017(74)

Malign hematoloji ve onkoloji hastalarında KDE'ler (2008-2014)	<i>E. faecium</i>	Önceden antibiyotiğe maruziyeti	Çalışmaya <i>E. faecium</i> KDE'li 96 hasta dahil edildi	Xie 2020(69)
			Vankomisine dirençli izolatlarla 30 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu saptandı	
Hematolojik maligniteli hastalarda KDE'ler (Ocak 2012-Aralık 2014)	<i>P. aeruginosa</i>	Önceden hastane yatışı	<i>P. aeruginosa</i> KDE'li 64 hasta incelendi	Tofaş 2020(71)
		Florokinolon profilaksisi	İzolatların %37,5'i MDR'ydi	
			<i>P. Aeruginosa</i> , yüksek mortalite ile seyreden hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir patojendir	
Hematolojik maligniteli hastalarda ve hematopoietik hücre nakli alıcılarında KDE'ler (Ocak 2012-Mart 2018)	<i>P. aeruginosa</i>	Florokinolon profilaksisi	51 hastada 55 <i>P. aeruginosa</i> bakteriyemi atağı	Hakkı 2019(75)
			Florokinolon profilaksisi meropeneme karşı duyarlılıkla ilişkili değildi ancak anti-psödomonal beta-laktamlara veya aminoglikozidlere karşı duyarlılık yoktu	
Kanserli nötropenik hastalarda KDE'ler (Ocak 2006-Mayıs 2018)	<i>P. aeruginosa</i>	Piperasilin-tazobaktam ile önceki tedavi	12 ülkedeki 34 merkezde <i>P. aeruginosa</i> kaynaklı 1217 KDE epizodu	Gudiol 2020(76)
		Daha önce anti-psödomonal karbapenem kullanımı	MDR oranı çalışma dönemi boyunca önemli ölçüde arttı	
		Florokinolon profilaksisi		
Akciğer kanserli hastalarda solunum yolu enfeksiyonları (Eylül 2017 - Ekim 2018)	<i>K. pneumoniae</i>	Hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar	Solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte akciğer kanseri olan 47 hastanın 27'sinde <i>K. pneumoniae</i> tespit edildi	Ding 2020(77)
			Çalışmada <i>K. pneumoniae</i> izolatlarının %51,4'ü MDR idi ve akciğer kanseri hastalarında akciğer enfeksiyonuna neden olan baskın suştu	

KDE, hastane kaynaklı ve intraabdominal enfeksiyonları olan kanser hastaları (Şubat-Temmuz 2013)	<i>K. pneumoniae</i>	Sistemik steroid öyküsü	Toplamda 230 ardışık <i>K. pneumoniae</i> enfeksiyonu incelendi	Zhang 2016(78)
		Kombinasyon antimikrobiyal tedavisi	Hipervirulent <i>K. pneumoniae</i> izolatlarının %12,6'sı geniş spektrumlu β -laktamaz üretti	
Malign hematoloji ve onkoloji hastalarında KDE'ler (Ocak 2014 - Eylül 2018)	<i>K. pneumoniae</i>	KDE başlangıcından önceki 30 gün içinde karbapenem maruziyeti	Çalışmaya <i>K. pneumoniae</i> bakteriyemisi olan 89 hasta dahil edildi	Lu 2019(79)
			Karbapenem dirençli <i>K. pneumoniae</i> , karbapenem duyarlı <i>K. pneumoniae</i> 'den daha fazla mortaliteye neden oldu (%55,0'a karşı %15,9; $P = 0,001$)	
Kanser hastaları (2006 - Mart 2015)	<i>Metisiline dirençli S. aureus</i> (MRSA)	Hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar	<i>S. aureus</i> enfeksiyonu olduğu bildirilen 450 hastadanın %21,1'i MRSA idi	Bello-Chavolla 2018(80)
			Mortalite için koruyucu faktörler arasında kateterin çıkarılması ve pozitif kan kültürlerinden <48 saat sonra <i>S. aureus</i> için yeterli tedavinin başlatılması yer alıyordu	
Eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma (CTCL) hastaları (2012-2016)	<i>S. aureus</i>		50 olgunun 17'si (%34) MRSA'ya bağlıydı	Ege 2020(81)
			Eritrodermik CTCL'li hastalarda MRSA prevalansı yüksekti	
Kanser hastaları (Haziran 2014 - Mart 2016)	MRSA		Çalışmaya 120 İzolat (40 toplum kökenli ve 80 hastane kökenli MRSA) dahil edildi	Şehata 2019(82)
			Toplumdan edinilen MRSA'lı hastalarda, radyoterapi sonrasında MDR kazanma oranı arttı	

Kanser hastaları (Temmuz 2017 - Ocak 2018)	<i>A. baumannii</i>		520 kan örneğinden 48 <i>A. baumannii</i> izolatı elde edildi	Wasfi 2020(83)
			AB'de karbapenemazların karbapenem direncinin ana mekanizması olduğu belirlendi	
Kanserli hastalar - tek bir hastadan başlayan salgın (Mart 2011)	<i>A. baumannii</i>	Hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar	66 <i>A. baumannii</i> suşu (%62,3) enfeksiyon, 40'ı (%37,7) kolonizasyon olarak kabul edildi	Cornejo-Juarez 2020(84)
			MDR suşlarına sahip kolonize hastaların kurumlar arasında transferi tehdit oluşturdu	
Hematolojik malignitesi olan hastalar (Ocak 2014 - Haziran 2015)	<i>A. baumannii</i>	Önceki karbapenem maruziyeti	<i>A. baumannii</i> bakteriyemisi olan 40 hasta belirlendi ve bu, bakteriyemi vakalarının %2,9'unu (1358'in 40'ı) oluşturdu	Wang 2017(85)
		Önceki hastane yatışı	Karbapenem dirençli <i>A. baumannii</i> enfeksiyonu olan hastaların hastanede kalış süreleri anlamlı derecede daha uzundu	

Antibiyotik direnci, enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için antibiyotik kullanan kanser hastalarında zararlı etkilere yol açmaktadır. Bodro ve arkadaşları, kanserli hastalarda antibiyotiğe dirençli patojenlerin diğer bakteriyel patojenlerle göre bakteriyeminin kalıcılığını (%25'e karşı %9,7), metastatik enfeksiyonu (%8'e karşı %4) ve erken vaka ölüm oranlarını (%23'e karşı %11) artırdığını bildirmiştir(86). Antibiyotiğe dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, hematolojik maligniteli hastalara kıyasla solid tümörlü hastalarda daha az

incelenmesine rağmen son epidemiyolojik verilerde solid tümörlü hastalarda MDR patojenlerinin yüksek prevalansı vurgulamaktadır(7, 87, 88).

Sonuç olarak artan antimikrobiyal direnç özellikle immünsüpresif bir grup olan kanser hastalarında ciddi tehdit oluşturmaktadır. Antibiyotik direncinin önüne geçilmesi için enfeksiyonun önlenmesi, antibiyotik kullanımının en aza indirilmesi ve sürveyans çalışmalarının sürdürülmesi gibi stratejiler uygulanmalıdır. Antibiyotik yönetimi açısından sağlık çalışanları ve hastalar, antibiyotiklerin uygun kullanımı konusunda teşvik edilmelidir.

2.3.3.4. Klinik Bulgular

KDE genellikle ciddi bir durumdur ve bir dizi semptomla kendini gösterebilir. Ateş, titreme ve üşüme hissi, halsizlik ve yorgunluk, solunum zorluğu, nabızda hızlanma, baş ağrısı, bulantı ve kusma, deri değişiklikleri, bilinç değişiklikleri gibi semptomlar görülebilir. Bu belirtiler ve semptomlar kişiden kişiye değişebilir, enfeksiyonun türüne, yayılma şekline ve ciddiyetine bağlı olarak farklılık gösterebilir.

Enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormalliklerin olduğu klinik bir sendrom olan sepsis, KDE'nin ciddi bir komplikasyonudur. Artmış sepsis oranının nedenleri arasında ilerleyen yaş, immünsüpresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlar yer almaktadır(89-93). Toplumsal kılavuzlar, sepsis ile ilişkili mortaliteyi azaltmanın bir yolu olarak, sepsis geliştirebilecek enfekte hastaların erken tanımlanması gerektiğini savunmaktadır(94-98). En sık kullanılan iki skorlama sistemleri; hızlı

Sıralı (Sepsis ile ilişkili) Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı (*quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score - qSOFA*) ve Ulusal Erken Uyarı Puanıdır (*National Early Warning Score - NEWS*)(97). NEWS, altı fizyolojik parametreden (solunum sayısı, oksijen saturasyonu, sistolik kan basıncı, nabız sayısı, bilinç düzeyi, vücut sıcaklığı) türetilen toplu bir puanlama sistemidir ve çoğu doktor tarafından tercih edilir. Toplam puan, sepsis nedeniyle ölüm riskini temsil eder ve yanıtın aciliyetini gösterir (0 ila 4 puan - düşük risk, 5 ila 6 puan - orta risk, 7 veya daha fazla puan - yüksek risk). qSOFA puanı, Sıralı (Sepsis ile ilişkili) Organ Yetmezliği Değerlendirme puanının (SOFA) değiştirilmiş bir versiyonudur. Skorun ≥ 2 olması sepsis nedeniyle kötü sonuçlarla ilişkilidir. qSOFA puanının hesaplanması kolaydır, çünkü her biri hasta başında kolayca tanımlanabilen ve bir puan tahsis edilen yalnızca üç bileşenden oluşur: Solunum hızı $\geq 22/\text{dk}$, bilinç değişikliği, sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg. Sepsisli acil servis hastalarında çeşitli skorların retrospektif bir incelemesinde, NEWS en doğru öngörücü olarak saptanırken qSOFA'nın ise başlangıçta bir tanı aracı olarak değil, sepsisten ölüm riskini hesaplayan bir tahmin aracı olarak kullanılabileceğine vurgu yapılmıştır(98).

Klinisyenin enfeksiyonun varlığını tanımlamasına veya tanımlanmış bir organizmayı sepsis ile nedensel olarak ilişkilendirmesine yardımcı olacak açık bir kılavuz yoktur. Tanı koymanın temeli, enfeksiyonun belirti ve semptomlarının yanı sıra destekleyici radyolojik ve mikrobiyolojik verilere ve tedaviye yanıtta elde edilen klinik şüpheye dayanmaktadır.

2.3.3.4.1. Semptom ve Bulgular

KDE bulunan hastalar tipik olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz gibi sepsis semptomları ile başvurabilir. Şiddet kötüleştikçe şok belirtileri (örneğin, soğuk cilt ve siyanoz) ve organ fonksiyon bozukluğu (örneğin, oligüri, akut böbrek hasarı, zihinsel durumda değişiklik) gelişebilir. Bu semptom ve bulgular KDE için spesifik değildir ancak aşağıdakileri içerebilir:

- Enfeksiyöz bir kaynağa özgü semptom ve bulgular (örn. öksürük ve dispne pnömoniye düşündürebilir; cerrahi yaradaki ağrı ve pürülan eksuda altında yatan bir apseyi düşündürebilir)
- Arteriyel hipotansiyon (örn. sistolik kan basıncı [SKB] <90 mmHg, ortalama arteriyel basınç [OAB] <70 mmHg, SKB düşüşü >40 mmHg veya yaşa göre normalin iki standart sapmanın altında olması)
- Vücut sıcaklığı >38,3 veya <36°C
- Nabız > 90 atım/dk olması veya yaşa göre normal değerin ikiden fazla standart sapma üzerinde olması.
- Takipne, solunum hızı >20/dk
- Uç organ perfüzyonunun belirtileri:
 - Sepsisin erken evrelerinde sıcak, kızarmış cilt mevcut olabilir. Sepsis şoka ilerledikçe, kan akışının hayati organlara yeniden yönlendirilmesi nedeniyle cilt soğuyabilir. Azalmış kılcal dolum, siyanoz veya beneklenme şokun göstergesi olabilir

- Hipoperfüzyonun ek belirtileri arasında mental durum değişikliği, bilinç bulanıklığı veya huzursuzluk ve oligüri veya anüri yer alır
- İleus veya bağırsak seslerinin olmaması sıklıkla hipoperfüzyonun son aşamasının bir işaretidir

Bu bulgular önceden var olan hastalık veya ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Örnek olarak yaşlı hastalar, diyabet hastaları ve beta bloker kullanan hastalar, kan basıncı düştükçe uygun taşikardi göstermeyebilirler. Bunun tersine, genç hastalarda sıklıkla şiddetli ve uzun süreli bir taşikardi gelişir ve daha sonra sıklıkla aniden akut dekompanseasyon ortaya çıkana kadar hipotansiyon görülmez. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda sağlıklı hastalara göre daha yüksek kan basıncında göreceli hipotansiyon gelişebilir.

2.3.3.4.2. Laboratuvar

KDE tanısı kan kültürü sonuçlarına dayanmaktadır fakat kan kültürü sonuçları çıkana kadar KDE'yi tanıyıp hızlıca tedavi başlamak gerekmektedir. KDE tanısı için laboratuvar özellikleri de spesifik değildir ve sepsisin altta yatan nedenine bağlı anormalliklerle veya sepsisten kaynaklanan doku hipoperfüzyonu veya organ fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olabilir. Bu bulgular aşağıdakileri içerir:

- Lökositoz (beyaz kan hücresi [WBC] sayısı $>12.000 \text{ mikrol}^{-1}$) veya lökopeni (WBC sayısı $<4000 \text{ mikrol}^{-1}$)
- %10'dan fazla olgunlaşmamış form içeren normal WBC sayısı

- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoze >140 mg/dL veya 7,7 mmol/L)
- Plazma C-reaktif proteini (CRP) yüksekliğı
- Arteriyel hipoksemi (arteriyel oksijen basıncı [PaO₂]/solunan oksijen fraksiyonu [FiO₂] <300)
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az iki saat süreyle idrar çıkışının <0,5 mL/kg/saat olması)
- Kreatinin artışı >0,5 mg/dL veya 44,2 mikromol/L
- Pıhtılaşma anormallikleri (uluslararası normalleştirilmiş oran [INR] >1,5 veya aktive kısmi tromboplastin süresi [aPTT] >60 saniye)
- Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 mikroL⁻¹)
- Hiperbilirubinemi (plazma toplam bilirubini >4 mg/dL veya 70 mikromol/L)
- Sepsiste adrenal yetmezlik (örneğin hiponatremi, hiperkalemi) ve ötiroid hasta sendromu da bulunabilir
- Hiperlaktatemi (örneğin, >2 mmol/L), hipotansiyon varlığında veya yokluğunda organ hipoperfüzyonunun bir belirtisi olabilir ve ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir, çünkü yüksek laktat kötü prognoz ile ilişkilidir(97). Serum laktat düzeyinin ≥ 4 mmol/L olması septik şokla tutarlıdır ancak tanısal değildir. Arteriyel ve venöz laktat korelasyon gösterse de, arteriyel laktat ölçümleri daha doğrudur ve tercih edilir

- Yüksek serum prokalsitonin (PCT) düzeyleri bakteriyel enfeksiyon ve sepsis ile ilişkilidir(99-101). PCT, kanser hastalarında özellikle KDE ve sepsis gibi önemli enfeksiyonların tanısında sıkça kullanılmaktadır. Bu proteinin seri değerlendirmelerinin tanı aşamasında daha doğru olduğu ve antibakteriyel tedavinin yanıtını tahmin etmede yararlı olduğu gösterilmiştir(102)

Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce, farklı damarlardan en az iki set kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü seti mümkün olduğunca hem aerobik hem de anaerobik kan kültürü şişesinden oluşmalıdır. Günümüzde KDE patojenlerinin hızlı tanımlanması ve direnç paternlerinin belirlenmesi için spesifik moleküler teşhis testleri kullanılmaktadır. Bu teknolojiler, geleneksel, kültüre dayalı yöntemlere göre daha hızlı tanımlama ve duyarlılık bilgisi sağlayarak uygun ve hedefe yönelik antibiyotik tedavisinin zamanlamasını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Matrisle ilişkili lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ve Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) bu yöntemlerden bazılarıdır(103-106).

2.3.3.4.3. Radyoloji

KDE'nin spesifik bir bölgedeki enfeksiyon odağına yönelik çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Örneğin; pnömoni için göğüs radyografisi veya intraabdominal apse için bilgisayarlı tomografi kullanılabilir.

2.3.3.5. Tedavi

Bağıışıklık sistemi baskılanmış kanserli hastalar, özellikle derin n tropeni sırasında KDE gelişmesi halinde ciddi sepsis riski altındadır. Bu hastalarda enfeksiyon bölgesinin hızlı bir şekilde tanımlanması ve kültürler alındıktan sonra uygun intravenöz antibiyotik tedavisinin başlatılması gerekmektedir. Antimikrobiyallerin seçimi karmaşıktır ve her bireyin özelliklerine göre uyarlanmalıdır. Hastanın  yk s  ( rne in, yakın zamanda alınan antibiyotikler, önceki organizmalar), eşlik eden hastalıkları ( rne in, diyabet, organ yetmezlikleri), bağışıklık durumu ( rne in, HIV ile enfekte olmak, immünsüpresif tedavi almak), enfeksiyon tipi ( rne in toplum veya hastane kaynaklı), şüpheli enfeksiyon bölgesi, invaziv cihazların varlığı, gram boyama verileri, yerel prevalans ve direnç modelleri ampirik antimikrobiyal seçiminde dikkate alınmalıdır(107-110). KDE'den ş phelenildi inde çoğu hasta için, olası tüm patojenleri kapsayacak şekilde bir veya daha fazla antimikrobiyal ile ampirik geniş spektrumlu tedavi önerilmektedir. Tedavi, hastanın kliniğine göre hem gram pozitif hem de gram negatif bakterileri ve gerekirse mantarları da kapsamalıdır. Solid tümörlü hastalarda KDE için ampirik tedavi, bu hasta grubunda en yaygın izole edilen mikroorganizmalara ve lokal antibiyotik duyarlılıklarına yönelik olmalıdır.

Gram negatif bakteriyemiden klinik olarak ş phelenildi inde veya pozitif kan kültürü sonuçlarının rapor edilmesinden hemen sonra, en olası patojenlere karşı aktiviteye sahip intravenöz antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Tedavi seçiminde öncelikli olarak *P. aeruginosa*'nın veya diğer ilaca dirençli organizmaların kapsamı kapsamayaca ı ve kombinasyon antimikrobiyal tedavisinin kullanılıp

kullanılmayacağına karar verilmelidir. Hastaneden edinilmiş gram negatif bakteriyemisi olan hastalar için, yakın zamanda *P. aeruginosa* enfeksiyonu geçirmiş olma; toplum başlangıçlı gram negatif bakteriyemisi olan hastalar için, yakın zamanda hastane yatışı, hemodiyaliz, uzun süreli bir bakım kuruluşundan kabul, yakın zamanda intravenöz antibiyotik veya kemoterapi maruziyeti, bağışıklık sisteminin baskılanması gibi faktörler *P. aeruginosa* ile enfeksiyon riskini artırır ve ampirik tedavide anti-psödomonal ajan gerektirir(111, 112). Bu bağlamda GNB düşünülen ve sepsis bulunmayan solid tümörlü hastalarda anti-psödomonal sefalosporinler (seftazidim, sefepim), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (piperasilin tazobaktam) ve karbapenemler (meropenem, imipenem) monoterapi şeklinde kullanılabilir. Sepsis veya septik şoku olup ilaca dirençli *P. aeruginosa* için risk faktörleri olan veya en yaygın gram-negatif patojenler için seçilen ampirik gram negatif ajana karşı direnç seviyesinin %10 ila %20'yi aştığı hastanelerde bulunan hastalarda kombinasyon tedavileri kullanılmalıdır (yukarıda bahsedilen anti-psödomonal ajanlardan biri + amikasin veya gentamisin)(113, 114).

Hastanın daha önce GSBL veya karbapenemaz üreten Enterobakterler veya Acinetobacter gibi MDR organizmalar ile enfeksiyon öyküsü olması, MDR organizmaların yerel prevalansının yüksek olduğu bir salgın veya endemik ortamda hastane başlangıçlı bakteriyemi olması ve halihazırda gram negatif patojenler için antibiyotik tedavisi alan bir hastada sepsis veya septik şokla birlikte gelişen gram negatif bakteriyemi gelişmesi gibi durumlarda ampirik antimikrobiyaller MDR mikroorganizmaları kapsamalıdır. Karbapenemaz üreten patojenlerin ampirik olarak kapsanmasının düşünüldüğü vakalarda ise karbapenemlerle kombinasyon

halinde kolistin, başka bir ajanla kombinasyon halinde tigesiklin veya seftazidim-avibaktam gibi oldukça toksik veya yüksek maliyetli ilaçlar kullanılabilir.

Septik şoklu kanser hastalarında, özellikle MRSA için risk faktörleri de varsa (SVK, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu vs.) dirençli gram pozitif organizmalar için ek antibiyotik kapsamı (vankomisin, teikoplanin veya daptomisin) sıklıkla kültürler tamamlanıncaya kadar kullanılır(115).

Nihai kültür sonuçları ve antimikrobiyal duyarlılık verileri elde edildikten sonra tedavi, spesifik patojenin duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Kombinasyon tedavisi ampirik olarak kullanılmışsa, rejim genellikle organizmanın duyarlı olduğu en dar spektruma sahip tek bir ajana değiştirilmelidir (istisna olarak aminoglikozidlerin yetişkinlerde monoterapi olarak kullanılmamalıdır). Ancak bazı durumlarda direnç mekanizmaları nedeniyle (örneğin, GSBL üreten bakteriler, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* ve *Klebsiella aerogenes*) bakteri daha dar spektrumlu bir ajana duyarlı olsa bile, yönlendirilmiş tedavi için daha geniş spektrumlu aktif bir antibiyotik tercih edilmelidir(116).

Nötropenik olmayan kritik hastalarda ampirik antifungal tedavinin rutin uygulanması genellikle gerekli değildir. İnvaziv mantar enfeksiyonları, özellikle; parenteral beslenme, geçirilmiş abdominal cerrahi, uzun süreli antimikrobiyal tedavi veya hastaneye yatış (özellikle yoğun bakım ünitesinde [YBÜ]), kemoterapi, nakil, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, diyabet, intravasküler cihazlar veya *Candida* ile çok bölgesel kolonizasyon gibi risk faktörlerinin varlığında septik şoklu hastalarda kullanılabilir. Bununla birlikte, *Candida* veya *Aspergillus*'tan güçlü bir

şekilde şüpheleniliyorsa veya nötropeni mevcutsa, ekinokandin (Candida için) veya vorikonazol (Aspergillus için) ampirik tedavi için genellikle uygundur(117).

KDE’de tedavi süresi etken mikroorganizmaya göre ve diğer eşlik eden lokal enfeksiyonlara göre değişmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma olarak yürütülmüştür. Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Onay tarihi: 20.02.2023, onay numarası: 159)

3.2. Çalışma Popülasyonu

Ocak 2019 – Ocak 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde yatan 18 yaş ve üzeri, solid organ maligniteli tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yatışı süresince en az 1 aerob veya anaerob kan kültürü alınan hastalar belirlenmiş ve kan kültür pozitifliği saptananlar arasında KDE tanı kriterlerini karşılayan 126 hastanın verileri kaydedilmiştir.

Lenfoma, lösemi ve multiple myelom gibi hematolojik malignitesi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Prevalans hesaplanabilmesi ve *breakthrough* enfeksiyon, relaps, re-enfeksiyon gibi durumların belirlenebilmesi açısından birden fazla KDE epizodu bulunan hastaların ilk KDE epizodları kaydedilmiştir. Böylece hasta sayısı ile KDE epizodu sayısı eşitlenmiştir.

3.3. Çalışma Protokolü

Yukarıda tanımlanan dahil edilme kriterlerini karşılayıp KDE tanısı konulan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), komorbiditeleri, malignite tipleri, malignite evreleri, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) (**tablo 4**), son 30 gün içinde almış olduğu kemoterapi veya diğer immünsüpresif tedavi rejimleri, son 90 gün içinde uygulanan cerrahi ve invaziv işlemler, son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı, invaziv cihaz/yabancı cisim (SVK, üriner kateter, biliyer kateter) bulunup bulunmadığı, beslenme şekilleri (enteral, TPN), yatış süresince uygulanan antimikrobiyal tedavileri, çalışmaya kabul edilen KDE epizodunda üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları hastane bilgi sistemi üzerinden kayıt altına alınmıştır.

Tablo 4. CCI (Charlson Komorbidite İndeksi)

Komorbidite		Skor
Yaş	< 50	0
	50 - 59	1
	60 - 69	2
	70 - 79	3
	≥ 80	4
Miyokard infarktüsü		1
Konjestif kalp yetmezliği		1
Periferik vasküler hastalık		1
Serebrovasküler hastalık öyküsü		1
Demans		1
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı		1
Romatolojik hastalık		1
Peptik ülser hastalığı		1
Karaciğer hastalığı	Hafif	1
	Orta-şiddetli	3
Diyabetes mellitus	Komplike olmayan	1
	Uç organ hasarı	2
Hemipleji		2
Orta-şiddetli kronik böbrek hastalığı		2
Solid tümör	Lokalize	2
	Metastatik	6
Lösemi		2
Lenfoma		2
Akkiz İmmün yetmezlik sendromu (AIDS)		6

KDE'nin toplumdan mı yoksa hastaneden mi kazanıldığı belirlenmiştir. Ayrıca hastaların belirlenen ilk KDE epizodu ile bağlantılı (aynı yatış döneminde) diğer KDE epizodları da taranarak *breakthrough* enfeksiyon, relaps, re-enfeksiyon durumları değerlendirilmiştir.

KDE tanısı konulan hastaların klinik durumlarının belirlenebilmesi amacıyla, kan kültürü pozitifliği anındaki; vital bulguları (ateş, nabız, solunum sayısı, tansiyon, oksijen saturasyonu), vazopressör alma durumları ve laboratuvar parametreleri (CRP, PCT, laktat, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı) hasta takip dosyaları, hemşire gözlemleri ve hastane bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir. Bu bilgiler ve konsültasyon notları üzerinden hastalardaki sepsis (SIRS ve NEWS skorları ile değerlendirilmiştir) ve septik şok varlığı, yoğun bakım gereksinimi, mekanik ventilatör ihtiyacı değerlendirilmiştir.

Hastane içi mortalite gelişimi ve süresi de belirlenerek kaydedilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası 28.gün mortalite olarak belirlenmiştir.

3.4. Tanımlar

KDE, CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) verilerinden yararlanılarak aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmıştır(118);

- Hastadan alınan bir veya daha fazla kan kültüründe KDE etkeni olarak değerlendirilen mikroorganizmalarından (*S. aureus*, *Enterococcus* spp., gram negatif bakteriler, *Candida* spp.) en az bir tanesinin izole edilmesi

- Kontaminasyon ile ilişkili olabilecek mikroorganizmaların [difteroidler (*C. diphtheriae* dışındaki *corynebacterium* spp), *Bacillus* spp (*B. anthracis* hariç), koagülaz negatif stafilokok (*S. epidermidis* dahil), viridans grup streptokoklar, *Aerococcus* spp, *Micrococcus* spp] farklı zamanda alınan en az 2 kan kültüründe izole edilmesi ve KDE klinik bulgularından ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ üzeri ateş, üşüme titreme ya da hipotansiyon) en az bir tanesinin olması

KDE saptandığı anda en az 2 gündür santral kateteri bulunan hastalarda; eş zamanlı alınan periferik kan kültüründe ve kateter içi kan kültüründe aynı mikroorganizmanın saptanması **santral kateter ilişkili KDE** olarak kabul edilmiştir(118).

Vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyona sekonder olmayan KDE'ler **primer KDE** olarak tanımlanmıştır(118). Vücudun başka bir bölgesinde enfeksiyon odağı saptanamamış ve mikroorganizma üretilmemiş ise santral kateter ilişkili KDE'ler de primer KDE olarak kabul edilmiştir.

Sekonder KDE atfetme dönemi içinde alınan bir kan kültüründen, enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülen (klinik bulgular eşliğinde) bölgedeki enfeksiyon etkeni ile eşleşen en az bir mikroorganizma üretilmesi **sekonder KDE** olarak tanımlanmıştır(118). Sekonder KDE kaynakları CDC kriterlerine göre değerlendirilmiş ve deri/yumuşak doku, gastrointestinal, genitoüriner, endovasküler ve solunum-akciğerle ilişkili KDE olarak sınıflandırılmıştır(119).

48 saat ve üzeri hastanede yatmış hastalarda gerçekleşen KDE'ler **hastaneden edinilmiş KDE**, diğerleri ise **toplumdan edinilmiş KDE** olarak kabul edilmiştir(120).

Polimikrobiyal KDE, pozitif kan kültüründe iki veya daha fazla mikroorganizma izole edilmesidir.

KDE etkeni mikroorganizmanın etkin ve uygun dozda tedaviye rağmen 3-7 gün sonra alınan kan kültürlerinde üremeye devam etmesi **persistan KDE** olarak tanımlanmıştır(121).

KDE'de izole edilen mikroorganizmaya karşı uygun tedavi verilirken farklı ya da aynı bakterinin başka bir suşu ile yeni KDE gelişmesi **alevlenen (breakthrough) KDE** olarak tanımlanmıştır(122, 123).

Bir KDE epizodunun tedavi bitimini takiben iki hafta içinde aynı mikroorganizma ile tekrar KDE gelişmesi **nüks (relaps)** olarak tanımlanmıştır(124).

Bir KDE epizodu tedavisinin bitiminden 2 hafta sonra aynı mikroorganizma ile veya herhangi bir zamanda farklı bir suş ile KDE gelişmesi **re-enfeksiyon** olarak tanımlanmıştır(124).

Çalışmamızda, pozitif kan kültürünün alınma anında hastaların vital parametreleri belirlenerek sepsis için kullanılmakta olan NEWS (*National Early Warning Score*) ve SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) skorları ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bu skarlama sistemlerinde kullanılan parametreler **tablo 5** ve **tablo 6**'da gösterilmiştir. NEWS'e göre ≥ 7 puan almak, SIRS'e göre ≥ 2 kriter

karşılanması **sepsis** olarak kabul edilmiştir(125, 126). Mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlendiği analizlerde NEWS'e göre sepsis kullanılmıştır.

Tablo 5. NEWS

Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı	<8		9 -11	12 – 20		21-24	≥25
SaO2	≤91	92-93	94-95	≥96			
Destek O2		Evet		Hayır			
Vücut ısısı	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
Sistolik KB	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Kalp hızı	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç düzeyi				U			S, A, Y

O2: Oksijen, SaO2:Oksijen saturasyonu, KB: Kan basıncı, U: Uyanık, S: Sözlü uyanık, A: Ağrılı uyanık, Y: Yanıtsız

Tablo 6. SIRS tanı kriterleri

1. Vücut sıcaklığı >38°C veya <36°C
2. Kalp hızı >90/dk
3. Solunum sayısı >20 veya PaCO ₂ <32 mmHg
4. Lökosit sayısı >12.000 veya <4.000/mm ³ veya >10% immatür nötrofil

PaCO₂: Arteriyel kanda parsiyel karbondioksit basıncı

Pozitif kan kültürünün alınma anında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını ≥ 65 mmHg ve serum laktatını $>2,0$ mmol/L düzeyinde tutmak için vazopressör tedavisi başlanması **septik şok** olarak tanımlanmıştır(126).

Gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmalarda; üç veya daha fazla antibiyotik kategorisinden en az bir antibiyotiğe direnç, çoklu ilaç direnci (*multidrug-resistant*, **MDR**) olarak tanımlanmıştır. Bir türün bir antimikrobiyal kategoriye karşı içsel direnci varsa, bu kategori MDR tanımı için hariç tutulmuştur. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) her durumda MDR olarak kabul edilmiştir(127).

Polimiksin ve/veya tigesiklin dışındaki tüm antibiyotiklere direnç, yaygın ilaca dirençli (*extensively drug-resistant*, **XDR**) ve tüm antibiyotiklere direnç tüm ilaçlara dirençli (*pandrug-resistant*, **PDR**) olarak tanımlanmıştır(128).

Ampirik antimikrobiyal tedavi, kan kültürü sonuçları elde edilmeden önce uygulanan rejimler olarak tanımlanmıştır. Ampirik tedavi rejimi, KDE sırasında izole edilen organizma(lar)a in vitro duyarlı en az 1 antibiyotik/antifungal içeriyorsa **uygun ampirik antimikrobiyal tedavi** olarak kabul edilmiştir.

Ampirik tedavi rejimi KDE etkeni mikroorganizmaya karşı in vitro olarak aktif en az 1 antibiyotik/antifungal içermiyorsa, **uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi** kabul edilmiştir(6).

Uygun antimikrobiyal tedavi başlanmasına kadar geçen süre, pozitif kan kültürünün alınımından ilk yeterli antimikrobiyal doz uygulamasına kadar geçen süre olarak kabul edilmiş ve antimikrobiyal tedavinin uygulandığı saate en yakın gün (0.gün) dikkate alınarak günler olarak kaydedilmiştir.(129).

Hastane içi mortalite, hastanın KDE epizodunun bulunduğu yatış döneminde herhangi bir nedene bağlı ölüm olarak tanımlanırken; KDE saptandıktan sonraki ilk 28 gün içinde herhangi bir nedene bağlı ölüm **28.gün mortalite** olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda, doğrulanmış uzak organ metastazı bulunan veya TNM sınıflamasına göre evre IV olan tümörler **ileri evre**, bölgesel lenf nodu tutulumu olup metastaz bulunmayan tümörler **lokal ileri evre**, lenf nodu tutulumu ve

metastaz bulunmayıp lokalize tutulum yapan tümörler de **erken evre** olarak kabul edilmiştir(130).

3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 25.0 paket programı (IBM Corp.,Armonk, N.Y., USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Veri dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi, histogramlar ve Q-Q grafikleri ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ile çeyrekler (%25-75) arası aralık (IQR) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerden normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile normal dağılım gösterenler ise Student-t test ile karşılaştırılmıştır. Mortalite risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli analizlerde $P<0,2$ olan ve birbiriyle yüksek düzey korelasyon göstermeyen ($Rho<0,6$) değişkenler oluşturulan modellere dahil edildi. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde backward: LR metoduyla lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonu ve Hasta Özellikleri

Belirlenen 4 yıllık sürede toplam 1946 hastanın 833'ünden kan kültürü alınmış ve bunların 171'inde (%20,5) kan kültür pozitifliği saptanmıştır. Bu pozitifliklerin 45'i (%26,3) kontaminasyon olarak değerlendirilmiş, etken kabul edilmemiştir. KDE prevalansı %6,5 (n=126/1946) olarak bulunmuştur.

KDE tanısı konan 126 hastanın demografik özellikleri **tablo 7**'de sunulmuştur.

Tablo 7. KDE saptanan hastaların demografik özellikleri

Demografik veriler (n=126)	
Yaş, ortalama (IQR %25-75)	61 (51-69)
Kadın cinsiyet, n(%)	62 (49,2)
Komorbiteler, n(%)	
Diabetes mellitus	38 (30,2)
Hipertansiyon	41 (32,5)
Koroner arter hastalığı	18 (14,3)
Konjestif kalp yetmezliği	7 (5,6)
Kronik böbrek hasarı	13 (10,3)
Kronik karaciğer hastalığı	5 (4,0)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	5 (4,0)
Malignite tipi, n(%)	
Gastrointestinal-hepatobiliyer	61 (48,4)
Genitoüriner	22 (17,5)
Akciğer	15 (11,9)
Meme	11 (8,7)
Cilt-yumuşak doku	10 (7,9)
Baş-boyun	7 (5,6)
Malignite evresi, n(%)	
Erken evre	10 (7,9)
Lokal ileri evre	4 (3,2)
İleri evre	112 (88,9)
Metastaz, n(%)	
110 (87,3)	
IQR: çeyreklikler arası aralık	

Hastaların ortalama yaşı 61'dir. %49,2'si (n=62) kadındır. En sık eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon (n=41, %32,5) ve diabetes mellitus (n=38, %30,2) olarak saptanmıştır. En sık görülen solid tümör tipleri sırası ile gastrointestinal-hepatobiliyer sistem tümörleri (n=61, %48,4), genitoüriner sistem tümörleri (n=22, %17,5) ve akciğer tümörleridir (n=15, %11,9). 110 hastada (%87,3) metastaz mevcuttur.

KDE saptanan hastaların malignite ile ilişkili klinik özellikleri **tablo 8'**de sunulmuştur.

Tablo 8. KDE saptanan hastaların klinik özellikleri

Klinik özellikler	n (%)
Son 30 gün içinde kemoterapi	73 (57,9)
Son 30 gün içinde radyoterapi	15 (11,9)
CCI, ortalama (IQR %25-75)	8 (6-10)
Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı	99 (78,4)
Son 90 gün içinde hastane başvurusu	124 (98,4)
Son 90 gün içinde cerrahi	9 (7,1)
Son 90 gün içinde invaziv işlem	
Gastrointestinal	56 (44,4)
Genitoüriner *	10 (7,9)
Solunum sistemi	10 (7,9)
Vasküler	7 (5,6)
Son 90 gün içinde radyoablasyon	1 (0,8)
İnvaziv cihaz (yabancı cisim)	
Santral venöz kateter	63 (50,0)
Üriner kateter	69 (54,8)
Biliyer kateter (PTK, stent)	30 (23,8)
Beslenme şekli	
Enteral (Nazogastrik, PEG)	9 (7,2)
TPN	34 (27,0)
CCI: Charlson komorbidite indeksi PTK: Perkütan transhepatik kateter TPN: Total parenteral nütrisyon PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi * üretral sonda hariç tutulmuştur IQR: çeyreklikler arası aralık	

Hastaların CCI ortanca değeri 8 (6-10) olarak bulunmuştur. 73 (%57,9) hasta son 30 gün içerisinde kemoterapi almıştır. 99 (%78,4) hastada son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı saptanmıştır. 124 (%98,4) hastanın son 90 gün içerisinde hastane başvurusu olduğu görülmüştür. Hastaların %61,1'ine (n=77) son 90 gün içerisinde en az 1 cerrahi dışı invaziv işlem yapılmıştır. İnvaziv işlemler en sık gastrointestinal sistem (GİS) ilişkili (n=56, %44,4) bulunmuştur.

KDE anında hastaların %50'sinde (n=63) SVK, %54,8'inde (n=69) üriner kateter, %23,8'inde (n=30) biliyer kateter mevcuttur.

TPN alan 34 (%27,0) hasta varken, nazogastrik tüp veya PEG ile enteral beslenen 9 (%7,2) hasta vardır.

4.2. Enfeksiyon Tipi ve Kaynakları

Çalışmamızdaki KDE'lerin %59,5'i (n=75) hastaneden edinilmiştir.

Hastaların 89'unda (%70,6) primer KDE, 37'sinde (%29,4) sekonder KDE saptanmıştır. Primer KDE'lerin %37,1'i (n=33) santral kateter ilişkilidir. Sekonder KDE'lerin %45,9'unda (n=17/37) genitoüriner sistem enfeksiyonları, %32,4'ünde (n=12/37) hepatobiliyer sistem enfeksiyonları, %13,5'inde (n=5/37) pnömoni, %8,1'inde (n=3/37) yumuşak doku enfeksiyonları kaynak olarak saptanmıştır.

4.3. Mikrobiyolojik Özellikler

Çalışmada 126 KDE epizodunda izole edilen etkenler ve dağılımları **tablo 9**'da sunulmuştur.

Tablo 9. İzole edilen KDE etkenleri

Etkenler	n (%)
Gram pozitif bakteriler	49 (38,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (32,7)
<i>Enterococcus</i> spp	14 (28,6)
Koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i> (KNS)	13 (26,5)
<i>Streptococcus</i> spp	5 (10,2)
<i>Microbacterium</i>	1 (2)
MDR, gram pozitif bakteriler	10 (20,4)
XDR, gram pozitif bakteriler	-
Gram negatif bakteriler	61 (48,4)
<i>Escherichia coli</i>	30 (49,2)
<i>Klebsiella</i> spp	9 (14,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (9,8)
<i>Enterobacter</i> spp	5 (8,2)
<i>Acinetobacter</i> spp	4 (6,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (4,9)
<i>Ralstonia</i> spp	2 (3,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (3,3)
MDR, gram negatif bakteriler	28 (45,9)
XDR, gram negatif bakteriler	2 (3,3)
Polimikrobiyal	7 (5,6)
<i>Candida</i> spp	9 (7,1)
MDR: çoklu ilaç direnci XDR: yaygın ilaca dirençli	

KDE'lerin, %48,4'ü (n=61) gram negatif bakteriler, %38,9'u (n=49) gram pozitif bakteriler, %7,1'i (n=9) fungal etkenler (*Candida* spp) ile gelişmiştir. 7 hastada (%5,6) polimikrobiyal üreme görülmüştür. En sık etkenler sırasıyla; *E. Coli* (n=30, %23,8), *S. aureus* (n=16, %12,7), *Enterococcus* spp (n=14, %11,1) ve KNS (n=13, %10,3) olarak saptanmıştır.

Polimikrobiyal üremelerin haricindeki gram negatif bakterilerin %45,9'u (n=28/61), gram pozitif bakterilerin de %20,4'ü (n=10/49) MDR olarak saptanırken; polimikrobiyal üremelerin de dahil olduğu, kandidemilerin hariç tutulduğu 117 KDE epizodunun %34,1'inde (n=40) MDR bakteri saptanmıştır. İzole edilen 16 *S. aureus* suşunun 2'sinde (%12,5) ve 13 KNS'nin 11'inde (%84,6) metisilin direnci pozitif bulunmuştur. Tüm etkenlerin yalnızca 2'sinde (%1,6) XDR bakteri saptanmış olup bunlar *Klebsiella* ve *Acinetobacter* suşlarında görülmüştür.

Gram negatif bakterilerin %49,2'sinde (n=30/61) kinolon direnci, %41'inde (n=25/61) 3. kuşak sefalosporin direnci, %34,4'ünde (n=21/61) piperasilin tazobaktam direnci, %19,7'sinde (n=12/61) karbapenem direnci saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerin hiçbirinde vankomisin direnci görülmemiştir.

4.4. Klinik Bulgular, Antimikrobiyal Tedavi ve Sonuçlar

Hastaların kan kültürü pozitifliği sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları **tablo 10**'da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastaların kan kültürü pozitifliği sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları

Vital bulgular, n (%)	
Ateş	56 (44,4)
Taşikardi	105 (83,3)
Takipne	97 (77,0)
Hipotansiyon	29 (23)
SIRS, n(%)	112 (88,9)
NEWS, ortalanca (IQR %25-75)	8 (4,7-11)
Sepsis 1 (SIRS'a göre), n (%)	112 (88,9)
Sepsis 2 (NEWS'e göre), n (%)	76 (60,3)
Septik şok, n(%)	29 (23)
YBÜ ihtiyacı, n(%)	35 (27,8)
İnvaziv mekanik ventilatör, n (%)	10 (7,9)
Laboratuvar, ortalanca (IQR %25-75)	
Lökosit sayısı	8770 (3625-14165)
Nötrofil sayısı	7000 (2660-12050)
Trombosit sayısı	140500 (61500-239250)
Laktat	2,9 (1,7-4,2)
PCT, ng/mL	1,95 (0,55-11,4)
CRP, mg/L	156 (99-298)
IQR: çeyreklikler arası aralık NEWS: National Early Warning Score SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome YBÜ: Yoğun bakım ünitesi	
CRP: C-reaktif protein PCT: Prokalsitonin	

Hastaların pozitif kan kültürü alınma anındaki sepsis durumları SIRS ve NEWS skorlama sistemlerine göre ayrı ayrı hesaplanmıştır. SIRS'a göre 112 (%88,9) hastada, NEWS'e göre de 76 (%60,3) hastada sepsis olduğu bulunmuştur. %44,4 (n=56) hastada KDE anında ateş olduğu saptanmıştır.

Hastaların pozitif kan kültürü alınma anında %23'ünde (n=29) septik şok, %27,8'inde (n=35) yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptanmıştır.

Hastaların KDE günündeki CRP ortalanca değeri 156 mg/L (99-298), PCT ortalanca değeri 1,95 ng/mL (0,55-11,4), laktat ortalanca değeri de 2,9 (1,7-4,2) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların kan kültürü pozitifliği sırasındaki antimikrobiyal tedavileri ve tedavi sonrası sonlanımlar **tablo 11**'de sunulmuştur.

Tablo 11. Hastaların kan kültürü pozitifliği sırasındaki antimikrobiyal tedavileri ve tedavi sonrası sonlanımlar

Antimikrobiyal tedavi	
Uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi, n(%)	26 (20,6)
Uygun antimikrobiyal başlanmasına kadar geçen süre, medyan (IQR %25-75)	0 (0-1)
Sonlanımlar, n (%)	
Hastane içi mortalite	64 (50,8)
14. gün mortalite	40 (31,8)
28. gün mortalite	52 (41,3)
Mortalite gelişme süresi, medyan (IQR %25-75)	10 (4-24)
Persistan KDE	10 (7,8)
Tedavi altında <i>breakthrough</i> enfeksiyon	20 (15,9)
Relaps	3 (2,4)
Re-enfeksiyon	17 (13,5)
Hastane yatış süresi, ortalanca (IQR %25-75)	20 (12-34)
IQR: çeyreklikler arası aralık	

Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın 125'ine (%99,2) pozitif kan kültürü çıkana kadar ampirik antibiyoterapi başlanmıştır. Hastaların %46'sına (n=58) tek bir antimikrobiyal başlanırken %53,2'sine (n=67) birden fazla (kombine) antimikrobiyal başlandığı görülmüştür.

Pozitif kan kültür sonucu çıkana kadar %20,6 (n=26/126) hastaya uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi başlandığı saptanmıştır.

Hastaların %31,7'sinde (n=40) 14. günde, %41,3'ünde (n=52) 28. günde mortalite gelişirken, %50,8'inde (n=64) hastane içi mortalite gelişmiştir. Mortalite gelişme ortanca süresi 10 gün (IQR %25-75, 4-24,7 gün) olarak saptanmıştır.

Mortalite oranı; gram pozitif bakteriyemisi olanlarda %32,7 (n=16/49), gram negatif bakteriyemisi olanlarda %42,6 (n=26/61), polimikrobiyal üremelerde %57,1 (n=4/7), kandidemilerde %66,7 [(n=6/9), p<0,049] olarak bulunmuştur.

28.günde mortalite gelişen ve gelişmeyen grup mortalite gelişimine etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla karşılaştırılmıştır (**tablo 12**). Lojistik regresyon modeli kullanan çok değişkenli analize göre CCI (OR, 1,40; %95 GA, 1,13-1,73), son 90 günde antibiyotik kullanımı (OR, 3,34; %95 GA, 1,11-10,0), sepsis (OR, 4,06; %95 GA, 1,55-10,6), uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi (OR, 10,7; %95 GA, 3,03-37,9) ve hastane kaynaklı enfeksiyon (OR, 2,75; %95 GA, 1,10 -6,89) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

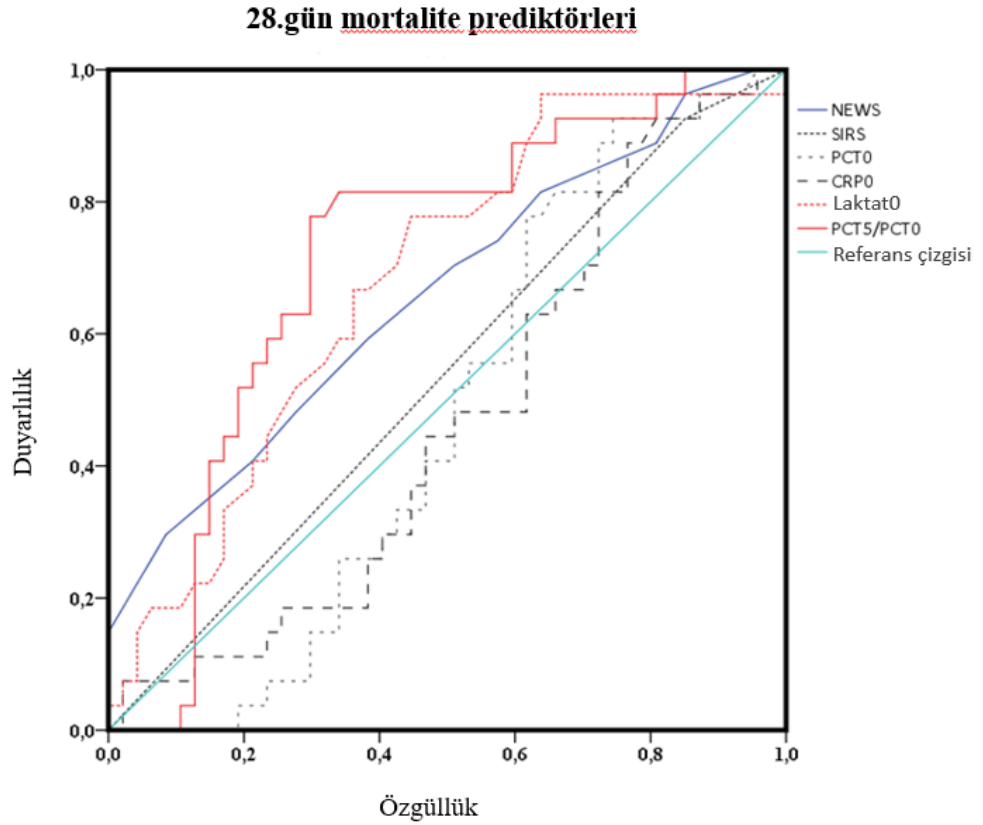
Tablo 12. Tek değişkenli ve çok değişkenli analize göre mortalite gelişimine etki eden risk faktörleri

Risk faktörleri	Mortalite gelişen, n=52	Mortalite gelişmeyen, n=74	P değeri	Unadjusted OR	Adjusted OR
Yaş, ortanca (IQR %25-75)	64 (53-72)	59 (51-68)	0,075	1,02 (0,99-1,05)	N/A
Kadın cinsiyet, n (%)	26 (50)	36 (48,6)	0,88	1,05 (0,51-2,14)	
Komorbiditeler					
Diabetes Mellitus	15 (28,8)	23 (31,1)	0,788	0,89 (0,41-1,95)	
Hipertansiyon	14 (26,9)	27 (36,5)	0,259	0,64 (0,29-1,39)	
Koroner arter hastalığı	8 (14,5)	10 (13,5)	0,768	1,16 (0,42-3,18)	
Konjestif kalp yetmezliği	3 (5,8)	4 (5,9)	0,930	1,07 (0,23-5,00)	
Kronik böbrek hastalığı	8 (15,4)	5 (6,8)	0,117	2,50 (0,77-8,16)	
Kronik karaciğer hastalığı	3 (5,8)	2 (2,7)	0,390	2,20 (0,35-13,6)	
KOAH	2 (3,8)	3 (4,1)	0,953	1,05 (0,17-6,55)	
CCI, ortanca (IQR)	9 (7-10)	7,5 (6-9)	0,002	1,26 (1,06-1,51)	1,40 (1,13-1,73)
Malignite evresi, n (%) *			0,079	1,81 (0,44-7,38)	
Erken	3 (5,8)	7 (9,5)			
Lokal ileri	-	4 (5,4)			
İleri	49 (94,2)	63 (85,1)			
Metastaz, n (%)	49 (94,2)	61 (82,4)	0,041	3,48 (0,93-12,9)	
Son 30 günde kemoterapi, n (%)	29 (55,8)	44 (59,5)	0,680	0,86 (0,41-1,76)	
Son 30 günde radyoterapi, n (%)	4 (7,7)	11 (14,9)	0,210	0,47 (0,14-1,59)	
Son 90 günde hastane başvurusu, n (%)	51 (98,1)	73 (98,6)	0,802	0,69 (0,04-11,4)	
Son 90 günde antibiyotik kullanımı, n (%)	46 (88,5)	53 (71,6)	0,023	3,03 (1,12-8,17)	3,34 (1,11-10,0)
Son 90 gün içerisinde Cerrahi işlem, n (%)	2 (3,8)	7 (9,5)	0,212	0,38 (0,07-1,92)	
İnvaziv alet/kateter, n (%)					
SVK	26 (50)	37 (50)	1,000	1,00 (0,49-2,03)	
Üriner kateter	38 (73,1)	31 (41,9)	0,001	3,76 (1,74-8,10)	
Biliyer kateter	15 (28,8)	15 (20,3)	0,266	1,59 (0,69-3,64)	
TPN, n (%)	18 (34,6)	16 (21,6)		1,91 (0,86-4,25)	
Vital bulgular, n (%)					
Ateş	15 (28,8)	41 (55,8)	0,003	0,32 (1,15-0,69)	
Takipne	45 (86,5)	52 (70,3)	0,033	2,72 (1,06-6,95)	
Hipotansiyon	22 (42,3)	7 (9,5)	<0,001	7,01 (2,70-18,2)	
Taşikardi	45 (86,5)	60 (81,1)	0,418	1,50 (0,55-4,02)	
OAB, ortanca (IQR %25-75)	70,5 (58,5-79,5)	83,0 (73,0-93,0)	<0,001	0,94 (0,91-0,96)	
SIRS	1 (1-1)	1 (1-1)	0,111	2,85 (0,75-10,1)	

NEWS	9,5 (7-12)	6 (3-9)	<0,001	1,26 (1,13-1,41)	
Sepsis	40 (76,9)	36 (48,6)	0,001	3,51 (1,59-7,75)	4,06 (1,55-10,6)
Septik şok	22 (42,3)	7 (9,5)	<0,001	7,01 (2,70-18,2)	
Laboratuvar sonuçları, ortalanca (IQR %25-75)					
Lökosit sayısı	9900 (4150-16925)	6950 (2877-12450)	0,082	1,00 (1,00-1,00)	
Nötrofil sayısı	8485 (3425-15655)	5130 (2095-110355)	0,033	1,00 (1,00-1,00)	
Trombosit sayısı	104500 (52500-212000)	162500 (66250-245500)	0,180	1,00 (1,00-1,00)	
PCT, ng/mL	2,98 (1,08-11)	1,32 (0,41-14,5)	0,140	1,00 (0,99-1,01)	
CRP, mg/L	184 (125-294)	154 (80-298)	0,333	1,00 (0,99-1,00)	
Laktat	3,4 (2,4-5,7)	2,2 (1,2-3,1)	<0,001	1,49 (1,16-1,92)	
Enfeksiyon tipi, n (%)			0,009	2,71 (1,26-5,80)	2,75 (1,10-6,89)
Toplumdan edinilmiş enfeksiyon	14 (26,9)	37 (50)			
Hastaneden edinilmiş enfeksiyon	38 (73,1)	37 (50)			
Enfeksiyon kaynağı, n (%)			0,492	1,31 (0,60-2,84)	
Primer KDE	35 (67,3)	54 (73,0)			
Sekonder KDE	17 (32,7)	20 (27,0)			
Enfeksiyon etkeni, n (%) **			0,049	1,53 (0,70-3,35)	
Gram pozitif	16 (30,8)	33 (44,6)			
Gram negatif	26 (50,8)	35 (47,3)			
Polimikrobiyal	6 (11,5)	3 (4,1)			
Candida spp	4 (7,7)	3 (4,1)			
MDR, n(%)	14 (26,9)	26 (35,1)	0,330	0,68 (0,31-1,47)	
Uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi, n(%)	19 (36,5)	6 (8,1)	<0,001	6,52 (2,38-17,8)	10,7 (3,03-37,9)
Persistan KDE, n (%)	3 (5,8)	7 (9,5)	0,443	0,58 (0,14-2,38)	
YBÜ desteği, n (%)	28 (53,8)	7 (9,5)	<0,001	11,1 (4,31-28,8)	
İMV, n (%)	10 (19,2)	-	N/A	hepsi ölmüş	
1. Üriner kateter KDE olan hastalarda mortalite ile klinik ilişkisinin olmayacağı düşünüldüğünden modele dahil edilmemiştir. 2. Yaş ve KBH, CCI tarafından kapsandığı için modele dahil edilmemiştir. 3. Malignite evresi metastaz ile yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle modele dahil edilmemiştir. 4. Ateş, takipne, hipotansiyon ve SIRS; NEWS skorunda kapsanması nedeniyle modele dahil edilmemiştir. 5. Sepsis tanımlanmasında NEWS skoru kullanıldığı için sepsis ile birlikte aynı modele dahil edilmemiştir. 6. Septik şok ve YBÜ grupları sepsis grubu tarafından kapsanmaları nedeniyle modele dahil edilmemiştir. 7. Enfeksiyon etkenleri alt gruplarda n<10 olan değişkenler nedeni ile modele dahil edilmemiştir. Hosmer and Lemeshow test: 0.289, Rsquare: 0.489					
IQR: çeyreklikler arası aralık OR: Odds ratio CCI: Charlson komorbidite indeksi TPN: Total parenteral nütrisyon SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome PCT: Prokalsitonin MDR: Multidrug-resistant İMV: İnvasiv mekanik ventilatör * erken'e göre ileri evre ** gram pozitiflere karşı gram negatifler					
N/A: Uygulanabilir değil KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı SVK: Santral venöz kateter OAB: Ortalama arteriyel basınç NEWS: National Early Warning Score CRP: C-reaktif protein YBÜ: Yoğun bakım ünitesi					

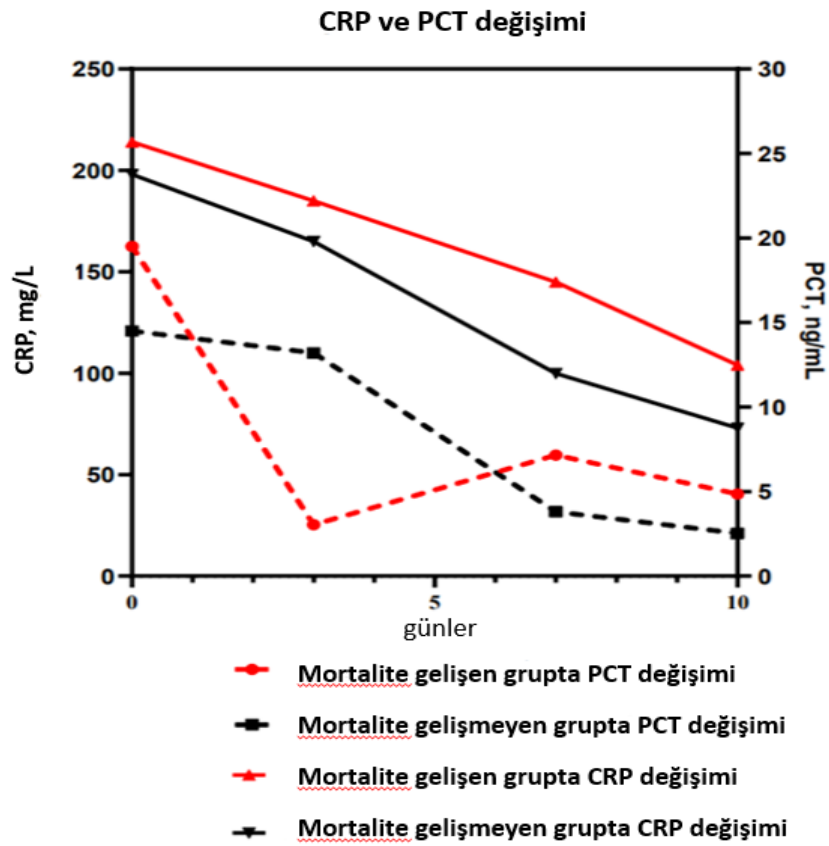
Kan kültürünün pozitiflik günündeki PCT, CRP değerleri; bu değerlerdeki değişimler ve skor sistemlerinin 28.gün mortalite gelişimini predikte etme güçleri değerlendirilmiş ve **şekil 2**'de sunulmuştur. Buna göre PCT5/PCT0 (5.gün/0.gün PCT) oranı en yüksek mortalite prediktörü olarak bulunmuştur (EAA 0.71, %95 GA: 0.59-0.83).

Şekil 2. Pozitif kan kültürü günündeki SIRS, NEWS, CRP, PCT, laktat değerlerinin ve PCT5/PCT0 (5.gün/0.gün PCT) oranının 28.gün mortalite gelişimini predikte etme güçleri



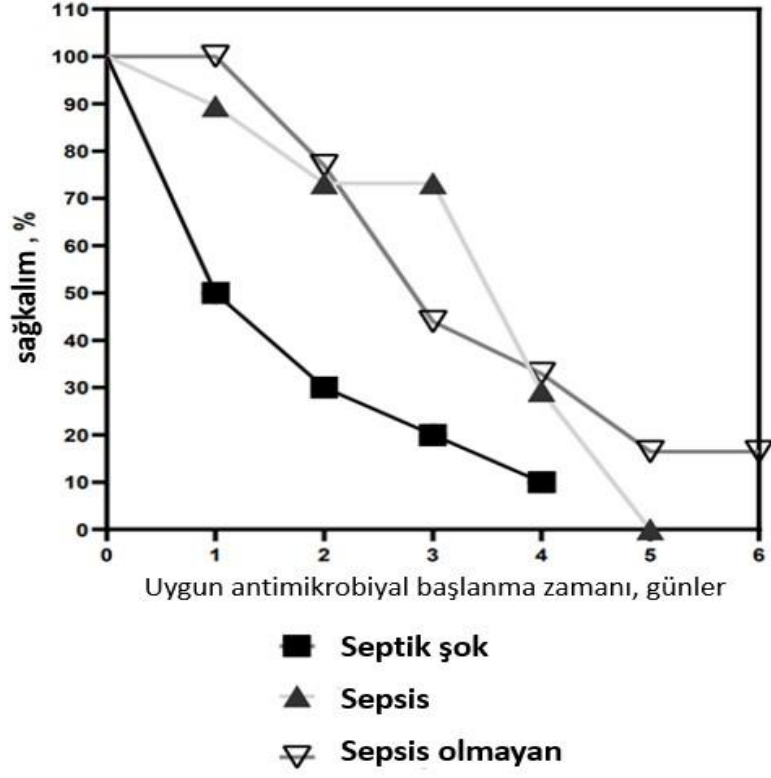
Mortalite gelişen ve gelişmeyen grupta PCT ve CRP değerlerinin 10 gün içindeki değişimleri değerlendirilmiş ve **şekil 3**'de sunulmuştur.

Şekil 3. Mortalite gelişen ve gelişmeyen grupta PCT ve CRP değerlerinin 10 gün içindeki değişimleri



Uygun antimikrobiyal tedavi başlatılmasına kadar geçen sürenin hasta sağkalımına etkisi değerlendirilmiştir. Uygun antimikrobiyal başlanmasında her 24 saatlik gecikmenin mortalite gelişme riskini 1.44 kat (%95 GA: 1.09-1.91) artırdığı saptanmıştır (**şekil 4**).

Şekil 4. Uygun antimikrobiyal tedavi başlatılmasına kadar geçen sürenin; sepsiste, septik şokta ve sepsiste olmayan hastalarda sağkalıma etkisi



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda solid tümörlü hastalarda KDE prevalansı %6,5 olarak bulunmuştur. KDE sırası ile en sık gastrointestinal-hepatobiliyer, genitoüriner sistem ve akciğer tümörlerinde meydana gelmiştir. KDE'lerin yarısından fazlası (%59,5) hastaneden edinilmiştir. Primer KDE (%70,6), sekonder KDE'ye (%29,4) göre daha yüksek oranda görülmüş ve KDE gelişimi açısından en yüksek riskin SVK kullanımı olduğu saptanmıştır. Tüm epizotlar değerlendirildiğinde en sık gram negatif bakteriler izole edilmiş olup (%48,4) bunların %45,9'unda MDR direnç profili olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir tanesi hariç hepsine ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmış ve bunların %20,6'sının uygunsuz olduğu tespit edilmiştir. Tüm nedenlere bağlı 28. gün mortalite oranı %41,3 tür. CCI, son 90 günde antibiyotik kullanımı, sepsis, uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi ve hastaneden edinilmiş KDE olması mortalite gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında kanser hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonlarını ele alan birçok çalışma olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların çoğunda hematolojik maligniteli ve solid organ maligniteli hastalar ayırım yapılmadan daha heterojen bir grup olan kanserli hastalar başlığı altında analiz edilmiştir(131). Sadece solid tümörlü hastalardaki KDE'yi araştıran az sayıdaki çalışmada da prevalans verileri sınırlıdır. Calvo-Lon ve arkadaşlarının Meksika'da yapmış olduğu çalışmada hastanede yatan tüm solid tümörlü hastalar dahil edilmiş ve KDE prevalansı %14 olarak bildirilmiştir(132). Yine Meksika'da, Islas-Munoz ve arkadaşlarının yaptığı, hematolojik maligniteli hastaları da içeren başka bir çalışmada kanser hastalarında

KDE prevalansı %11,7 olarak saptanmıştır(7). Bizim çalışmamızda ise solid tümörlü hastalardaki KDE prevalansı %6,5 olarak bulunmuş ve bu oranın diğer çalışmalarda bulunanlardan daha düşük olduğu görülmüştür. Prevalansın düşük olmasının, çalışmamızda homojen bir hasta popülasyonunun değerlendirilmeye alınıp, YBÜ’de yatan solid tümörlü hastaların ve hematolojik maligniteli hastaların dışlanmış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, prevalans hesaplanırken bazı çalışmalarda KDE’ler sadece kan kültürü alınmış olan hasta sayısına oranlanırken bazı çalışmalarda kan kültürü alınan veya alınmayan tüm hasta sayısına oranlanmıştır. Hesaplamadaki bu farklılıkların da KDE prevalansındaki farklı sonuçlara sebep olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızdaki KDE’li hastalarda en sık görülen tümör tüpleri sırasıyla gastrointestinal-hepatobiliyer sistem (%48,4), genitoüriner sistem (%17,5) ve akciğer tümörleridir (%11,9). 2013 ve sonrasında yapılan diğer benzer çalışmalarda da en sık gastrointestinal, hepatobiliyer ve akciğer tümörlü hastalarda KDE geliştiği bildirilmiştir(5, 129, 132, 133). Bu hastalarda muhtemelen, direk tümörün kendisinin enfeksiyona giriş kapısı oluşturması ve invaziv işlemlerin sıkça uygulanması nedeniyle KDE’ye yatkınlık artmaktadır. Bunlardan farklı olarak Anatoliotaki ve arkadaşlarının yapmış olduğu daha eski bir çalışmada KDE en çok meme tümörlü hastalarda görülmüştür(6).

Primer KDE’nin (%70,6), sekonder KDE’ye (%29,4) göre daha yüksek oranda saptandığı çalışmamızda hastaların %55,5’inde kaynak tespit edilmiştir. En sık KDE kaynağı santral kateter (%47,1) olarak saptanırken, bunu sırasıyla sekonder KDE kaynağı olan genitoüriner sistem enfeksiyonları (%24,2) ve

hepatobiliyer sistem enfeksiyonları (%17,1) izlemiştir. Gastrointestinal-hepatobiliyer ve genitoüriner sistem tümörlü hastaların baskın olduğu çalışmamızda en sık sekonder KDE kaynaklarının genitoüriner ve hepatobiliyer sistem enfeksiyonları olması şaşırtıcı bir sonuç olmamıştır.

Solid tümörlü hastalar ile yapılan çalışmalarda hastane kaynaklı KDE'nin %16,5 - %35 oranları arasında saptandığı görülmüştür(6, 129, 134). Bizim çalışmamızda ise KDE'lerin yarısından fazlası (%59,5) hastaneden edinilmiştir ve bu veriler bize hastanemizdeki nozokomiyal KDE oranının oldukça yüksek olduğunu düşündürmüştür.

1960'lar ve 1970'ler boyunca, kanser hastalarında KDE'nin en sık etkeni gram negatif bakteriler iken sonraki 20 yılda santral venöz katater kullanımı, ciddi mukozite neden olan kemoterapi rejimleri ve kinolon profilaksisi gibi nedenler kanser hastalarında enfeksiyon etkenlerini gram negatiflerden gram pozitiflere kaydırmıştır(131). Fakat, tüm kanser hastalarını ve sadece solid tümörlü hastaları içeren farklı derlemelerde son 20 yılda tekrar gram negatif bakterilerin baskın hale geldiği bildirilmiştir(2, 131, 135). Hematolojik maligniteli hastaların aksine, solid tümörlü hastalarda kemoterapi sonrası antimikrobiyal profilaksi verilmemektedir. Ayrıca solid tümörlü hastaların çoğunda enfeksiyon riski yaratan tümör yerleşim bölgesi bulunması, geçirilmiş cerrahiler, cerrahi dışı invaziv işlemlerin sıkça kullanılması gibi faktörler gram negatif bakteriler ile gelişen sekonder KDE riskini artırmaktadır. Literatürde, sadece solid tümörlü hastaların analizinin yapıldığı çalışmalarda, gram negatif bakterilerin %47 - %78 oranları arasında KDE etkeni olduğu; *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* 'nın da en

sık izole edilen gram negatif bakteriler olduğu görülmüştür(6, 29, 129, 132-134). Bizim çalışmamızda KDE'lerin, %48,4'ü gram negatif bakteriler, %38,9'u gram pozitif bakteriler, %7,1'i fungal etkenler (*Candida* spp) ile gelişmiştir. %5,6 oranında polimikrobiyal üreme saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak gram negatif bakteriler en çok izole edilen etkenler olmuştur. Fakat, diğer çalışmalarda tüm etkenler arasında en sık izole edilenler genellikle *E. Coli*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* türleri iken; çalışmamızda en sık etkenler sırasıyla; *E. Coli* (%23,8), *S. aureus* (%12,7), *Enterococcus* spp (%11,1) ve KNS (%10,3) olarak saptanmıştır(129, 132-134). Her ne kadar gram negatif bakteri hakimiyeti bulunsa da bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak gram pozitif etkenlerin *Klebsiella* ve *Pseudomonas* türlerine baskın olduğu görülmüştür.

Son yıllarda artan antimikrobiyal direnç oranlarının küresel tehdit oluşturduğu DSÖ tarafından bildirilmiştir(136). Özellikle antibiyotik kullanımının fazlaca olduğu kanser hastalarında, bu antibiyotik maruziyetinin MDR gram negatif bakteriyemi riskini artırdığı bilinmektedir(123, 137). 2008-2013 yılları arasında Türkiye'de, tüm kanser hastalarının dahil edildiği bir çalışmada gram negatif izolatların %40'ı, gram pozitif izolatların da %16,1'i MDR olarak saptanmıştır(138). 2014-2016 yılları arasında Arjantin'de yapılan başka bir çalışmada ise kanser hastalarında (hematolojik maligniteler dahil) gelişen gram negatif bakteriyemilerin %42,6'sı MDR mikroorganizmalar ile gelişmiştir(123). Hematolojik maligniteler dahil edilmeden sadece solid tümörlü hastaların analiz edildiği çalışmalarda, gram negatif bakteriyemilerde MDR izolatlarının %3,6 - %20,7 oranları arasında saptandığı görülmüştür(123, 129, 133, 134).

Bizim çalışmamızda ise polimikrobiyal epizodların haricinde izole edilen gram negatif bakterilerin %45,9'u MDR olarak saptanmıştır. MDR gram negatif bakteri oranımızın yüksek saptanmasında, hastaların büyük bir bölümünün (%78,4) son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanmış olması ve nozokomiyal enfeksiyon oranımızın yüksek çıkması etkili olmuş olabilir. Ayrıca, çalışmalarda kullanılan MDR tanımlarındaki farklılıklar ile de ilişkili olabilir. Antimikrobiyal direnç yüzdelerinin ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterdiği de unutulmamalıdır.

Gram pozitif bakterilerin %20,4'ü MDR iken izole edilen *S. aureus* suşlarının sadece %12,5'inde metisilin direnci pozitif (MRSA) saptanmıştır. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (ECDC) 2022 antimikrobiyal direnç surveyans verilerinde Avrupa Birliği ülkelerinde MRSA sıklığının azaldığı bildirilmiştir(139). EARS-Net (Avrupa Antimikrobiyal Direnç Surveyans Ağı) 2021 verilerine göre Avrupa Birliği ülkelerinde MRSA sıklığı %15,8, CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Surveyansı) 2021 verilerine göre de Türkiye'deki MRSA sıklığı %30,7 olarak bildirilmiştir(140). Farklı bölgelerde solid tümörlü hastalarda yapılan çalışmalarda MRSA sıklığı %18 - %86 arasında saptanmıştır(6, 129, 132). Çalışmamızdaki solid tümörlü hastalardaki MRSA sıklığı, diğer benzer çalışmalardan ve ülkenin tüm toplumu kapsayan MRSA sıklığından düşük bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir tanesi hariç hepsine ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmış ve bunların %20,6'sının uygunsuz olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda da uygunsuz antibiyoterapi başlanma oranının %12,8 - %29 arasında olduğu görülmüş ve MDR mikroorganizma oranımızın yüksek

olmasına rağmen uygunsuz ampirik antibiyoterapi başlama oranımız diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur(6, 129, 134).

Kanserli (%85'i solid tümörlü) ve kansersiz hastalarda KDE sonrası 90 günlük mortalitenin karşılaştırıldığı bir çalışmada kanserli hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(5). KDE saptanan tüm kanser hastaları arasında solid organ maligniteli hastalarda mortalite oranının hematolojik maligniteli hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür(131, 134). Literatürde, KDE'li solid tümörlü hastalarda 30.gün kaba mortalite oranının %23 - %38 arasında değiştiği; ileri evre malignitenin, kortikosteroid tedavisi almış olmanın, KDE anında septik şok bulunmasının ve uygunsuz ampirik antibiyoterapi verilmesinin mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (6, 7, 129, 132-134). Ayrıca tüm kanser hastalarını içeren çalışmalarda dirençli mikroorganizmalar (MDR) ile gelişen KDE'nin mortaliteyi artırdığı saptanmıştır(7, 137).

Çalışmamızda tüm nedenlere bağlı 28. günde mortalite oranı (%41,3) diğer bildirilenlerden daha yüksek saptanmıştır. CCI, son 90 günde antibiyotik kullanımı, sepsis, uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi ve hastane kaynaklı enfeksiyon mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Ayrıca uygun antimikrobiyal başlanmasında her 24 saatlik gecikmenin de mortalite gelişme riskini 1,44 kat artırdığı saptanmıştır. Polimikrobiyal KDE'lerde ve kandidemilerde mortalite oranının arttığı saptanmış fakat örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması nedeniyle anlamlı kabul edilmemiştir.

PCT, kanser hastalarında özellikle KDE ve sepsis gibi önemli enfeksiyonların tanısında sıkça kullanılmaktadır. Bu proteinin seri değerlendirmelerinin tanı aşamasında daha doğru olduğu ve antibakteriyel tedavinin yanıtını tahmin etmede yararlı olduğu gösterilmiştir(102). Çalışmamızda da 5. gün PCT/0. gün PCT oranının 28. gün mortaliteyi predikte etmede yararlı olabileceği bulunmuştur.

Sonuç olarak, KDE gelişen solid organ maligniteli hastalarda sepsisin hızlıca tanınması ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin en kısa sürede başlatılması, hayatta kalma oranı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. MDR mikroorganizma oranlarının giderek arttığı ve bölgesel değişiklikler gösterdiği dikkate alınarak bu hasta grubunda KDE'nin yönetimine yönelik lokal tanı ve tedavi algoritmaları geliştirilmelidir. Mortalite ile olası ilişkileri nedeniyle KDE gelişmeden önce gereksiz antibiyotik kullanımı azaltılmalı ve hastane enfeksiyonlarını önlemek için daha etkili enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. YBÜ’de yatmayan solid tümörlü hastalarda KDE prevalansı %6,5’tir.
2. KDE’li solid tümörlü hastalarda en sık görülen tümör tüpleri sırasıyla gastrointestinal-hepatobiliyer sistem, genitoüriner sistem ve akciğer tümörleridir. Bu hastalarda, gerek direk tümörün kendisinin enfeksiyona giriş kapısı oluşturması gerekse invaziv işlemlerin sıkça yapılması nedeniyle KDE’ye yatkınlık artmaktadır.
3. Solid tümörlü hastalarda gelişen KDE’nin en sık etkeni gram negatif bakterilerdir. Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilenler etkenler sırasıyla *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *P. aeruginosa*’dır. Tüm etken mikroorganizmalar arasındaki sıklık sıralaması ise; *E. Coli*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp ve KNS şeklindedir. Bu nedenle KDE’den şüphelenildiğinde özellikle septik şok bulunan hastalarda ampirik tedavide gram pozitif bakteriler göz ardı edilmemelidir.
4. Solid tümörlü hastalarda KDE sırasında sepsis ve septik şok görülme oranları yüksektir. Sepsis yönetiminin hızlı ve doğru yapılması hayati önem taşımaktadır. Uygun antimikrobiyal başlanmasında her 24 saatlik gecikme mortalite gelişme riskini 1,44 kat artırmaktadır.

5. PCT seri değerlendirmeleri, KDE’li kanser hastalarında tanı aşamasında ve antibakteriyel tedavinin yanıtını tahmin etmede fayda sağlamaktadır. özellikle 5. gün PCT/0. gün PCT oranı 28. gün mortaliteyi predikte etmede yararlı olabilir.
6. Bu hastalarda tüm nedenlere bağlı 28.gün mortalite oranı yüksektir. CCI, son 90 günde antibiyotik kullanımı, sepsis, uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi ve hastane kaynaklı enfeksiyon mortalite için bağımsız risk faktörleridir.
7. MDR mikroorganizmalarının artışı kırılgan bir grup olan kanser hastalarında büyük sorun teşkil etmektedir. Hastalardaki risk faktörleri ile birlikte MDR mikroorganizmalarının ve görülme oranlarının bilinerek KDE'nin yönetimine yönelik lokal tanı ve tedavi algoritmalarının hazırlanması sağkalım açısından kritik öneme sahiptir.
8. Mortalite ile olası ilişkileri nedeniyle KDE gelişmeden önce gereksiz antibiyotik kullanımı azaltılmalı ve hastane enfeksiyonlarını önlemek için daha etkili enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-22.
2. Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):69-83.
3. Schierholz JM, Beuth J, Rump A, König DP, Pulverer G. Novel strategies to prevent catheter-associated infections in oncology patients. *J Chemother*. 2001;13 Spec No 1(1):239-50.
4. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama*. 1994;271(20):1598-601.
5. Bos MM, Smeets LS, Dumay I, de Jonge E. Bloodstream infections in patients with or without cancer in a large community hospital. *Infection*. 2013;41(5):949-58.
6. Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolakou H, Mavroudis D, Georgoulas V, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection*. 2004;32(2):65-71.
7. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis*. 2018;71:59-64.
8. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. *Clin Infect Dis*. 1993;17 Suppl 2:S322-8.

9. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30 Suppl 1:S51-9.
10. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008;25(9):2097-116.
11. Lagerlund M, Hvidberg L, Hajdarevic S, Fischer Pedersen A, Runesdotter S, Vedsted P, et al. Awareness of risk factors for cancer: a comparative study of Sweden and Denmark. *BMC Public Health*. 2015;15:1156.
12. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e90.
13. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 ankara2022 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf].
14. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024.
15. Cancer Classification | SEER Training [Internet]. [cited 2021 Nov 19]. [Available from: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>].
16. What is a Solid Tumor? [Available from: <https://www.stjude.org/treatment/disease/solid-tumors/what-is-solid-tumor.html>].

17. ESMO Guidelines by topic [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic>.
18. Schlossberg D. Infections in patients with neoplastic disease. In: Amar Safdar DA, editor. Clinical Infectious Disease. 2nd ed: 2015. p. 558-62.
19. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: Causes of death in cancer patients. Cancer. 1974;33(2):568-73.
20. Mayo JW, Wenzel RP. Rates of hospital-acquired bloodstream infections in patients with specific malignancy. Cancer. 1982;50(1):187-90.
21. Chizuka A, Suda M, Shibata T, Kusumi E, Hori A, Hamaki T, et al. Difference between hematological malignancy and solid tumor research articles published in four major medical journals. Leukemia. 2006;20(10):1655-7.
22. Avritscher EB, Cooksley CD, Rolston KV, Swint JM, Delclos GL, Franzini L, et al. Serious postoperative infections following resection of common solid tumors: outcomes, costs, and impact of hospital surgical volume. Support Care Cancer. 2014;22(2):527-35.
23. Vento PS, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. the lancet oncology. 2003.
24. Tverdek FP, Rolston KV, Chemaly RF. Antimicrobial stewardship in patients with cancer. Pharmacotherapy. 2012;32(8):722-34.
25. Sünnetçioğlu M, Sünnetçioğlu A, Arvas G, Bayram Y. Kanserli Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalar. Van Tıp Dergisi. 22(4):252-5.

26. Çetin M KA, Tombuloğlu M, Kırmaz C, Büyükkeçeci F, Karaca M. Akut lösemilerde bakteriyel enfeksiyonlar ve tedavisi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 1994;24(1-2):54-8.
27. Çetin ES KS, Arıkan MS, Güneş H. Infectious Agents Isolated From Patients With Solid Organ Malignancies And Their Antibiotic Susceptibilities The Medical Journal of Kocatepe 2006;6:37-40.
28. Yapıcı O, Gunseren F, Yapıcı H, Merdin A, Yaylali Ü, Merdin FA. Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. Mol Clin Oncol. 2016;4(3):379-82.
29. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Yeom JS, Son JS, et al. Bloodstream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of Staphylococcus aureus bacteremia. Support Care Cancer. 2012;20(10):2371-8.
30. Sutton SH. Infections Associated with Solid Malignancies. In: Stosor V, Zembower TR, editors. Infectious Complications in Cancer Patients. Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 371-411.
31. Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. 2013;68(6):1431-8.
32. Alıcı Ö AE, Alıcı S. . Kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar. Türk Onkoloji Dergisi. 2008;23(3):153-62.

33. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1(1):Cd004386.
34. 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 Suppl 1:S25-31.
35. Gudiol C, Carratalà J. Antibiotic resistance in cancer patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(8):1003-16.
36. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):200-10.
37. Zembower TR. Epidemiology of Infections in Cancer Patients. In: Stosor V, Zembower TR, editors. *Infectious Complications in Cancer Patients*. Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 43-89.
38. Wilson JW. Bacterial Pathogens. In: Stosor V, Zembower TR, editors. *Infectious Complications in Cancer Patients*. Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 91-128.
39. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17.

40. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs*. 2001;24(3):180-205.
41. Winston DJ, Dudnick DV, Chapin M, Ho WG, Gale RP, Martin WJ. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med*. 1983;143(1):32-6.
42. Zinkernagel AS, Zinkernagel MS, Elzi MV, Genoni M, Gubler J, Zbinden R, et al. Significance of *Staphylococcus lugdunensis* Bacteremia: Report of 28 Cases and Review of the Literature. *Infection*. 2008;36(4):314-21.
43. Frank KL, Del Pozo JL, Patel R. From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):111-33.
44. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(1):46-65.
45. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1524-9.
46. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6):1201-7.
47. Cheong HS, Kang CI, Wi YM, Kim ES, Lee JS, Ko KS, et al. Clinical significance and predictors of community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Am J Med*. 2008;121(8):709-14.

48. Escande MC, Herbrecht R. Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. *Support Care Cancer*. 1998;6(3):273-80.
49. Bodey GP. *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients: have they gone away? *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14(4):403-7.
50. Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, Hackett B, Perego C, Gonzalez V, et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer*. 2005;104(1):205-12.
51. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):652-62.
52. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(4):323-31.
53. Oren I, Paul M. Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 6:1-4.
54. Cornely OA, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Uzun O, Kibbler C, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):324-31.

55. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1149-55.
56. Alves J, Palma P, Azevedo D, Rello J. Candidemia in the patient with malignancy. *Hospital Practice*. 2018;46(5):246-52.
57. Brotfain E, Sebbag G, Friger M, Kirshtein B, Borer A, Koyfman L, et al. Invasive Candida Infection after Upper Gastrointestinal Tract Surgery for Gastric Cancer. *Int J Surg Oncol*. 2017;2017:6058567.
58. Yalçın AN. Fungemiler. In: Ulusoy S AD, Uzun Ö editor. *Önemli ve sorunlu Fungal infeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. p. 111-28.
59. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2021. Accessed February 25, 2021. [Available from: [who.int/publications/i/item/9789241509763](https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763).
60. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 (2019 AR Threats Report). Accessed February 25, 2021. [Available from: [cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html).
61. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
62. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P t*. 2015;40(4):277-83.
63. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist*. 2014.

64. de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? PLoS Med. 2016;13(11):e1002184.
65. Hollis A, Ahmed Z. Preserving antibiotics, rationally. N Engl J Med. 2013;369(26):2474-6.
66. Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. J Orthop Res. 2018;36(1):22-32.
67. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance & Patient Safety Portal. Accessed May 28, 2021. [Available from: arpsp.cdc.gov/profile/antibiotic-resistance?tab=antibiotic-resistance.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Glossary of Terms Related to Antibiotic Resistance. Accessed May 28, 2021.
69. Xie O, Slavin MA, Teh BW, Bajel A, Douglas AP, Worth LJ. Epidemiology, treatment and outcomes of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococci in cancer patients in a vanB endemic setting. BMC Infect Dis. 2020;20(1):228.
70. Tedim AP, Ruíz-Garbajosa P, Rodríguez MC, Rodríguez-Baños M, Lanza VF, Derdoy L, et al. Long-term clonal dynamics of *Enterococcus faecium* strains causing bloodstream infections (1995-2015) in Spain. J Antimicrob Chemother. 2017;72(1):48-55.
71. Tofas P, Samarkos M, Piperaki ET, Kosmidis C, Triantafyllopoulou ID, Kotsopoulou M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with

hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88(4):335-41.

72. Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG, Jr., Jezek A, Outtersson K, Greenberg DE. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(6):488-504.

73. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, García-Horton A, López-Velázquez M, Ñamendys-Silva S, Volkow-Fernández P. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC Infect Dis.* 2016;16:274.

74. Alatorre-Fernández P, Mayoral-Terán C, Velázquez-Acosta C, Franco-Rodríguez C, Flores-Moreno K, Cevallos M, et al. A polyclonal outbreak of bloodstream infections by *Enterococcus faecium* in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control.* 2017;45(3):260-6.

75. Hakki M, Humphries RM, Hemarajata P, Tallman GB, Shields RK, Mettus RT, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis Selects for Meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2045-52.

76. Gudíol C, Albasanz-Puig A, Laporte-Amargós J, Pallarès N, Mussetti A, Ruiz-Camps I, et al. Clinical Predictive Model of Multidrug Resistance in Neutropenic Cancer Patients with Bloodstream Infection Due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4).

77. Ding L, Yang Z, Lu J, Ma L, Liu Y, Wu X, et al. Characterization of Phenotypic and Genotypic Traits of *Klebsiella pneumoniae* from Lung Cancer Patients with Respiratory Infection. *Infect Drug Resist.* 2020;13:237-45.
78. Zhang Y, Zhao C, Wang Q, Wang X, Chen H, Li H, et al. High Prevalence of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Infection in China: Geographic Distribution, Clinical Characteristics, and Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):6115-20.
79. Liu J, Wang H, Huang Z, Tao X, Li J, Hu Y, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in onco-hematological patients. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(5):357-64.
80. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP, Garciadiego-Fosass P, Volkow P, Garcia-Horton A, Velazquez-Acosta C, et al. Bloodstream infection caused by *S. aureus* in patients with cancer: a 10-year longitudinal single-center study. *Support Care Cancer.* 2018;26(12):4057-65.
81. Emge DA, Bassett RL, Duvic M, Huen AO. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an important pathogen in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(4):283-8.
82. Shehata MMK, Radwan SM, Ali SAM. Effects of gamma-irradiation on antibiotic resistance and diagnostic molecular markers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Egyptian cancer patients. *Int J Radiat Biol.* 2019;95(12):1728-43.

83. Wasfi R, Rasslan F, Hassan SS, Ashour HM, Abd El-Rahman OA. Co-Existence of Carbapenemase-Encoding Genes in *Acinetobacter baumannii* from Cancer Patients. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):291-305.
84. Cornejo-Juárez P, Cevallos MA, Castro-Jaimes S, Castillo-Ramírez S, Velázquez-Acosta C, Martínez-Oliva D, et al. High mortality in an outbreak of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* infection introduced to an oncological hospital by a patient transferred from a general hospital. *PLoS One.* 2020;15(7):e0234684.
85. Wang X, Zhang L, Sun A, Yang X, Sang W, Jiang Y, et al. *Acinetobacter baumannii* bacteraemia in patients with haematological malignancy: a multicentre retrospective study from the Infection Working Party of Jiangsu Society of Hematology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(7):1073-81.
86. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Tubau F, Contra A, Boix L, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2014;22(3):603-10.
87. Shrestha G, Wei X, Hann K, Soe KT, Satyanarayana S, Siwakoti B, et al. Bacterial Profile and Antibiotic Resistance among Cancer Patients with Urinary Tract Infection in a National Tertiary Cancer Hospital of Nepal. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(2).
88. Fentie A, Wondimeneh Y, Balcha A, Amsalu A, Adankie BT. Bacterial profile, antibiotic resistance pattern and associated factors among cancer patients at

University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2169-78.

89. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama.* 2014;311(13):1308-16.

90. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care.* 2009;13(1):120.

91. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008;12(6):R158.

92. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2006;10(2):R42.

93. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep.* 2005;7(5):329-34.

94. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801-10.

95. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):775-87.

96. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.
97. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e143.
98. Covino M, Sandroni C, Della Polla D, De Matteis G, Piccioni A, De Vita A, et al. Predicting ICU admission and death in the Emergency Department: A comparison of six early warning scores. *Resuscitation*. 2023;190:109876.
99. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(1):102-7.
100. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):210-7.
101. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*. 2009;24(1):63-71.
102. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M. Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol*. 2016;39(3):174-80.

103. Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH. Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. *PLoS One*. 2012;7(3):e32589.
104. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1237-45.
105. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1071-80.
106. Nguyen MH, Clancy CJ, Pasculle AW, Pappas PG, Alangaden G, Pankey GA, et al. Performance of the T2Bacteria Panel for Diagnosing Bloodstream Infections: A Diagnostic Accuracy Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(12):845-52.
107. Septimus EJ, Coopersmith CM, Whittle J, Hale CP, Fishman NO, Kim TJ. Sepsis National Hospital Inpatient Quality Measure (SEP-1): Multistakeholder Work Group Recommendations for Appropriate Antibiotics for the Treatment of Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(9):1565-9.
108. Sibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med*. 1995;23(2):394-9.
109. Verhoef J, Hustinx WM, Frasa H, Hoepelman AI. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38(2):167-82.

110. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1859-65.
111. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):1163-71.
112. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, et al. Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):580-6.
113. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):760-6.
114. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1306-11.
115. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1436-44.
116. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter*

baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Clin Infect Dis. 2022;74(12):2089-114.

117. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults [Internet]. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-suspected-sepsis-and-septic-shock-in-adults?sectionName=Initial%20investigations&search=bloodstream%20infections&topicRef=1657&anchor=H368566500&source=see_link#H2634735011.

118. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection)

[Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.

119. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32.

120. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137(10):791-7.

121. Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, et al. Defining the Breakpoint Duration of Staphylococcus aureus Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. Clin Infect Dis. 2020;70(4):566-73.

122. Lee JY, Kang CI, Ko JH, Lee WJ, Seok HR, Park GE, et al. Clinical Features and Risk Factors for Development of Breakthrough Gram-Negative Bacteremia during Carbapenem Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6673-8.
123. Carena AA, Laborde A, Rocchia-Rossi I, Palacios CJ, Jordán R, Valledor A, et al. Proposal a clinical score to stratify the risk of multidrug-resistant gram-negative rods bacteremia in cancer patients. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(1):34-43.
124. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861-73.
125. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
126. Seymour CW, Angus DC. Sepsis and Septic Shock. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
127. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
128. Yildiz M, Habibi H, Altin FB, Corbacioglu SK, Ozger HS. The effect of follow-up blood cultures on mortality and antibiotic use in gram-negative bloodstream infections. *BMC Infectious Diseases*. 2023;23(1):564.
129. Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and

outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(3):143-9.

130. Cancer Staging [Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging#:~:text=In%20situ%E2%80%94Abnormal%20cells%20are,distant%20parts%20of%20the%20body>].

131. Gudiol C, Aguado JM, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence*. 2016;7(3):298-308.

132. Calvo-Lon J, Landaverde DU, Ramos-Esquivel A, Villalobos-Vindas JM. Epidemiology and Outcomes of Bloodstream Infections in Patients With Solid Tumors in a Central American Population at Mexico Hospital, San Jose, Costa Rica. *J Glob Oncol*. 2018;4(4):1-6.

133. Marín M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Jimenez L, Domingo-Domenech E, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumors with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(6):583-90.

134. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014;69(5):417-23.

135. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(7):841-50.

136. [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=WHO%20guides%20countries%20to%20develop,and%20health%20care%2Dassociated%20infections>.
137. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. J Antimicrob Chemother. 2011;66(3):657-63.
138. Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, But A, Aslaner H, Akinci E, et al. Emergence of multidrug resistant isolates and mortality predictors in patients with solid tumors or hematological malignancies. J Infect Dev Ctries. 2015;9(10):1100-7.
139. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2022 data [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Nov2023-ECDC-WHO-Executive-Summary.pdf>.
140. ECDC-WHO-AMR-report 2023-2021 data [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Raporlar/ECDC-WHO-AMR-report_2023-2021.pdf.

8. ÖZET

Bu çalışmada, solid organ maligniteli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının (KDE) prevalansının belirlenmesi ve KDE'lerde 28. gün mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tek merkezli, retrospektif, tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamıza 2019-2022 yılları arasında tıbbi onkoloji kliniğinde yatan tüm solid organ maligniteli hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve mikrobiyoloji sonuçları ile klinik sonuçları (yoğun bakım desteği, hastanede kalış, mortalite) değerlendirilerek kaydedilmiştir. KDE hastaları 28. günde mortaliteye göre ikiye ayrılarak çok değişkenli analiz ile mortalite risk faktörü açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya 1946 hasta dahil edilmiştir. KDE prevalansı %6,5 (n=126/1946) bulunmuştur. KDE etkenlerinin %48,4'ünü gram negatif bakteriler, %38,9'unu gram pozitif bakteriler, %7,1'ini fungal, %5,6'sını polimikrobialler oluşturmuştur. 28. gün mortalite oranı %41,3 (n= 52) olarak saptanmıştır. Charlson Komorbidite İndeksi (OR, 1,40; %95 GA, 1,13-1,73), son 90 günde antibiyotik kullanımı (OR, 3,34; %95 GA, 1,11-10,0), sepsis (OR, 4,06; %95 GA, 1,55-10,6), uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisi (OR, 10,7; %95 GA, 3,03-37,9), hastane kaynaklı enfeksiyon (OR, 2,75; %95 GA, 1,10 -6,89) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Uygun ampirik antibiyotik tedavisindeki her 24 saatlik gecikmenin, mortalite riskini 1,44 kat artırdığı tespit edilmiştir(%95 GA, 1,09-1,91).

Sonuç olarak KDE gelişen solid organ maligniteli hastalarda sepsisin hızlıca tanınması ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin en kısa sürede başlatılması, hayatta kalma oranı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. MDR mikroorganizma oranlarının giderek arttığı ve bölgesel değişiklikler gösterdiği dikkate alınarak bu hasta grubunda KDE'nin yönetimine yönelik lokal tanı ve tedavi algoritmaları geliştirilmelidir. Mortalite ile olası ilişkileri nedeniyle KDE gelişmeden önce gereksiz antibiyotik kullanımı azaltılmalı ve hastane enfeksiyonlarını önlemek için daha etkili enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kan dolaşımı enfeksiyonu, solid organ malignitesi, mortalite, risk faktörleri

9. SUMMARY

This study aimed to determine the prevalence of BSIs in patients with solid malignancies and to evaluate the risk factors for 28th-day mortality in BSIs.

This is a single-centered, retrospective, descriptive study. All solid organ malignancy patients hospitalized in the medical oncology clinic between 2019 and 2022 were included in our study. The included patients' demographic, clinical, laboratory, and microbiology results and clinical outcomes (intensive care support, hospital stay, mortality) were evaluated and recorded. BSI patients were dichotomized according to day 28 mortality and compared in terms of mortality risk factors by multivariate analysis.

1946 patients were included in the study. The prevalence of BSI was 6.5% (n=126/1946). 48.4% of BSI agents were gram-negative bacteria, 38.9% were gram-positive bacteria, 7.1% were fungal, and 5.6% were polymicrobials. The 28th-day mortality rate was 41.3% (n= 52). Charlson Comorbidity Index (CCI) (OR, 1.40; 95% CI, 1.13-1.73), antibiotic use in the last 90 days (OR, 3.34; 95% CI, 1.11-10.0), sepsis (OR, 4.06; 95% CI, 1.55-10.6), inappropriate empirical antibiotic therapy (OR, 10.7; 95% CI, 3.03-37.9), hospital-acquired infection (OR, 2.75; 95% CI, 1.10 -6.89) were independent risk factors for mortality. Each 24-hour delay in appropriate empiric antibiotic therapy increased the risk of mortality by 1.44-fold. (95% CI, 1.09-1.91).

In conclusion, rapid recognition of sepsis and initiation of appropriate empirical antibiotic therapy as soon as possible in patients with solid organ

malignancies who develop BSI have a significant impact on survival. Considering that the rates of MDR microorganisms are increasing and show regional variations, local diagnostic and treatment algorithms for managing BSI should be developed in this patient group. Due to their possible association with mortality, unnecessary antibiotic use should be reduced before BSI is developed, and more effective infection control measures should be implemented to prevent hospital infections.

Keywords: Bloodstream infection, solid organ malignancy, mortality, risk factors