

# Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda Kültür Pozitifliğinin Tedaviye Yanıt ve Sağkalıma Etkisi; Tek Merkez Verileri, Geriye Dönük Araştırma

## The Effect of Culture Positivity on Treatment Response and Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia; Single Center Data, Retrospective Analysis

Nevin ALAYVAZ ASLAN<sup>1</sup>, Özde ELVER<sup>1</sup>, Veysel EROL<sup>1</sup>, İsmail Can KENDİR<sup>1</sup>, Hande ŞENOL<sup>2</sup>, Nil GÜLER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pamukkale Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup> Pamukkale Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML) indüksiyon ve kurtarma tedavileri ile uzamış ve derin nötropeni gelişmekte, bu dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlar mortalitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Çalışmamızda merkezimizde yatırılarak tedavi edilen yeni tanı veya nüks AML tanılı hastalarda takipleri boyunca alınan kan, idrar ve balgam kültürlerinde üreme saptanmasına etkili faktörleri ve kültür pozitifliğinin hastalık sonlanımına olan etkisini incelemeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Eylül 2019-Nisan 2022 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi erişkin hematoloji bölümünde yatırılarak indüksiyon veya kurtarma tedavisi verilmiş olan AML tanılı 50 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Ortanca yaşı 67 olan 50 AML hastasının %46'sında en az bir vücut sıvısı kültüründe mikroorganizma saptandı. Hastaların hastalık durumlarının, yaş ve cinsiyetlerinin, hastaneye yatıştaki laboratuvar sonuçlarının kültür pozitifliği görülme oranını etkilemediği ancak kemoterapi içeren tedaviler alan hastalarda hipometile edici ajan ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek oranda kültür pozitifliği saptandığı görüldü (%55.9'a karşı %25, p= 0.041). Kan kültürü pozitif saptanan hastaların tedavi sonunda %29.4'ü kaybedilirken, kan kültüründe mikroorganizma saptanmayan hastalarda bu oran %6.1 olarak saptandı (p= 0.037).

**Sonuç:** Çalışmada elde edilen veriler özellikle kültür pozitifliği saptanan olgularda sağkalımın kötü olduğunu bir kez daha göstermiştir. Ciddi enfeksiyon gelişme riskini arttıran durumları belirlemek ve bu durumlara yönelik koruyucu sağlık politikaları geliştirmek gerekmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler; AML tanılı hastalarda ateşli dönemde alınan kültür sonuçlarının takibi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması gerektiğini göstermesi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyeloid lösemi; Nötropeni; Enfeksiyon; Kan kültürü; Mortalite

### ABSTRACT

**Objective:** Prolonged and deep neutropenia develops during induction and salvage treatments for acute myeloid leukemia (AML), and infections occurring in this period constitute an important cause of mortality. In our study, we aimed to examine the factors affecting the detection of microorganisms in blood, urine and sputum cultures taken during the follow-up of newly diagnosed or recurrent AML patients hospitalized in our center and the effect of culture positivity on disease outcome.

**Makale atfı:** Alayvaz Aslan N, Elver Ö, Erol V, Kendir IC, Şenol H, Güler N. Akut miyeloid lösemili hastalarda kültür pozitifliğinin tedaviye yanıt ve sağkalıma etkisi; tek merkez verileri, geriye dönük araştırma. LLM Dergi 2022;6(3):67-73.

### Yazışma Adresi

Nevin ALAYVAZ ASLAN

Pamukkale Üniversitesi,  
Hematoloji Bilim Dalı  
Denizli-Türkiye

**Geliş:** 07.07.2022 - **Kabul:** 02.11.2022

**E-posta:** nevinalayvaz@gmail.com

**Patients and Methods:** The data of 50 patients with AML who were hospitalized in the hematology department of Pamukkale University and given induction or salvage treatment between September 2019 and April 2022 were retrospectively analyzed.

**Results:** Microorganism was detected in at least one body fluid culture in 46% of 50 AML patients with a median age of 67. It was observed that the disease status, age and gender of the patients, laboratory results at hospitalization did not affect the rate of culture positivity, but a higher rate of culture positivity was detected in patients who received chemotherapy-containing treatments compared to patients treated with hypomethylating agents (55.9% vs. 25%,  $p=0.041$ ). While 29.4% of the patients whose blood culture was found to be positive died at the end of the treatment, this rate was 6.1% in the patients whose blood culture did not positive for microorganism ( $p=0.037$ ).

**Conclusion:** Results of the study revealed once again that the survival was poor in AML, especially in cases with culture positivity. It is necessary to identify the situations that increase the risk of developing serious infections and to develop preventive health policies for these situations. The data obtained in this study shows that follow-up of culture results taken during the febrile period is important and infection control measures should be applied in patients with AML.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia; Neutropenia; Infection; Blood culture; Mortality

## GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML) erişkin yaş grubunda en sık görülen ikinci lösemi tipi olup, erişkin yaştaki tüm kanserlerin de %1'ini oluşturmaktadır (1). 2020 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser ilişkili ölümlerin yaklaşık %2'si AML nedeniyle olmaktadır (1).

Akut miyeloid lösemi tedavisinde kemoterapi bazı indüksiyon rejimleriyle derin nötropeni görülmekte olup febril nötropeni insidansı yüksektir. Destek tedavilerindeki gelişmeler, nötropenik ateş varlığında uygun ve hızlı antibiyoterapinin başlanması, fiziki koşullar ve hijyen koşullarındaki iyileşmelere rağmen indüksiyon tedavisi sonrası erken mortalite görülme oranı yaş gruplarına göre değişmekle birlikte %4-29'dur (2). Erken mortaliteden sorumlu en önemli nedenlerden biri de enfeksiyonlardır. Özellikle tanı sırasında saptanan enfeksiyonlar ve pnömoniyle birlikte gelişen bakteriyeminin (kan ve kateter) mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2-4).

Bu çalışmada yeni tanı veya relaps AML tanılı, indüksiyon veya kurtarma tedavisi verilen ve yatırılarak takip edilen hastalarda klinik özellikler ve yatış esnasındaki laboratuvar verileriyle takiplerde gelişen kültür pozitifliği arasındaki ilişkiyi ve kültür pozitifliğinin tedavi sonu yanıt ve sağkalıma etkisini saptamayı amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmamızda Eylül 2019-Nisan 2022 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi hematoloji kliniğinde yatırılarak takip edilen indüksiyon veya kurtarma tedavisi verilen ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerine göre AML tanısı almış hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri yeni tanı, relaps veya transforme AML tanısı alıp indüksiyon veya kurtarma tedavisi verilen hastalar dahil edildi. Yeni tanı veya relaps AML tanısı ile yatırılan ve destek tedavisi ile takip edilen veya indüksiyon/kurtarma tedavisini tamamlayamadan kaybedilen veya 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### Yöntem

Hastaların demografik verileri, hastalık durumları, eşlik eden hastalıklarıyla yatış esnasındaki hemoglobin (Hb), lökosit (WBC), mutlak nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları, C-reaktif protein (CRP), d-dimer, fibrinojen değerleri, aldıkları tedaviler ve bu tedaviler sonundaki yanıt durumları ile yatış süresi boyunca ateş saptanması nedeniyle gönderilen kan (kateter dahil), idrar ve balgam kültür sonuçları geriye dönük olarak hastane elektronik bilgi sistemindeki dosyalarından alınarak analiz edildi. Kültür sonuçlarında sadece üreme olup olmaması veri olarak kaydedildi. Kan kültüründe tek şişede ve bulaş kabul edilen üremeler değerlendirilmeye alınmadı. Kan (kateter), balgam ve idrar kültürlerinde üreyen etken ve antibiyogram sonuçları ise analize dahil edilmedi.

### Uygulanan Tedaviler ve Yanıt

Yeni tanı veya nüks hastalığı olan hastaların yatışları boyunca AML tedavisine yönelik almış oldukları tedaviler, sitozin arabinozid (ARA-C) + idarubisin içeren standart indüksiyon rejimi (7+3 protokolü), hipometile edici ajan (HMA) içeren düşük yoğunluklu rejimler (azasitidin/desitabin ± venetoclax) ve fludarabin/kladribin içeren kurtarma rejimleri olarak kategorize edildi. ARA-C + idarubisin protokolünde ARA-C 100 mg/m<sup>2</sup> intravenöz (i.v) 1-7 gün, idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup> i.v 1-3 gün olarak verildi. Kladribin ve fludarabin bazı rejimlerde; kladribin 5 mg/m<sup>2</sup> i.v 1-5 gün ARA-C ile birlikte, fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v 1-5 gün ARA-C ve/veya idarubisin ile birlikte verildi. Hipometile edici ajan bazı tedaviler ise; desitabin 20 mg/m<sup>2</sup> i.v 1-5 gün, azasitidin 75 mg/m<sup>2</sup> subkutan (s.c) 1-7 gün şeklinde tek başına veya venetoclax 100 mg (50 mg olarak başlanıp 100 mg'a doz artırarak) oral 1-21 gün şeklinde eklenerek verildi. Hastaların tamamına posakonazol profilaksisi verildiği için venetoclax dozu klavuzlarda önerildiği şekli ile %75 azaltıldı (5,6). Yanıt değerlendirmesi Avrupa Lösemi Ağ'ının (ELN) belirlediği kriterlere göre (7) tedavi sonunda kemik iliği aspirasyon biyopsi ve flow sitometrik analiz sonuçları değerlendirilerek yapıldı.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunca verilen 192.168.197.25 sayılı ve 13.06.2022 tarihli etik kurul onayı vardır.

### İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise ki-kare analizi ile incelenmiştir. Lojistik regresyon analizi ise kültür pozitifliğini etkileyen faktörleri belirlemek için kullanılmıştır.

### BULGULAR

Dahil edilme kriterlerine uyan ve tümü hospitalize edilerek takip edilen ve sadece hospitalizasyon süresince verileri değerlendirilen 50 AML tanılı hastanın ortalama yaşı 67 (18-87), kadın/erkek oranı 17/33 olarak saptandı. Ortanca hastanede yatış ve takip süresi 30.08 gün (7-74 gün  $\pm$  17.94 gün) olarak saptandı. Hastaların % 74'ünün en az bir ek hastalığı varken %26'sının herhangi bir ek hastalığı yoktu. Otuz sekiz (%76) hasta yeni tanı, 12 (%24) hasta ise nüks AML idi. Hastaların % 62'si (31) antrasiklin + ARA-C içeren rejim alırken, %32'si (16) HMA ( $\pm$  venetoclax) içeren tedavi, 3 (%6) hasta ise fludarabin/kladribin içeren kurtarma tedavisi almıştı. Yeni tanı hastaların ise %27'si (n= 10) HMA içerikli tedavi, %73'ü (n= 26) İdarubisin + Ara-C almıştı. Hastaların tamamına indüksiyon veya kurtarma tedavisi başlanırken antifungal (posakonazol), antiviral (asiklovir)

ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) için trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi verilmiş olduğu görüldü.

Tüm hastaların takipleri boyunca tamamında ateş epizodu izlenmiş olmasına rağmen, %46'sında (23) en az bir vücut sıvısı (kan-kateter, idrar, balgam) kültüründe üreme olduğu görüldü. Kan kültüründe üreme 17 hastada (%34), idrar kültüründe üreme beş hastada (%10) ve balgam kültüründe üreme 11 hastada (%22) saptandı.

En az bir vücut sıvısında kültür pozitifliği saptanmasını etkileyen faktörler incelendiğinde cinsiyet, ek hastalık varlığı, yeni tanı veya relaps hastalık durumu parametrelerinin kültür pozitifliği gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). Tedavide kemoterapi bazlı rejim alan hastaların %55.9'unda, HMA  $\pm$  venetoclax alanların ise %25'inde en az bir vücut sıvısı kültüründe mikroorganizma üremesi saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0.041$ ). Ancak hastaların aldıkları tedavi rejimlerine göre idrar kültürü, kan kültürü ve balgam kültüründe üreme saptanması arasındaki ilişki ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hipometile edici ajan alan hastaların %12.5'inde balgam kültüründe, %18.8'inde kan kültüründe üreme olurken hiçbirinde idrar kültüründe üreme saptanmadı. Kemoterapi bazlı tedavi alan hastaların ise %26.9'unda balgam kültüründe, %41.2'sinde kan kültüründe, %14.7'sinde ise idrar kültüründe üreme saptandı. Hastaneye yatış sırasındaki Hb düzeyi, lökosit, mutlak nötrofil, monosit, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı, CRP, d-dimer ve fibrinojen düzeylerinin kültür pozitifliği saptanmasını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemediği gösterildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Kültür üremesine etki edebilecek faktörler

Değişkenler	Kültür Üremesi Var	Kültür Üremesi Yok	p
	AO $\pm$ S.S	AO $\pm$ S.S	
Yaş	57.74 $\pm$ 16.1	64.3 $\pm$ 16.84	0.056 (z= -1.909)
Komorbidite sayısı	1.26 $\pm$ 1.01	1.44 $\pm$ 1.19	0.643 (z= -0.464)
Tanı Sırasında Laboratuvar Değerleri			
Lökosit Sayısı/ $\mu$ L	38922.17 $\pm$ 73772.06	22567.04 $\pm$ 28048.28	0.992 (z= -0.01)
Nötrofil Sayısı/ $\mu$ L	4229.13 $\pm$ 5156.76	6353.7 $\pm$ 9607.19	0.386 (z= -0.866)
Lenfosit Sayısı/ $\mu$ L	2702.61 $\pm$ 3656.09	2921.48 $\pm$ 3931.06	0.898 (z= -0.128)
Monosit Sayısı/ $\mu$ L	1796.09 $\pm$ 3058.3	3129.26 $\pm$ 6604.48	0.701 (z= -0.384)
Hemoglobin g/dL	8.76 $\pm$ 1.91	10.84 $\pm$ 8.37	0.213 (z= -1.247)
Trombosit Sayısı/ $\mu$ L	82695.65 $\pm$ 114519.72	87814.81 $\pm$ 71223.4	0.209 (z= -1.256)
CRP	82.99 $\pm$ 76.06	49.13 $\pm$ 77.35	0.059 (z= -1.888)
Fibrinojen	440.61 $\pm$ 154.77	430.78 $\pm$ 222.22	0.508 (z= -0.662)
D-dimer	1282.22 $\pm$ 1449.88	1846.3 $\pm$ 3634.07	0.676 (z= -0.419)
Tedavi Rejimleri	Kültür Üremesi Var n (%)	Kültür Üremesi Yok n (%)	p
Kemoterapi Bazlı	19 (55.9)	15 (44.1)	0.041
HMA ( $\pm$ venetoclax)	4 (25)	12 (75)	

AO: Aritmetik ortalama; SS: Standart sapma; CRP: C-reaktif protein; HMA: Hipometile edici ajan.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 2. Kültür pozitifliğini etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi**

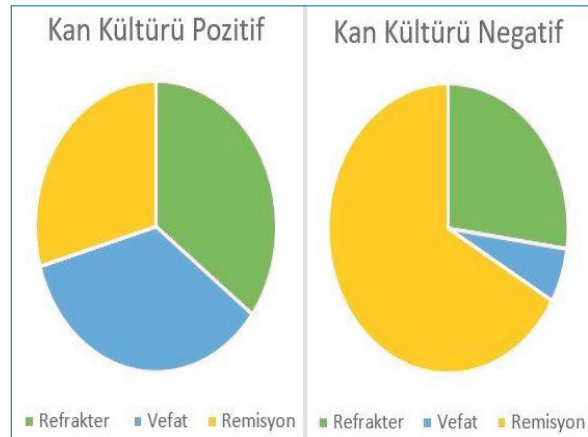
	Kültür Pozitifliği	
	p (OR)	%95 GA
Cinsiyet (kadın-erkek)	0.195 (OR= 0.455)	0.138-1.498
Yaş	0.171 (OR= 0.976)	0.942-1.011
Komorbidite (yok-var)	0.99 (OR= 0.992)	0.279-3.523
Hastalık Durumu (yeni tanı-nüks)	0.511 (OR= 1.531)	0.43-5.451
Aldığı Tedavi (Kemoterapi-HMA)	0.047* (OR= 0.263)	0.07-0.984
Tanı Sırasında Laboratuvar Testleri		
Lökosit Sayısı	0.314 (OR= 1)	1-1
Mutlak Nötrofil Sayısı	0.353 (OR= 1)	1-1
Mutlak Lenfosit Sayısı	0.836 (OR= 1)	1-1
Mutlak Monosit Sayısı	0.384 (OR= 1)	1-1
Hemoglobulin	0.309 (OR= 0.842)	0.605-1.172
Trombosit	0.844 (OR= 1)	1-1
CRP	0.135 (OR= 1.006)	0.998-1.014
Fibrinojen	0.856 (OR= 1)	0.997-1.003
D-dimer	0.505 (OR= 1)	1-1

HMA: Hipometile edici ajan; CRP: C-reaktif protein; OR: Odds oranı; GA: Güven aralığı.

Çok değişkenli analizde (lojistik regresyon) karşılaştırmalı analizde değerlendirilen tüm faktörlerin herhangi bir vücut sıvısında kültür pozitifliği saptanması üzerindeki etkileri incelendiğinde sadece verilen tedavi rejiminin kültür pozitifliği saptanmasını etkilediği gösterildi ( $p=0.047$ ) (Tablo 2).

Hastaların indüksiyon veya kurtarma tedavisi sonunda %56'sının ( $n=28$ ) remisyonda, %30'unun refrakter ( $n=15$ ), %14'ünün ( $n=7$ ) ise kaybedildiği görüldü. Kaybedilen yedi hastanın beşinde (%71.4, tüm hastaların %10'u) ölüm nedeninin enfeksiyonlar ve ilişkili sepsis olduğu saptandı. Tedavi boyunca en az bir vücut sıvısı kültüründe pozitiflik saptanmasının indüksiyon sonu yanıtı ve sağkalım durumunu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemediği görüldü ( $p=0.188$ ). Ancak kan kültürü pozitifliğinin tedavi sonrası yanıt durumunu etkilediği görüldü, kan kültürü pozitif olan hastaların %29.4'ü kaybedilirken, %34.3'ünde refrakterlik saptandı, kan kültürü pozitifliği olmayan hastalarda ise bu oran %6.1 ve %27.3 idi ( $p=0.037$ ) (Şekil 1).

Hastanede yatış süresini etkileyen faktörlere bakıldığında ise hastalık durumu (yeni tanı hastalarda ort. 30.6 gün, relaps hastalarda ort. 28.5 gün), kan, idrar veya balgam kültüründe pozitiflik saptanması (kültür pozitifliği saptanan hastalarda ort. 31.0 gün, saptanmayanlarda ort. 29.2 gün) ve tedavi rejimlerinin (kemoterapi bazlı ort. 32.5 gün, HMA bazlı ort. 24.8 gün) hastanede yatış süresini anlamlı olarak etkilemediği görüldü (tüm gruplar için  $p>0.05$ ).



Şekil 1. Kültür pozitifliği ve hastalık sonlanım ilişkisi.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda indüksiyon veya kurtarma rejimi alan ve yatırılarak takip edilen AML tanılı hastalarda ateşli dönemde alınan vücut sıvısı kültürlerinde üreme saptanmasını etkileyen faktörleri ve kültür üremesinin indüksiyon sonu yanıt ve mortaliteye etkisini inceledik. Akut miyeloid lösemili hastalarda kemik iliğini infiltre eden blastik hücreler nedeniyle nötropeni ve granülosit fonksiyonlarında bozulma gerçekleşmektedir. Ayrıca tedavi nedeniyle verilen kemoterapi bazlı indüksiyon rejimlerinde uzun süreli nötropeniye neden olmaktadır (8). Nötropenik ateş gelişen hastaların ise büyük kısmında etken tespit edilememektedir (9). Hastalarda özellikle ileri yaş, enfeksiyöz komplikasyonların gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (10,11).

Hastaların büyük bir kısmı ileri yaşta tanı almakta olup ortanca görülme yaşı 68 iken (12); çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların ortanca yaşı 67 olarak saptanmıştır. İleri yaşla enfeksiyona bağlı komplikasyonlarda artış beklenmesine rağmen çalışmamızda vücut sıvısı kültürlerinde üreme saptanmasıyla yaş arasında bir ilişki gösterilememiştir, bunun ileri yaş hastalarda kemoterapi bazlı rejimler yerine HMA bazlı rejimlerin tercih edilmesi ve buna bağlı nötropeni kalış süresinin daha kısa olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde de yine literatürle benzer şekilde standart ARA-C ve idarubisinden oluşan 3+7 rejimi ve ek hastalıkları olan veya yaşlı hastalarda uygulanan HMA (venetoclax ile birlikte veya tek başına) kullanılmıştır. Güncel kılavuzlardaki öneriler ışığında performansı iyi olan ve relaps AML tanılı üç hastada ise fludarabin veya kladrinin içeren daha yoğun tedaviler verilmiştir. Hastaların tamamına kılavuzlarda önerildiği şekilde (13) antifungal, anti PCP ve antiviral profilaksi verilmiştir. Çalışmamızda kemoterapi bazlı tedavi alan hastalarda HMA ± venetoclax alan hastalara göre takip boyunca ateşli dönemlerde alınan vücut sıvısı kültürlerinde daha fazla üreme olduğu görülmüştür. Yine takiplerinde kan kültüründe üreme saptanan hastaların sonlanımının da daha kötü olduğu; bu hasta grubunda tedaviye yanıtızlık ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür ve hastaların %10'u enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Kemoterapi bazlı rejimler ile uzamış nötropeni daha sık görülmekte, hastalarda kemik iliği hipoplazisi saptanabilmekte ve enfeksiyon sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır (8,14). Sitotoksik kemoterapiler nedeniyle hasar gören mukozal bariyerler özellikle fırsatçı enfeksiyonlar ve bakteriyemi açısından risk oluşturmaktadır (15).

Çalışmamızda hastaların %34'ünde kan kültüründe, %46'sında ise en az bir vücut sıvısı kültüründe üreme saptandı. Literatürde değişik serilerde febril nötropeni gelişen hematolojik malignitesi olan hastaların %10-38'inde kan kültüründe üreme saptanabilmıştır (16,17). Özellikle antibiyotik başlanmadan önce ateşli dönemde alınan kan kültürlerinde ilk 24 saat içerisinde üreyen mikroorganizmanın sinyali alınabilmektedir (18). Odak taramasına yönelik tüm sistemlerin muayenesi, katater ve damar yolu giriş bölgelerinin muayenesi ve semptom sorgulaması yapılmalıdır. Sıklıkla nötropenik ateş gelişen hastalarda erken dönemde semptom ve bulgu saptanamamaktadır (19). Enfeksiyöz etiyoloji kanser tanısı olan febril nötropenik hastaların sadece %40-50'sinde gösterilebilmektedir (20). Enfeksiyöz etiyolojiler dışında tümör ilişkili, ilaç ilişkili, tromboz ilişkili ve romatolojik hastalık ilişkili de nötropenik ateş gözlenebilmektedir (9,21). Hematolojik ve onkolojik malignitelerde özellikle ilaç ateşi ve tromboz ilişkili ateş ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. İlaç ateşi eozinofili ile seyredebilir ve neden olan ilacın kesilmesi ile ateş kontrol altına alınabilmektedir

(22). 2011 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre ise derin ven trombozu saptanan hastaların %4.9'unda tanı anında ateş tespit edilmiştir (23).

Mishra ve arkadaşlarının yapmış olduğu 55 AML tanılı hastanın dahil edildiği prospektif gözlemsel çalışmada hastaların %47.3'ünde ateşli dönemde alınan kan kültürlerinde pozitiflik saptanmış olup çalışmada kan kültürü pozitifliği ile hastalık sonlanımı arasında bir ilişki gösterilememiştir (3). Polonya erişkin lösemi grubunun 309 AML hastasını kapsayan prospektif çalışmada; bakteriyemi hastaların %23'ünde, idrar kültürü üremesi ise hastaların %2.6'sında saptanmıştır ve bizim çalışmamızla benzer şekilde hastaların %11'i enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir (24). Kumar ve arkadaşlarının 510 AML tanılı tedavi alan hastayı dahil ettikleri bir çalışmada ise hastaların %51.2'sinde kültür pozitifliği saptanmıştır ve takip boyunca gelişen ölümlerin %84.1'nin enfeksiyonlar nedeniyle olduğu görülmüştür (25). Bu çalışmada 2014-2017 yılları arasında çoklu ilaç direnci olan gram negatif mikroorganizmalar nedeniyle sepsis ve mortalitenin arttığı saptanmıştır (25). Çalışmamızda ise ölümlerin %71.4'ünün enfeksiyonlar ilişkili olduğu görüldü. Bu fark her ne kadar hasta sayımızın az olmasıyla ilişkili olsa da; merkezimizde karbapenem dirençli suşları arttırma riski nedeniyle kinolon profilaksisi uygulanmadığından dirençli enfeksiyonların daha az görüldüğü ve buna bağlı ölümlerin de diğer çalışmalara göre daha az saptandığı düşünüldü. Çek Cumhuriyeti özelleşmiş hematoloji merkezlerinin 15 yıllık verilerinin aktarıldığı bir çalışmada da antibiyotik profilaksisi verilmeden indüksiyon tedavisi alan 242 AML hastasının 69'unda (%19) kan kültürü pozitifliği saptanırken, 18'inde (%7.4) enfeksiyon ilişkili mortalite saptanmıştır, yazarlar enfeksiyon ilişkili mortalitenin daha az görülmesini antibiyotik dirençli suşların daha az olmasıyla ilişkilendirmişlerdir (26).

Çalışmamızda özellikle kemoterapi bazlı tedaviler alan hastalarda HMA ± venetoclax alan hastalara göre kültür pozitifliği ve bakteriyeminin daha fazla görüldüğü saptandı (%55.9'a karşı %25). Fransız Akut Lösemi grubunun yapmış olduğu çalışmada tamamı indüksiyon tedavisi olarak kemoterapi almış olan 459 AML hastasının %58'inde mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon saptanmıştır (27). Bu çalışmada enfeksiyöz atakların %30'unda kan kültürü üremesi olduğu gösterilmiştir. Hastaların %3'ünde enfeksiyon ilişkili ölüm saptanmış ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin %46'sının enfeksiyonlar nedeniyle olduğu görülmüştür (27). AZA-001 çalışmasında ise yüksek riskli miyelodisplastik sendrom (MDS) tanısı ile azasitidine tedavisi verilen 179 hastanın ikisinde (%1.1) enfeksiyon ilişkili ölüm gözlenmiştir (28). Ancak yüksek risk MDS tanılı ve azasitidin alan 77 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir başka çalışmada ise enfeksiyöz nedenlerle ölüm %6 olarak saptanmış ve 55 hastada (%71.4) paranteral antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonlar geliştiği görülmüştür



(29). Çalışmamızda ise HMA alan hastalarda herhangi bir kültürde üreme saptanma oranı %25'tir.

Akut miyeloid lösemi induksiyon veya kurtarma tedavisi ilişkili enfeksiyon sıklığını azaltmaya ve enfeksiyon ilişkili mortalite ve morbiditeyi önlemeye yönelik kılavuzlarda önerilen (13,30) genel el yıkama ve hijyen önlemlerine ek olarak; hasta ziyaretlerinin kısıtlanması, izolasyon koşullarının sağlanması, hasta odalarında canlı çiçek bulundurulmaması, günlük semptom kontrolü ve fizik muayene, santral kateterlerin deri antisepsisinin sağlanarak takılması önem taşımaktadır (19). Ateşli dönemde alınan kültür sonuçlarının yakın takibi ve antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi dirençli suşların gelişimini önlemek ve enfeksiyonun erken kontrolünü sağlamak açısından önemlidir (20). Nötropenik ateş tedavi yönetiminde öncelikle kültür sonuçları çıkana kadar antipseudomonal etkinliği olan antibiyotiklerin tercih edilmesi, kültür sonuçlarına göre ise antibiyotik tedavisinin yeniden düzenlenmesi, yüksek riskli hastalarda de-eskalasyon, düşük riskli hastalarda ise eskalasyon stratejilerinin uygulanmasıyla mortalitede ve multi-ajan dirençli bakteri gelişiminde azalma sağlanabilmiştir (20,31).

Çalışmamızda incelenen hasta popülasyonunun heterojen olması (yeni tanı ve relaps hastalar), takip süresinin sadece hastanede yatışla sınırlı olması ve hasta sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca kültür üremesi olmayan hastaların enfeksiyon odak tarama sonuçları (tomografi sonuçları, viral panel, romatolojik testler gibi) analize dahil edilmemiştir, bu nedenle nötropenik ateşin kültür sonuçları negatif olan hastalardaki etiolojisine yönelik yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak AML tedavisi özellikle kemoterapi bazı induksiyon ve kurtarma rejimleri alan hastalarda uzun yatış gerektiren ve hastaların neredeyse tamamında nötropenik ateş ve kanıtlanmış enfeksiyonların görüldüğü zorlu bir süreçtir. Çalışmamızda ateşli dönemlerde alınan kan kültürlerinde üreme saptanan hastaların induksiyon veya kurtarma tedavisi sonrası sağlık durumlarının daha kötü olduğu, daha yüksek ölüm oranlarının saptandığı gösterilmiştir. Hastaların tedavilerinin ve sonrasındaki takiplerinin yapıldığı merkezlerin bu konuda deneyimli, enfeksiyon kontrol önlemlerinin tam anlamıyla uygulandığı ve antibiyotik tedavisinin başlanması konusunda hızlı reaksiyon verebilen merkezler olması önemlidir.

#### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunca verilen 192.168.197.25 sayılı ve 13.06.2022 tarihli etik kurul onayı vardır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

#### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: NAA, ÖE, VE, İCK, NG; Verilerin toplanması: NAA, ÖE, VE, İCK, NG;; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: Tüm yazarlar.

#### KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Sasaki K, Kadia T, Begna K, DiNardo CD, Borthakur G, Short NJ, et al. Prediction of early (4-week) mortality in acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy. *Am J Hematol* 2022;97(1):68-78. <https://doi.org/10.1002/ajh.26395>
3. Mishra K, Kumar S, Ninawe S, Bahl R, Meshram A, Singh K, et al. The clinical profile, management, and outcome of febrile neutropenia in acute myeloid leukemia from resource constraint settings. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8:20499361211036590. <https://doi.org/10.1177/20499361211036590>
4. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One* 2018;13(6):e0199531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199531>
5. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (IHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia* 2022;36(5):1215-26. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01556-7>
6. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, et al. Management of venetoclax-positaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: Evaluation of dose adjustments. *Clin Ther* 2017;39(2):359-67. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.003>
7. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
8. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. *Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12(1):e2020009. <https://doi.org/10.4084/mjhidd.2020.009>
9. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Govindbabu, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS. Febrile neutropenia in hematological malignancies: Clinical and microbiological profile and outcome in high risk patients. *J Lab Physicians* 2015;7(2):116-20. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.163126>

10. Czyżewski K, Styczyński J, Giebel S, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Zając-Spychala O, et al. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. *Ann Hematol* [Internet]. 2019;98(9):2197-211. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03755-2>
11. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* [Internet]. 2020;4(15):3528-49. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001920>
12. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019;36:70-87. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>
13. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(30):3043-54. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00374>
14. Gill S, Carney D, Ritchie D, Wolf M, Westerman D, Prince HM, et al. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21(2):331-4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp297>
15. van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: Introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol* 2014;167(4):441-52. <https://doi.org/10.1111/bjh.13113>
16. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* [Internet]. 2000;28(6):367-74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s150100070007>
17. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schönheyder HC, Sørensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2006;12(3):217-23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14639136> <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01298.x>
18. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: A tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2019;25(4):447-53. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.026>
19. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2013;1(1):37-43. Available from: <https://doi.org/10.1177/2049936113475610>
20. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2019;15(1):19-24. Available from: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00269> <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00269>
21. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* [Internet]. 2006;14(7):763-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0898-0>
22. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010;30(1):57-69. <https://doi.org/10.1592/phco.30.1.57>
23. Barba R, Di Micco P, Blanco-Molina Á, Delgado C, Cisneros E, Vilalta J, et al. Fever and deep venous thrombosis. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2011;32(3):288-92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0604-7>
24. Lech-Maranda E, Seweryn M, Giebel S, Holowiecki J, Piatkowska-Jakubas B, Wegrzyn J, et al. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2010;14(2):e132-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.02.021>
25. Kumar H, Mehra N, Ganesan P, Radhakrishnan V, Dhanushkodi M, P K J, et al. Patterns of infection and mortality associated with intensive AML induction therapy: 10 year experience from a tertiary cancer centre in India. *Blood* [Internet]. 2018;132(Supplement 1):4008. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119919>
26. Cernan M, Szotkowski T, Hubacek J, Kolar M, Faber E, Indrak K, et al. Infectious complications of induction treatment for acute myeloid leukaemia using the '7 + 3' protocol without antibiotic prophylaxis - 15 years of experience of one clinical site. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky, Olomouc, Czechoslov* 2022. <https://doi.org/10.5507/bp.2022.010>
27. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, de Botton S, de Revel T, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma* 2012;53(6):1068-76. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.636812>
28. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009;02/21. 2009;10(3):223-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230772> [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8)
29. Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, Kuendgen A, Gattermann N, Schroeder T, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. *Ann Hematol* [Internet]. 2017;96(7):1097-1104. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3001-2>
30. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2015/01/02. 2002;23(S12):S3-40. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/guideline-for-hand-hygiene-in-healthcare-settings-recommendations-of-the-healthcare-infection-control-practices-advisory-committee-and-the-hicpacsheaapicidsa-hand-hygiene-task-force/0DAA90BD3AF597180AFD4B78175D9AF3> <https://doi.org/10.1086/503164>
31. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Vol. 98, *Haematologica* 2013. p. 1826-35. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.09102>