

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

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KAN
DOLAŞIMI İNFEKSİYONU SIKLIĞI, RİSK
FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇİĞDEM EROL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ESİN ŞENOL**

**ANKARA
MAYIS 2009**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ.....	3
2.2. TANIMLAR.....	4
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ VE HASTALARDA RİSK	
DEĞERLENDİRİLMESİ.....	9
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2.5. ETKENLER.....	15
2.6. KLİNİK YAKLAŞIM.....	22
2.7. LABORATUVAR YAKLAŞIM.....	22
2.8. TEDAVİ.....	28
2.9. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA GELİŞEN KAN	
DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARI.....	38
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	46
4.BULGULAR.....	49
5.TARTIŞMA.....	63
6.SONUÇLAR.....	77
7. KAYNAKLAR.....	78
8. ÖZET.....	95
9. İNGİLİZCE ÖZET.....	97
10. ÖZGEÇMİŞ.....	99

KISALTMALAR

ARA-C: Sitozin arabinozit

ARDS: Akut solunum yetmezliği sendromu

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BUN: Kan üre azotu

BT: Bilgisayarlı tomografi

CMV: Sitomegalovirus

CRP: C-reaktif protein

EMB: Eozin-metilen mavisi

EORTC: Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu; *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

FEN: Febril nötropeni

FUO: Nedeni bulunamayan ateş

GİS: Gastrointestinal sistem

GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz

GÜTF: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

GVHD: Graft-versus-host hastalığı

HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

İV: İntravenöz

KDİ: Kan dolaşımı infeksiyonu

KHN: Kök hücre nakli

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

Kob: Koloni oluşturan birim

KTİ: Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon

MASCC: Kanser destek tedavisinde çok uluslu dernek; *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

MR: Manyetik rezonans

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

MTİ: Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon

PCP: *Pneumocystis carini* pnömonisi

PCT: Prokalsitonin

PPI: Proton pompa inhibitörü

PRSP: Penisilin dirençli *Streptococcus pneumonia*

RSV: Respiratuar sinsidyal virus

SVK: Santral venöz kateter

TNF: Tümör nekrotize edici faktör

USG: Ultrasonografi

VRE: Vankomisin dirençli enterokok

TABLO ve GRAFİKLER

Tablo

Sayfa no

Tablo 1. Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal	7
infeksiyon kriterleri	
Tablo 2. Endemik mikoz dışı yüksek olası invaziv fungal	8
infeksiyon kriterleri	
Tablo 3. Nötropenik hastalarda enfeksiyona eğilimi arttıran.....	10
risk faktörleri	
Tablo 4. Ateşle başvuru esnasında düşük riskli nötropenik	11
ateş skoru sistemi (MASCC kriterleri)	
Tablo 5. Febril nötropenik epizodlarda izole edilen bakteriyel etkenler.....	19
Tablo 6. İnvaziv fungal enfeksiyon gelişiminde başlıca risk faktörleri.....	21
Tablo 7. Mantar enfeksiyonlarının tanısında serolojik belirteçler.....	28
Tablo 8. Febril nötropenik hastalarda düşük ve yüksek risk faktörleri	29
Tablo 9. Empirik glikopeptid kullanım endikasyonları	32
Tablo 10. Düşük riskli febril nötropenik hastaların ayaktan	33
tedavisi için gerekli koşullar	
Tablo 11. Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda	36
antifungal profilaksi endikasyonları	
Tablo 12. Hematolojik maligniteli hastada PCP profilaksisi	37
endikasyonları	
Tablo 13. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	50
Tablo 14. Klinik döküman enfeksiyon tanıları	51

Tablo**Sayfa no**

Tablo 15. KDİ gelişen ve gelişmeyen epizodlarda hastaların 52	
demografik özelliklerinin karşılaştırılması	
Tablo 16. KDİ gelişimi için saptanan risk faktörleri53	
Tablo 17. KDİ gelişimi ile ilişkisiz bulunan faktörler.....54	
Tablo 18. KDİ ile ilişkili bulunan komplikasyonlar.....56	
Tablo 19. KDİ olan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler57	
Tablo 20. Hastaların KDİ etkenlerinin dağılımı59	
Tablo 21. Primer ve sekonder KDİ epizodlarının etken dağılımı60	
Tablo-22. Gram-pozitif izolatların duyarlılık paternleri61	
Tablo-23. Gram-negatif izolatların duyarlılık paternleri62	

Grafikler

Grafik 1. Nötropeni derinliği ve febril nötropeni sıklığı ilişkisi.....9	
Grafik 2. Yıllar içerisinde KDİ etkenlerinin dağılımındaki değişiklikler.....15	

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecinde katkısı olan hocalarıma, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr Firdevs Aktaş'ın şahsında saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr Esin Şenol'a, ayrıca emek veren sayın Yrd.Doç. Dr. Murat Dizbay ve Dr. Özlem Güzel Tunçcan'a sonsuz teşekkürler. Eşim, oğlum, kızım ve ailem için kelimeler yetersiz kalıyor.

1. GİRİŞ

Günümüzde kanser tedavisindeki önemli gelişmeler ve yeni geliştirilen kemoterapötikler sayesinde kansere bağlı ölümler azalmakta, beklenen yaşam süresi uzamaktadır. Ancak özellikle hematolojik maligniteli hastalarda, kemik iliğinin malign hücrelerce invazyonu ve kullanılan sitotoksik tedaviye bağlı olarak gelişen derin ve uzun süreli nötropeni, bu hasta grubunda infeksiyon riskini ciddi şekilde arttırmaktadır.

Akut lösemili hastalarda uygulanan agresif kemoterapinin bir hafta-10 gün sonrasında hastaların yarıdan fazlasında ateş gelişmekte ve çoğu zaman konak savunmasındaki bozukluklara bağlı yetersiz inflamatuvar yanıt nedeniyle ateş infeksiyonun tek bulgusu olmaktadır.

Hematolojik maligniteli hastalarda ateşin en sık nedeni infeksiyonlardır. Bu hastalarda infeksiyonların mortalite ve morbiditeleri yüksek olduğundan ateş yüksekliği durumunda her hangi bir infeksiyon odağı saptanamasa bile anamnez alınıp tam ve hızlı bir fizik muayenenin ardından kan kültürleri alındıktan sonra empirik antimikrobiyal tedavi başlanması, genel kabul görmüş 'altın standart' yaklaşımıdır.

Febril nötropenik (FEN) hastaların genel olarak %10-20'sinde ateş nedeni bakteriyemidir. %20 hastada bakteriyemi dışı mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonlar, diğer %20 hastada mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen ancak klinik olarak kanıtlanan infeksiyonlar ateş nedeni olmaktadır. Kalan %40-50 hastada ise ateşin nedeni bulunamamaktadır.

Febril nötropenik hastalardaki en ciddi bakteriyel infeksiyonlar primer infeksiyon odağı olsun ya da olmasın kan dolaşımı infeksiyonlarıdır (KDI).

Hematolojik maligniteli özellikle kök hücre nakil (KHN) alıcılarında yapılan çalışmalarda hastanın yaşı, altta yatan malignite türü ve evresi ile KHN yöntemi bakteriyemi riskini belirleyen en önemli faktörler olarak bildirilmektedir.

Bakteriyemi etkeni olan bakterilerin türleri de yıllar içerisinde değişiklik göstermektedir. 1990'lı yılların başına kadar gram-negatif etkenler daha sık izole edilirken sonraki dönemlerde vasküler kateterlerin artan kullanımı, profilaksi uygulamaları, başlangıç empirik tedavide seçilen ilaçların gram-pozitif bakterilere karşı daha az etkili olmaları, kemoterapiye bağlı olarak gelişen mukozit ve diyare nedeniyle gram-pozitif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığı artmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde gram-negatif enfeksiyonların sıklığında yeniden artış gözlenmektedir.

Bakteriyemi etkenlerinin dağılımı ayrıca kurumsal farklılıklar da göstermektedir. Etkin empirik antibiyotik stratejisi belirlenebilmesi için hem kurumsal etken dağılımının ve duyarlılık paterninin bilinmesi, hem de yıllar içerisinde izlem önemlidir.

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hematoloji ve KHN Ünitesi'nde izlenen hematolojik maligniteli ve KHN yapılan hastalardaki febril nötropenik epizod ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığını, etkenlerini, risk faktörlerini ve antimikrobiyal duyarlılıklarını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ

‘Febril nötropeni’ yaklaşık 100 yıldır bilinen ancak ilk kez 1966 yılında tanımlanmış bir sendromdur (1). Ateş ve malignite sendromu olarak tanımlanan bu durumun, immüsupresif hastalarda kendini sınırlayıcı benign epizodlardan hayatı tehdit eden infeksiyonlara kadar ilerleyebildiği belirtilerek, sıklıkla hematolojik maligniteli hastalarda özellikle kemoterapi sonrası geliştiği vurgulanmıştır. Sitotoksik kanser kemoterapisinin artan kullanımına bağlı gelişen nötropenik ateş ve infeksiyonlar sonraki yıllarda önemli bir klinik sorun haline almıştır (2). Bodey ve ark. tarafından 1966 yılında ilk kez nötropeni süresi ve derinliği ile infeksiyon sıklığının ilişkisi tanımlanmıştır (3).

Daha yoğun kemoterapi programları ve başarılı KHN uygulamaları, trombosit transfüzyonları, koloni stimulan faktör kullanımı, santral kateter yerleştirilmesi, daha geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiyallerin kullanımı ve gelişen tanısal teknikler sayesinde hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi uzamakta; hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın, tüm bu uygulamalar sonucu immüsupresif geçirilen süre uzamakta ve bununla ilişkili olarak da çok sayıda infeksiyöz komplikasyon ve daha fazla sayıda fırsatçı patojen kanser hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (4,5).

2.2.TANIMLAR

2.2.1. Ateş Tanımı: Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmıştır (6).

2.2.2. Nötropeni Tanımı:

- Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan veya,
- Nötrofil düzeyi 500-1000/ mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanmıştır (6).

Ayrıca;

- Derin nötropeni (nötrofil düzeyi < 100/ mm³),
- Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü,
- Nötropeni süresinin 10 günden uzun olması nötropenik hastada infeksiyon gelişme olasılığını arttıran faktörler olarak belirlenmiştir (6).

Blastik fazda olan, çok yüksek lökosit sayısına sahip hastalar da başvuru anında, genel durumu bozukluğu ve titreme ile yükselen ateş mevcutsa antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir. Hastaların değerlendirmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır (6).

2.2.3. İnfeksiyon Kategorileri:

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında epizodlar başlıca üç grupta değerlendirilmelidir (6).

2.2.3.1. Nedeni açıklanamayan ateş (FUO): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar olarak infeksiyon bulgusu olmayan izole ateş olarak tanımlanır.

2.2.3.2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ): Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği infeksiyonlardır (örneğin; pnömoni, perianal infeksiyon).

2.2.3.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ): Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan, ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonlardır.

2.2.4. Kateter ile ilişkili infeksiyon Tanımları:

Febril nütropenik hasta izleminde kateterle ilişkili infeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Kateter infeksiyonları ile ilgili tanımlar Febril Nütropeni Çalışma Grubu'nun 2004 yılında yayınladığı Febril Nütropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzunda yer alan şekliyle aşağıda belirtilmiştir (6).

2.2.4.1. Kolonize kateter: Klinik bulgu olmadan, kateter ucu subkutan kateter segmentinden alınan kültürlerde ≥ 15 kob (koloni oluşturan birim) (semikantitatif kültür) veya $> 10^2$ kob (kantitatif kültür) üreme veya kateter birleşme yerinde anlamlı üreme varlığı kateter kolonizasyonu olarak tanımlanır.

2.2.4.2. Çıkış-yeri infeksiyonu: Kateter çıkış yerinin < 2 cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endürasyon veya pürülan akıntı varlığı olarak tanımlanır. Eşlik eden ateş ve kan kültüründe üreme olabilir. Çıkış yeri infeksiyonu klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümente edilebilir.

2.2.4.3. Cep infeksiyonu: Portlu kateter rezervuarı üzerindeki ciltte eritem, nekroz veya port evresinde pürülan eksuda varlığıdır.

2.2.4.4. Tünel infeksiyonu: Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca > 2cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet veya endürasyon saptanması tünel infeksiyonu olarak tanımlanır.

2.2.4.5. Kateterle ilişkili sistemik infeksiyon: Sepsis bulguları olan ve başka klinik infeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik ven ve kateterden aynı etkenin ürediği durumlardır. Mikrobiyolojik dökümantasyonun olmadığı durumda kateter çıkarılması ile sepsisin düzelmesi kateterle ilişkili sistemik infeksiyonun dolaylı bulgusu sayılabilir.

2.2.4.6. Kontamine infüzyon materyaline bağlı sistemik infeksiyon:

İnfüzyon materyali ve periferik kan ültüründe aynı etkenin izole edildiği durumlardır.

2.2.5. İnvaziv Fungal İnfeksiyon:

Son yıllarda hematolojik maligniteli hastalarda uygulanan kemoterapiler ve KHN'ye bağlı yoğun immunsupresyona bağlı olarak invaziv fungal infeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Bu konuda 2002 yılında uluslararası komite tarafından yapılan ayrıntılı tanımlamalar, 2008 yılında revize edilmiştir (7).

Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon tanısı, sadece infeksiyon odağından alınan örneğin histolojik incelemesinde ya da kültüründe mantar saptanması durumunda; *Cryptococcus neoformans* varlığında, beyin-omurilik sıvısında (BOS) kapsüler antijen pozitifliği ya da çini mürekkebiyle boyanmış BOS örneğinde maya hücresi görülmesiyle koyulabilmektedir.

Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri tablo-1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri (7)

Analiz ve örnek	Küfler	Mayalar
<u>Mikroskopik analiz:</u> Steril materyal	* İğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarını gösteren hif ya da maya benzeri yapıların görülmesi	* Normalde steril kabul edilen vücut bölgelerinden alınan (müköz membranlar dışında) iğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde maya hücreleri görülmesi-örneğin <i>Cryptococcus</i> spp. göstergesi olan kapsüllü tomurcuklanan maya hücreleri ya da psödohifli <i>Candida</i> türleri
<u>Kültür</u> Steril materyal	* Bronkoalveolar lavaj sıvısı, kranial sinüs materyali ve idrar dışında steril vücut bölgelerinden steril koşullarda alınan örnekte küf üremesi	* İnfeksiyöz hastalık sürecinde klinik ya da radyolojik olarak anormal bulunan, normalde steril olan vücut bölgesinden steril şartlarda alınan (taze örnek-son 24 saat içinde alınan) örnekte maya üremesi
Kan	* Kan kültürü örneğinde küf üremesi (örn. <i>Fusarium</i> spp.)	* Kan kültüründe maya (<i>Cryptococcus</i> ya da <i>Candida</i> spp.) ya da maya benzeri mantar (<i>Trichosporon</i> spp. gibi) üremesi
<u>Serolojik analiz:</u> BOS	* Uygulanamaz	* Dissemine kriptokokoz tanısında BOS’ta kriptokokal antijen pozitifliği

Yüksek olası (probable) ve olası (possible) invaziv fungal infeksiyon tanısı ise temel olarak üç kriter göz önüne alınarak koyulmaktadır: Konak faktörü, klinik kriterler ve mikolojik kriterler. Yüksek olası invaziv fungal infeksiyon tanısı için bir konak faktörü, bir klinik kriter ve bir mikolojik kriter; olası invaziv fungal infeksiyon tanısı için ise mikolojik faktör yokluğunda bir konak faktörü ve bir klinik kriter varlığı gerekmektedir. Yüksek olası fungal infeksiyon kriterleri tablo 2’de gösterilmektedir (7).

Tablo 2. Endemik mikoz dışı yüksek olası invaziv fungal infeksiyon kriterleri

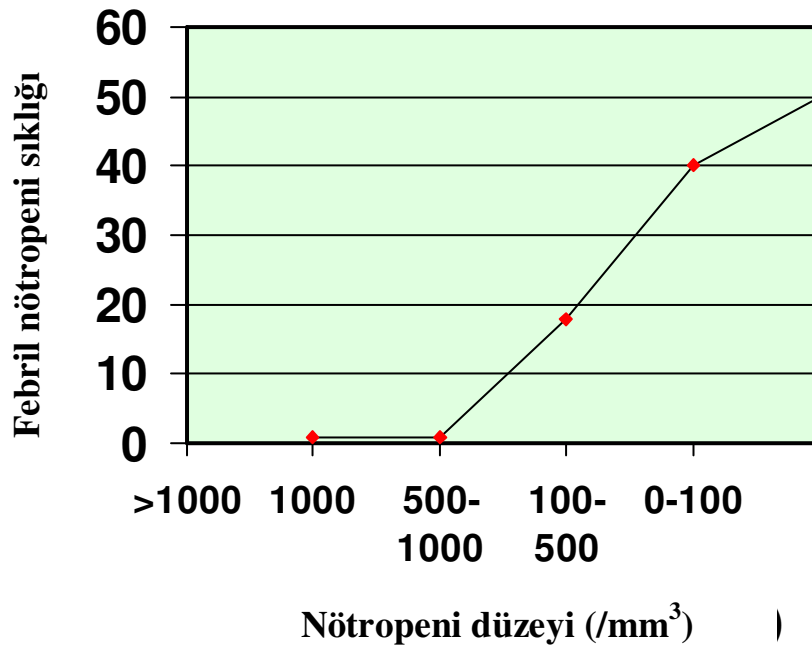
Konak faktörü
• >10 gün, <500 nötrofil/mm³ • Allojeneik KHN alıcısı olmak • Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (3 haftadan uzun süre en az 0.3 mg/kg/gün dozda) • Son 90 gün içinde siklosporin, TNF-alfa blokörleri, alemtuzumab gibi monoklonal antikorlar ya da nükleozit analogu gibi bir T hücre baskılayıcı tedavi almak • Ailesel ciddi immün yetmezlik (kronik granülatöz hastalık ya da ciddi kombine immünyetmezlik gibi)
Klinik kriterler
Alt solunum yolu fungal hastalığı Aşağıdaki 3 bilgisayarlı tomografi (BT) bulgusundan en az birinin varlığı, • Çevresinde halo işareti olsun/olmasın, yoğun içerikli, iyi sınırlı lezyon • Hava-hilal bulgusu • Kavite
Trakeobronşit • Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak ya da skar varlığı
Sinonazal infeksiyon Görüntülemelerde sinüzit ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı, • Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil) • Siyah skar içeren nazal ülserasyon • Paranazal sinüslerden kemik bariyerlere ya da orbitaya uzanım gösteren lezyon
Santral Sinir Sistemi infeksiyonu Aşağıdakilerden en az birinin varlığı, • Görüntülemelerde fokal infeksiyon varlığı • Manyetik rezonans (MR) ya da BT’de meningeal tutulum
Dissemine kandidiyaz Son iki haftada gelişen kandidemi epizodu sonrası aşağıdakilerden en az birinin varlığı, • Karaciğer ve dalakta küçük, hedef benzeri apseler • Göz dibi incelemesinde ilerleyici retinal eksudasyon
Mikolojik kriterler
Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi ya da kültür) Balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, fırça örnekleme ya da sinüs aspirasyon örneğinde küf varlığı • Küf düşündüren fungal eleman varlığı • Kültürde küf üremesi (<i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> ya da <i>Scedosporium</i> türleri)
İndirekt testler (antijen ya da hücre duvar elemanı araştırılması) Aspergilloz • Plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı ya da BOS’ta galaktomannan antijeni saptanması İnvazif fungal hastalık (Kriptokokoz ya da zigomikoz dışı) • Serumda beta-glukan saptanması

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ VE HASTALARDA RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

Hematolojik maligniteli hastaların tıbbi öyküsü, altta yatan hastalıkları ve aldıkları tedaviler bu hastalarda infeksiyon gelişiminde ve infeksiyona bağlı mortalitede önemli rol oynamaktadır (8).

Hematolojik maligniteli hastalarda infeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nötropenidir. Mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü hastalarda infeksiyon riski belirgin olarak artmakta, $100/\text{mm}^3$ altına düştüğünde ciddi infeksiyon ve bakteriyemi oranları çok yükselmektedir (4). Grafik 1'de nötropeni düzeyi ve FEN sıklığı ilişkisi görülmektedir (3). Nötropeni süresi de infeksiyon gelişim sıklığını ve ağırlığını belirlemede önemlidir. Uzun süreli nötropenide daha sık ve ağır epizodlar gözlenmektedir (9).

Grafik 1. Nötropeni derinliği ve febril nötropeni sıklığı ilişkisi



Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi için verilen sitotoksik ajanlar bu hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) mukoza bütünlüğünü bozarak bakteri invazyonuna eğilim hazırlamakta, diğer yandan hücrel ve humoral immün yetmezliğe de yol açarak infeksiyon eğilimini arttırmaktadır. Ayrıca uygulanan intravenöz, üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konak savunma mekanizmalarını zayıflatarak infeksiyon riskindeki artışa katkı sağlamaktadır (9). Nötropenik hastalarda infeksiyon ile ilişkili risk faktörleri Tablo-3'te tanımlanmaktadır.

Tablo 3. Nötropenik hastalarda infeksiyona eğilimi arttıran risk faktörleri

1. Ani başlangıçlı, uzun (>10 gün) ve derin (< 100 hücre/mm ³) nötropeni
2. Nötropeni ile eş zamanlı gelişen hücrel immünitede bozukluk
3. Ciddi mukozit
4. Deri ve mukozal dokularda kanama eğilimi
5. Deriye penetre venöz kateter sayısı
6. Mukoza hasarı ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadan dolayı antibiyotiklerin kaybı, dağılım hacminin değişimi
7. Alerjik reaksiyon eğiliminin artması ve ilaç etkileşimleri

Febril nötropeni gelişimi için tanımlanan ek risk faktörleri de;

- Mekanik bariyer hasarı,
- Flora değişimi,
- Organ disfonksiyonu,
- İmmün sistemin farklı komponentlerini baskılayan ilaçlar kortikosteroid, fludarabin, monoklonal antikorlar,

- Genetik faktörler olarak sıralanabilir (10).

Febril nötropenik hastaların izleminde hastaların düşük ya da yüksek riskli olarak tanımlanması hastane izlemi gereksinimi, seçilecek antibiyotik ve veriliş yolu açısından önemlidir. Düşük riskli hastaların saptanması ve bu hastaların ayaktan tedavisinin ikinci infeksiyon riskini azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı bilinmektedir (11). Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzunda risk gruplarının belirlenmesinde ‘The Multinational Association for Supportive Care in Cancer’ (MASCC) kriterlerinin uygulanması önerilmektedir (6,12). Tablo 4’te MASCC kriterleri açıklanmaktadır.

Tablo 4. Ateşle başvuru esnasında düşük riskli nötropenik ateş skarlama sistemi (MASCC kriterleri)

Özellik	Skor
• Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
-Asemptomatik	5
-Hafif semptom	3
-Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
• Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
• KOAH olmaması	4
• Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup	4
önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	
• İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
• Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
• Yaş < 60**	2
* Sadece birini seçiniz	
** 16 yaş ve altı için geçerli değildir	

MASCC skoru hasta febril epizod geliştirdiğinde Tablo 4’teki kriterlere göre hesaplanmaktadır. Maksimum skor 26’dır. Skorun ≥ 21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısı

500/mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır (6).

Yüksek riskli hasta grubu tanımı içerisinde;

- Önceden hastaneye yatma öyküsü,
- Kontrolsüz kanser,
- İlave olumsuz faktörlerin varlığı;
 - Hipotansiyon ve/veya bilinç bulanıklığı,
 - Solunum yetmezliği,
 - Dehidratasyon, diyare,
 - Yetersiz oral alım,
 - Belirgin kanaması olan hastalar yer almaktadır (13).

Düşük riskli febril nötropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir.

Ayaktan oral tedavi alacak hastalarda MASCC skorunun ≥ 21 olması ve;

- Bulantı-kusma, mukozit gibi oral alım bozukluğuna neden olabilecek durum olmaması,
- Hastaneye her an ulaşılabilir olunması,
- Tedavi uyumu açısından güvenilirlik gerekmektedir.

Febril nötropenide yatarak intravenöz (İV) tedaviyi takiben oral tedavi önerilen durumlar şunlardır:

- Düşük riskli iken İV başlanmış olan ve

- Ateşi düşen,
- Klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş olan infeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,

- Oral tedavi alabilecek hastalar.
- Yüksek riskli iken İV tedavi başlanmış olan ve
 - Tedaviyi takip eden ilk beş gün içinde ateşi düşen,
 - Enfeksiyon etkeni ya da odağı gösterilemeyen,
 - Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar.

Bunlar dışında yüksek riskli hastalar hastanede parenteral tedavi ile izlenmelidir. Tedavi hasta nötropeniden çıkana kadar sürdürülmelidir (6).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Febril nötropeni, kanser hastalarındaki en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. İlk kez 1966 yılında Bodey ve ark. tarafından nötropeni süresi ve derinliği ile enfeksiyon sıklığının ilişkisi tanımlanmış, nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların mortalitesinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (3). 1971 yılında bu hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler ile kombinasyon tedavileri gündeme gelmiş (karbenisilin + gentamisin), 1978 yılında kombinasyon tedavilerini karşılaştıran ilk EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışması yapılmıştır (14,15). Bu çalışmaların sonrasında 70-80'li yıllarda tüm FEN hastalara hastanede geniş spektrumlu kombinasyon tedavisi başlama eğilimi oluşmuştur. 1987 yılında yapılan EORTC çalışmasında seftazidim/amikasin kombinasyonunun dökümente enfeksiyon oranını %65-70'ten %25-30' düşürdüğü, mortalitenin %9'a gerilediği belirtilmiştir. 1990 yılında ilk değerlendirmede ayrıntılı fizik muayenenin gerekliliği vurgulanmıştır (16). Doksanlı yılların sonlarında artık hastalar, düşük ve yüksek riskli hastalar olarak ayrılmaya ve empirik tedavi yaklaşımları da bu doğrultuda oluşturulmaya başlanmıştır (12, 13).

Febril nötropeni gelişme riski ayrıca tedavi rejimleri, verilen tedavi dozu yoğunluğu ve hasta populasyonu ile ilişkilidir. Bu risk, kemoterapinin ilk siklusunda, indüksiyon kemoterapisi sırasında en yüksektir ve en yüksek riskli hasta grubu ileri yaştaki komorbiditesi olan hastalardır (17).

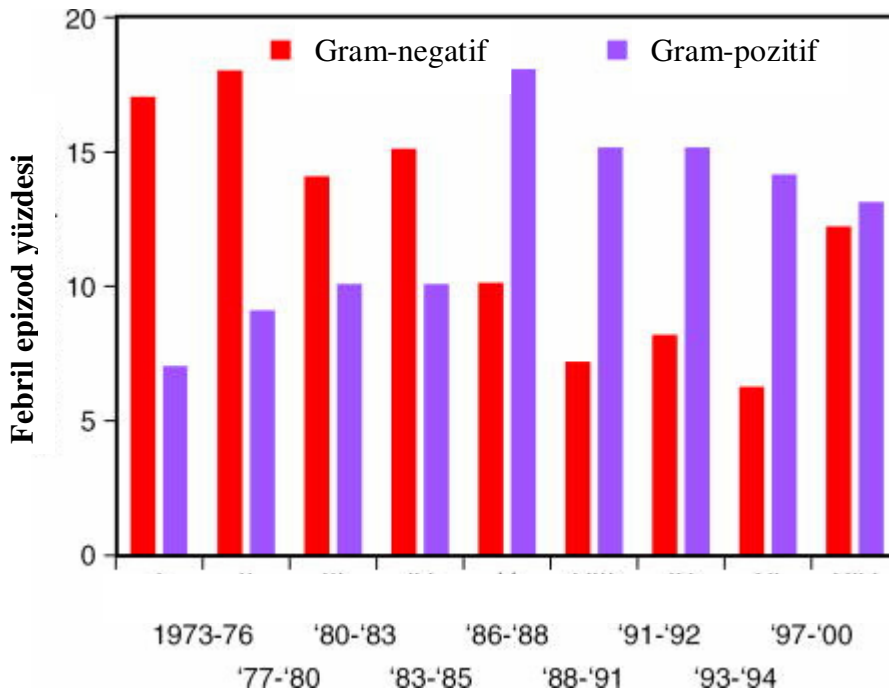
Mukozit gibi kemoterapi sonrası gelişen mekanik bariyer hasarı da hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyona eğilimi arttıran önemli nedenlerdendir. Lenfoma ve akut lösemi tedavilerinde B ve T hücre reseptörlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorların kullanımının yaygınlaşması ile de enfeksiyon riski artmıştır (8). Ayrıca son yıllarda kanser hastalarında FEN gelişiminde genetik faktörlerin de etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Manno  bağlayıcı lektin (MBL) düzeyleri düşük olan hastalarda FEN gelişiminin yaklaşık iki kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (18).

Febril n tropenik hastalarda mortaliteyi arttıran en önemli nedenler altta yatan hematolojik malignite, hastalık evresi, komorbid hastalıklar ve bakteriyemi, pnömoni ya da sepsis gibi enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesidir. Bu nedenle FEN hastada, ilk bir saat içinde başlanacak etkin empirik antibiyotik tedavisi yaşamsal önem taşımaktadır (19).

2.5. ETKENLER

Febril nötropenik hastalardaki fatal infeksiyonlar çoğunlukla bakteriyel kökenlidir. Önceki yıllarda esas olarak gram-negatif patojenler etken olarak saptanırken, 1970’li yıllardan 1980’li yıllara gelindiğinde etken sıklığı gram-negatiflerden pozitiflere doğru değişmiştir (20). Yıllar içerisinde KDİ etkenlerinin dağılımındaki değişiklikler grafik 2’de gösterilmektedir.

Grafik 2. Yıllar içerisinde KDİ etkenlerinin dağılımındaki değişiklikler



Gram-pozitif bakterileriyemilerin yaklaşık olarak %80-85’ine koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), viridans streptokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokok türleri neden olurken kalan %15-20’lik kısımdan ise pnömokoklar, difteroidler ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur (21). Bu bakteriler genel olarak metisilin ve diğer beta-laktam türevi antibiyotiklere dirençlidirler. Son yıllarda alfa-hemolitik streptokoklar da artan sıklıkta etken olarak izole

edilmektedir. Özellikle sitozin arabinozid (ARA-C) ile tedavi edilen ve ciddi mukoziti olan hastalarda bakteriyemi ve bazen bu tabloya eşlik eden akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) tablosu gözlenmektedir. Profilaktik kinolon kullanımının streptokokal infeksiyon sıklığını arttırdığı ve bu tedaviye H2-reseptör blokörü ve antiasitlerin eklenmesinin gastrik ve özefageal kolonizasyonu arttırarak bakteriyemi gelişiminde de artışa neden olduğu düşünülmektedir (22,23). Vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu da giderek artan oranlarda saptanmaktadır (24). Febril nötropenik hastalarda uzamış nötropeniye bağlı olarak vankomisin direnci mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (25).

Gram-pozitif bakterilerle gelişen infeksiyonlarda artış nedenleri;

- Yoğun kemoterapi ve radyoterapinin GİS'te hasar ve mukozite neden olarak mikroorganizmalar için giriş kapısı oluşturması,
- Derin ve uzamış nötropeni,
- Müköz membranların farkına varılmayan herpetik lezyonları,
- Uzun süreli kalıcı intravenöz kateter kullanımının artması,
- H2-reseptör blokörleri ve antiasitlerin yoğun kullanımı (gastrik ve özefageal kolonizasyonda artış),
- Kinolon ya da ko-trimoksazol profilaksisi olarak sıralanabilir (11, 26,27).

Sağlıklı populasyonda nadiren rastlanan bazı gram-pozitif bakteriler de FEN hastalarda infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle uzun süre nötropenik kalan, hematolojik malignitesi olan grupta kalıcı kateterli ve daha önceden antibiyotik tedavisi almış olanlarda cilt florası elemanı olan

Corynebacterium jeikeum, bakteriyemi etkeni olarak bildirilmektedir (22). Bu bakteri perianal fissur ya da sellülit yoluyla, kemik iliği biyopsisi ya da santral kateter giriş yerlerinden dolaşıma geçmektedir. Penisilin ve sefalosporinlere yüksek oranda direnç gösterdiğinden tedavide tek seçenek glikopeptit antibiyotiklerdir; ayrıca, kateterin çekilmesi de önerilmektedir (20).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda genel olarak gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyonlara daha sık rastlanırken, gram-negatif bakterilerin izolasyonunda da artış saptanmaktadır (28). Cordonnier ve ark.nın (29) yaptıkları çalışmada FEN hastalarda gram-negatif infeksiyonlar için risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmada ileri yaş, sistemik steroid kullanımı, ilk 7 gün içinde sistemik antifungal kullanımı, barsak dekontaminasyonu yapılmaması, son 7 gün içinde beta-laktam antibiyotik kullanımı ve üriner semptomların varlığı gram-negatif infeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. Kök hücre nakli ve laminar hava akımı varlığı ise koruyucu faktörler olarak saptanmıştır (29).

Son yıllarda, gram-negatif bakterilerde giderek artan antimikrobiyal direnç, immünyetmezlikli hastalarda mortalite, morbidite ve maliyette önemli artışa neden olmaktadır (30,31,32). Gram-negatif bakterilerde empirik tedavide kullanılan ajanlara karşı en önemli direnç mekanizması beta-laktamaz üretimidir. Bunun nedeni de bu enzimlerin çoğunun plazmid ve transpozon kontrolünde olması ve direnç genlerinin duyarlı olan başka bakterilere aktarılabilmesidir. Güncel olarak; klinikte *Enterobacteriaceae* ile ilgili en önemli sorun, kromozom kontrolündeki grup-1-beta-laktamazlar ve plazmid kontrolündeki genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlardır (GSBL) (33). Febril nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonlar sırasında gram-negatif etkenlerden en sık izole edilen *E.coli* ve

Klebsiella türlerinde GSBL yapımı, diğer yaygın kullanılan beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara da artan direnç tedavi seçiminde sorun oluşturmaktadır (34).

Kinolon profilaksisinin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde kinolon dirençli *E.coli* sıklığında da artış izlenmektedir. Bu veriler merkezler arasında değişiklik gösterdiğinden empirik tedavi yaklaşımları belirlenirken lokal veriler göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Ayrıca çoklu direnç mekanizmalarına sahip nonfermentatif bakteri izolasyon sıklığındaki artış, FEN hastalarda infeksiyonların daha da mortal seyretmesine neden olmaktadır. Çoklu dirençli gram-negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlarda mortalitenin 7 kat arttığı belirtilmektedir (35). *Stenotrophomonas maltophilia*, nadir rastlanan bir gram-negatif patojen olmasına karşın son yıllarda febril nütropenik hastalarda önemli bir infeksiyon etkeni haline gelmiştir ve bu bakteri ile gelişen infeksiyonlar yüksek oranda mortal seyretmektedir. Yapısındaki farklı özelliklere sahip iki tür beta-laktamaz nedeniyle bu bakteri, karbapenemler dahil tüm beta-laktam antibiyotiklere yüksek oranda direnç göstermektedir (36). İzole edilen süşun duyarlılığına göre tedavi planı yapılmalıdır. Tedavide kullanılabilecek ajanlar ko-trimoksazol ve bazı kinolon türevleri ile sınırlıdır. Bu hastalarda erken tanı ve kombinasyon tedavisi en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur (37).

Febril nütropenik hastalarda anaerobik infeksiyonlara nispeten daha az sıklıkta rastlanır (38,39). Anaerop etken ilişkili infeksiyonlar, çoğunlukla polimikrobiyal olup sıklıkla perianal sellülit ve nekrotizan gingivit ile ilişkilidirler. En önemli etkenler *Bacteroides fragilis* ve diğer *Bacteroides*

türleridir. *Clostridium difficile*'e bağlı ishal ve psödomembranöz enterokolit tablosu, kanser kemoterapisi ya da kullanılan diğer antibiyotiklere bağlı olarak nötropenik hastada ciddi sonuçlar doğurabilir (9). Febril nötropenik epizodlarda izole edilen bakteriler tablo 5'te gösterilmiştir (40) .

Tablo 5. Febril nötropenik epizodlarda izole edilen bakteriyel etkenler

Gram-pozitif kok ve basiller	Gram-negatif kok ve basiller	Anaerobik kok ve basiller
Stafilokok türleri <i>S.aureus</i> Koagülaz negatif stafilokoklar Streptokok türleri <i>S. pneumonia</i> <i>S. pyogenes</i> Viridan grup streptokoklar <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Bacillus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Stomatococcus mucilaginosus</i> <i>Lactobacillus rhammesus</i> <i>Leuconostoc</i> spp.	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Haemophilus influenza</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Citrobacter</i> spp. <i>Flavobacterium</i> spp. <i>Chromobacterium</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. (<i>P.aeruginosa</i> dışı) <i>Legionella</i> spp. <i>Neisseria</i> spp. <i>Moraxella</i> spp. <i>Eikenella</i> spp. <i>Kingella</i> spp. <i>Gardnerella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Erwinia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Hafnia</i> spp. <i>Flavimonas oryzihibitan</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Edwardsiella</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Morganella</i> species <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Leptotrichia buccalis</i> <i>Methylobacterium</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp. <i>Veillonella</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Son yıllarda, kullanılmakta olan T hücre baskılayıcı kemoterapötik ajanlar nedeniyle mikobakteriyel enfeksiyonlar da artış göstermektedir (4). Lenforetiküler malign hastalıkların tedavisinde kullanılan monoklonal antikor türevleri nedeniyle tüberküloz sıklığı artmaktadır (9). Özellikle KHN sonrası gelişen steroid dirençli cilt ve gastrointestinal sistem Graft-versus-host hastalığı (GVHD) tedavisinde kullanılan TNF-alfa antagonistlerinin kullanımı latent tüberküloz aktivasyonu için risk olarak bildirilmektedir (41).

Nötropenik hastalarda uygulanan yeni tedavi rejimlerine ve KHN'lere bağlı olarak daha uzun süreli nötropeni gelişmesi, ek olarak uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması fungal kolonizasyona ve fungal enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır (4). Fungal enfeksiyonlar nötropenik hastalarda görülen sekonder enfeksiyonların en sık nedenleri arasında olup önemli mortalite ve morbidite nedenidir (9). Mantar enfeksiyonlarına sık yol açan en önemli iki etken *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp.'dir. Sık karşılaşılan klinik tablolar ise üst gastrointestinal sistemin *Candida* enfeksiyonu, kandidemi, kronik dissemine kandidiyaz, fungal sinüzit, aspergillus pnömonisi ve dissemine aspergillozudur (20,42). Ayrıca son yıllarda vorikonazol profilaksisi ile ilişkili olarak zigomikoz grubu küf mantarlarına bağlı enfeksiyonlarda da artış saptanmaktadır (43). İnvaziv fungal enfeksiyonların gelişiminde başlıca risk faktörleri tablo 6'da gösterilmektedir (44).

Tablo 6. İnvaziv fungal infeksiyon gelişiminde başlıca risk faktörleri

Risk faktörü	Candida infeksiyonu	Aspergillus infeksiyonu
Nötropeni	+	+
Steroid kullanımı	+	+
Graft Versus Host Hastalığı	+	+
Kalıcı SVK	+	-
Bakteriyel infeksiyon varlığı	+	+
Geniş spektrumlu antibakteriyel kullanımı	+	-
Yetersiz profilaksi	+	+
CMV infeksiyonu	-	+
Mukozal kolonizasyon	+	+
İnşaat çalışmaları	-	+

Viral infeksiyonlarla ilişkili en önemli etken herpesvirus grubudur. Kök hücre nakli yapılmış hastalarda sitomegalovirus (CMV) ile gelişen infeksiyonlara daha sık rastlanırken, hematolojik maligniteli hasta grubunda CMV infeksiyonları daha nadir görülmektedir (45). Peroral cilt-mukoza lezyonları, orofaringoözefajitler herpesvirus grubuyla gerçekleşen infeksiyonlar içinde sayılabilir. Özellikle kortikosteroid tedavisi bu infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Ayrıca bu hastalarda respiratuar sinsidyal virus (RSV), influenza, adenovirus ve insan parainfluenza virusu ile artmış pnömoni riski mevcuttur (4).

Mantar olarak yeniden sınıflandırılan *Pneumocystis jirovecii* özellikle hücresel immünyetmezlik varlığında ve dönemlerinde sık pnömoni nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (46).

2.6. KLİNİK YAKLAŞIM

Nötropenik hastalarda özellikle anemi de eşlik ediyorsa inflamasyon belirti ve bulguları siliktir ya da hiç bulunmaz. Bu nedenle endurasyon, eritem, püstülasyon gibi bulgular olmaksızın deri infeksiyonları; balgam, dinleme bulguları, akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın pulmoner infeksiyonlar; dizüri, piyüri olmaksızın idrar yolu infeksiyonları; meningeal irritasyon bulguları ve BOS bulguları olmaksızın menenjit; fluktuasyon gelişmeksizin perianal apse görülebilir (40).

Ancak ayrıntılı öykü ve günlük fizik muayene ihmal edilmemelidir. Bu hastalarda infeksiyonun en sık görüldüğü bölgeler diş ve dişetleri, farenks ve ağız mukozası, özefagus, akciğerler, burun ve sinüsler, perine ve anal bölge, üriner sistem, GİS, kateter giriş bölgeleri, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları ve göz dibidir. Özellikle bu bölgelere yönelik dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu bölgelerdeki tek infeksiyon bulgusu ağrı olabilir (40).

2.7. LABORATUVAR YAKLAŞIM

2.7.1. Temel Laboratuvar Testleri:

Febril nötropenik hastaların başlangıç değerlendirilmesinde ve tedavi sırasındaki izleminde; tam kan sayımı, periferik yayma, serum kreatinin ve elektrolit düzeyleri, kan üre azotu (BUN) ve transaminaz ölçümleri destek tedavisi ve ilaç toksisitesinin izlemi için önemlidir. Yoğun tedavi alan hastalarda testlerin üç günde bir tekrarlanması önerilir. Amfoterisin B gibi nefrotoksik tedaviler uygulanan hastalarda daha sık ölçülmesi önerilmektedir (40).

2.7.2. Mikrobiyolojik İncelemeler:

Febril nötropenik hastalarda uygun mikrobiyolojik örnek alınması her zaman mümkün olmayabilir. Hastaların genel durum bozukluğu, mevcut trombositopeni gibi faktörler bronkoskopi, iğne biyopsisi gibi invaziv tanısal yaklaşımları kısıtlamaktadır. Bu nedenle klinik ve laboratuvar işbirliği çok önemlidir (11,47,48).

Tüm ateşli nötropenik hastalardan antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce en az iki set kan kültürü alınmalıdır. Santral venöz kateteri (SVK) olan her hastadan periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere yine en az iki set olarak kan kültürü alınmalıdır (40,47,48). Her set için en az 20 ml kan alınması ve kullanılacak kan kültür sistemlerinin devamlı monitörize otomatize kan kültür sistemleri olması önerilmektedir (47).

Kan kültürü alınırken cilt antisepsisine çok dikkat edilmelidir. Çünkü bu hasta grubunda cilt florası elemanları olan KNS'ler, difteroidler ve alfa hemolitik streptokoklar sıkça infeksiyon etkeni olabilmektedir. *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium jeikeium* gibi deri florası elemanı bakterilerin etken olarak kabul edilmeleri için, en az iki kültür setinde üremeleri gerekmektedir (11).

Mayaların kan kültüründe üretilmesi daha zordur. *Candida* türlerinin izolasyonu için lizis santrifügasyon yöntemi daha etkin olabilir. Yavaş üreyen mantarlar, *Bartonella* ya da *Brucella* gibi organizmalar için kan kültürlerinin uzun süreli izlemi önerilmektedir (47,49).

Kateter kültürleri için kateterin çıkarılması gerekir. Kateter ucu semikantitatif ya da kantitatif yöntemlerle ekilir. Kateter çıkarılmadan tanı koymak için kateterden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde pozitiflik saptama

zamanlarının karşılaştırılması, kateter lümeninden alınan kanın boyama yöntemleriyle incelenmesi seçilebilir (47,48).

İnfeksiyon belirti ve bulguları varlığında; idrar, dışkı ve BOS'tan direkt bakı ve kültür için örnekler alınmalıdır (40). Balgam örnekleri üst solunum yolu florası ile kontamine olduğundan çoğunlukla tanısız değildir. Solunum yolu örneği olarak bronkoalveolar lavaj, bronşiyal sıvı ya da transbronşiyal biyopsi daha değerlidir (47).

Burun, boğaz, idrar ve rektal sürüntü örnekleri hastalık bulgusu yokluğunda anlamlı değildir. Ancak infeksiyon kontrolü açısından burun ve boğazda metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA), penisilin dirençli pnömokok (PRSP) ya da *Aspergillus* spp. kolonizasyonu ve rektal sürüntü örneğinde *P.aeruginosa*, çoklu-dirençli gram-negatif basiller, VRE kolonizasyonunun belirlenmesi önemli kabul edilmektedir (40).

2.7.3. Radyolojik İncelemeler:

Febril nötropenik hastalarda solunum yolu infeksiyonu düşündüren belirti ve bulgular varlığında dahi akciğer grafisi normal olabilir, ancak mutlaka çekilmelidir (11,48). Akciğer grafisinin normal olduğu hastaların yarısından fazlasında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (HRCT) pnömoni bulguları saptanabilmektedir (40). Genel durum bozukluğu ya da trombositopeni nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda HRCT'de saptanan 'hava-hilal' görünümü, aspergilloz tanısını düşündüren önemli bir bulgudur (11,48,49). Hepatosplenik kandidiyaz varlığında dalakta, abdomen ultrasonografi

(USG) ya da tomografide saptanan ‘boğa gözü’ lezyonları karakteristik bulgudur (11).

2.7.4. Serolojik Yöntemler:

Febril nötropenik hastalarda ateş başlangıcında, mikrobiyolojik testler sonuçlanıncaya kadar, etyolojiye yönelik serolojik testler, erken ve etkin tedavi başlanması, tedaviye yanıtın izlenmesi ve tedavi sonlandırma kararının verilmesi açısından son derece önemlidir. Son yıllarda çok sayıda çalışmada farklı ‘biomarker’ların (biyolojik göstergelerin) FEN hastada değeri araştırılmıştır. Bunlar arasında C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) ile ilişkili çalışmalar öne çıkmaktadır. Ayrıca interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinler de araştırılan diğer göstergelerdir.

C-reaktif protein, inflamatuvar olaydan 4-6 saat sonra hepatositlerden salınan ve *Streptococcus pneumoniae* C polisakkaridini presipite eden bir protein olarak tanımlanmıştır. Doku hasarı ya da inflamatuvar olaya yol açan, infeksiyon ya da infeksiyon dışı bir hastalığı göstermektedir. Febril nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyonlarda CRP düzeylerinde artış görülmesine karşın klinik değeri tartışmalıdır. Nötropenik ateşli çocuklarda yapılan bir çalışmada CRP’nin bakteriyemi ya da lokalize infeksiyonları FUO ya da viral infeksiyonlardan ayırmada faydalı olmadığı gösterilmiştir (50).

Prokalsitonin, kalsitonin öncül hormonu, CALC-gen ilişkili bir peptittir; ‘hormokin mediatörlerin’ prototipidir. Normal metabolik durumda tiroid bezi C hücreleri, akciğer ve pankreas nöroendokrin hücrelerinden salgılanmaktadır. İnfeksiyon durumunda ise tüm parankimal dokulardan, karaciğer, böbrek ve

adipoz dokulardan salgılanabilmektedir. İnflamatuvar yanıtın erken göstergesidir, ciddi bakteriyel infeksiyonlarda özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Steroidler ya da immunsupresif tedavilerden etkilenmemektedir ve prognostik değeri yüksektir. Kliniğimizde, Dr. Funda Yetkin'in 2003 yılında GÜTF hastanesi Hematoloji ve Onkoloji kliniklerinde izlenen febril nötropenik hastalarda PCT düzeyinin tanısal ve prognostik değerinin araştırıldığı tez çalışmasında da PCT düzeylerinin nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonların erken tanısında ve izleminde, tedaviye yanıtın ve prognozun saptanmasında yararlı olduğu ve CRP'den daha üstün olduğu belirtilmiştir (51).

İnterlökin-6 küçük, glikozillenmiş bir proteindir. Hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özellik taşımaktadır, inflamatuvar cevabın yönetiminde rol almaktadır. Genel olarak bakteriyemi ve endotoksemi durumunda 2-6 saat içinde yükselmekte ve 12-72 saat yüksek kalmaktadır. Sepsiste proinflamatuvar sitokin cevabını göstermede TNF-alfa ve interlökin-1'den (IL-1) daha yavaş yükselmekte ancak daha uzun süre yüksek kalmaktadır. CRP gibi geç yükselen göstergelerle birlikte tanısal değeri artmaktadır (52,53). İnterlökin-8 ise nötrofil kemotaksisinden sorumlu bir kemokindir; monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinden salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda CRP ve IL-8 yüksekliği birlikte değerlendirildiğinde antibiyotik kullanım oranlarının %49'dan %31'e gerilediği belirtilmektedir. Prokalsitonin ve IL-8'in birlikte yüksekliğinin sepsis ve FEN tanısında duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %90 bulunmuştur (54,55,56).

Engel ve ark.nın çalışmasında bakteriyemik hastalarda PCT değeri IL-8'den daha değerli bulunmuş, ancak IL-8 yüksekliğinin gram-negatif bakteriyemiye daha iyi işaret ettiği belirtilmiştir (57). Fleischhack ve ark.nın çalışmasında PCT,

CRP, IL-6, IL-8, çözünür IL-2 reseptör ve çözünür TNF reseptörü 2 serum düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm belirteçler gram-negatif bakteriyemilerde yüksek bulunmuş, ancak en yüksek sensitivite ve spesifitenin PCT düzeylerine ait olduğu belirtilmiştir (58). Prat ve ark.nın yaptığı çalışmada da febril nötropenik hastalarda PCT, neopterin, CRP, IL-6 ve IL-8 düzeyleri karşılaştırılmış ve PCT düzeylerinin gram-negatif bakteriyemilerde ilk 24-48 saat içinde yükseldiği, diğer göstergelerde benzer artış saptanmadığı bildirilmiştir. Yine ateşin dört ve beşinci günlerinde yükselmeye başlayan PCT düzeylerinin de olası fungal infeksiyonlar için gösterge olabileceği vurgulanmıştır. Sonuç olarak da PCT düzeylerinin febril nötropenik hastalarda erken dönemde etyolojiye yönelik fikir verebileceği ve infeksiyona konak cevabını izlemeye de yararlı olabileceği belirtilmiştir (59).

Son yıllarda fırsatçı mantar infeksiyonlarının tanısında da serolojik testler önem kazanmıştır. Mantar hücre duvarı elemanlarının ve fungal genomik DNA'nın saptanması temeline dayanan testler yaygınlaşmaktadır. İnvaziv aspergilloz tanısında galaktomannan antijeni ve beta-glukan düzeylerinin saptanması, *Candida* infeksiyonlarının tanısında beta-glukan düzeylerinin ve genomik DNA'nın saptanması yol göstericidir. Zigomikozların tanısında henüz güvenilir, kültür dışı serolojik tanı yöntemi bulunmamaktadır. Tablo 7'de mantar infeksiyonlarının tanısında serolojik belirteçler gösterilmektedir (60).

Tablo 7. Mantar infeksiyonlarının tanısında serolojik belirteçler

Mantar	GM ¹	BG ²	PCR ^{3,*}
<i>A.fumigatus</i>	+	+	+
Fumigatus dışı <i>Aspergillus</i>	+	+	+
<i>Fusarium</i>	-	+	+
Zikomikozlar	-	-	+
<i>Candida</i>	-	+	+
<i>Cryptococcus</i>	***	±***	+
<i>Penicillium</i>	+	+	+
<i>Paecilomyces</i>	+	+	+

* Genomik fungal DNA saptanmasına ilişkin tecrübe *Aspergillus*, *Candida* ve *Cryptococcus* dışındaki mantarlarda sınırlıdır.

** *Cryptococcus* hücre duvarı elemanı olan galaktozylomannan aspergillus GM'ı ile çapraz reaksiyon gösteren epitoplara sahiptir.

*** *Cryptococcus* hücre duvarının içerdiği 1-3 β-D-glukanın az bir kısmı dolaşıma salınır. İnvaziv kriptokokozlu hastaların sadece %25'inde dolaşımda BG saptanabilir

¹GM: Galaktomannan, ²BG: Beta-glukan, ³PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

2.8. TEDAVİ:

Nötropenik hastalarda ateşin yükselmesini takiben empirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanması standart bir uygulama olarak kabul edilmektedir (6,40). Başta kan kültürü olmak üzere laboratuvar örnekleri alındıktan hemen sonra tedavi başlanması mortaliteyi azaltan en önemli faktördür (6,40). Febril nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonların yaklaşık %60'ı 48-72 saat sonra mikrobiyolojik ya da klinik olarak dökümente edilebilmektedir (4). Hastalarda infeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa bile tedavi başlanmalıdır. Ayrıca kanserli hastalarda nötropeni ve ateşin varlığı hastaların kanser kemoterapisi açısından sorun oluşturmamaktadır. Aksine, özellikle kemik iliğinin kanser hücreleri ile infiltre olduğu durumlarda, kemoterapinin, hastanın

nötropeniden çıkmasını sağlayıp immunsupresyonu düzelteceğinden bir an önce başlanması önerilmektedir (9).

2.8.1. Başlangıçta empirik antimikrobiyal tedavi yaklaşımları:

Febril nötropenik hastaların hızla tedavi edilmesi ve tedavi süresince hastaların yakından izlenerek yeni infeksiyon verilerine göre tedavide gerekli değişikliklerin yapılması gerekmektedir. Empirik tedavi seçimi, her merkezin kendi verilerine göre belirlenmelidir (4,21). Tedavideki tüm gelişmelere rağmen başlangıçta septik şokla hastaneye başvuran hastaların prognozu oldukça kötüdür (61). Son yıllarda hastaların düşük ya da yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmesi ve risk gruplarına özgü tedavi yaklaşımlarının uygulanması benimsenmiştir (4,22,62). Tablo 8’de ateşli nötropenik hastalarda prognozu belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalarda saptanan faktörler gösterilmiştir (9).

Tablo 8. Febril nötropenik hastalarda düşük ve yüksek risk faktörleri

	Düşük riskli hasta	Yüksek riskli hasta
<u>Epizod başlangıcında</u>	- Organ disfonksiyonu ve hipo/hipertansiyon olmaması - Diyare, kusma ya da yutma güçlüğü olmaması - Fokal nörolojik bulgu olmaması - Varsa SVK’nın açık olması - Alta yatan hastalığın kontrol altında olması - Son kemoterapi üzerinden en az 7 gün geçmiş olması - Beklenen nötropeni süresinin <10 gün olması - Hasta yaşının 1-65 yaş arasında olması	- Septik şok ve organ yetmezliği olması - > 10 gün sürmesi beklenen nötropeni - Vücut ısısının >39° C olması - Barsak veya kateter infeksiyonu
<u>Epizod sırasında</u>	- PNL<100/mm³, ancak yükseliyorsa - Monosit >100/mm³ - Hematokrit >%15 - Trombosit sayısı >75.000/mm³ ve yükseliyorsa - CRP <50 mg/ml - Normal akciğer grafisi varlığı	- CRP>90 mg/ml - Trombosit sayısı 10-50.000/mm³ - Monosit <100/mm³ - Organ yetmezliğinde artış

2.8.1.1. Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda empirik antibakteriyel tedavi:

Bu grup hastada başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim sözkonusudur (4,6). Son yıllarda en çok kabul gören yaklaşım geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerle monoterapi uygulamasıdır. Ayrıca özel bir endikasyon olmadıkça başlangıçta empirik glikopeptit kullanımından da kaçınılmaktadır (9).

2.8.1.1.1. Aminoglikozit + beta-laktam kombinasyonu: Uzun yıllar standart yaklaşım olarak uygulanan bu kombinasyon günümüzde önemini yitirmektedir. Bir aminoglikozit antibiyotik (amikasin, gentamisin, netilmisin gibi) ile antipsödomonal etkili bir beta-laktam (sefalosporinler, geniş spektrumlu penisilinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar) veya aztreonamdan biri kombine olarak kullanılır (5,63,64). Ülkemizde, geniş spektrumlu penisilinlere yaygın direnç olduğundan ve günlük uygulama dozları çok yüksek olduğundan kullanımları kısıtlıdır (9).

Aminoglikozit günlük toplam dozu tek seferde verilebilir. Kombinasyon tedavisi yalnızca sepsis ve septik şoktaki hastalarda önerilmektedir (61). *P.aeruginosa* infeksiyonları için de kombinasyon tedavisi kullanımı azalmaktadır. Etki spektrumunda önemli bir genişleme sağlamamakla birlikte nefrotoksisiteyi arttırdığına ilişkin görüşler ağır basmaktadır (65). Bir diğer alternatif olan kinolon ve beta-laktam antibiyotik kombinasyonu da kullanılmış ve çeşitli çalışmalar ile etkili olduğu gösterilmiştir (66). Ancak bu kombinasyon, izole edilen suşa bağımlı olarak sinerjistik olmayabilir.

2.8.1.1.2. Tek başına antipsödomonal beta-laktam uygulaması

(monoterapi): Monoterapi olarak kullanılabilecek antibiyotikler antipsödomonal etkili beta-laktamlar (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya bazı beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlardır (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam). Yapılan çok sayıda çalışmada monoterapinin de en az kombinasyon tedavileri kadar etkin olduğu gösterilmiştir (64,65). Ancak artan *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinde ağırlıklı olarak saptanan GSBL sıklığı seftazidim monoterapisinin kullanımını kısıtlamaktadır (4,6). Monoterapi ve kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı, 7807 hastayı içeren toplam 47 araştırmanın meta analiz sonuçlarına göre ölüm riski monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan grupta benzer bulunmuştur (67). İki grup arasında hematolojik kanseri olanlar, derin nötropenisi olanlar ($<100/mm^3$), bakteriyemik olanlar ve *P. aeruginosa* enfeksiyonu olanlar gibi alt gruplarda da anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi başarısı açısından monoterapi grubu daha avantajlı saptanmış, ancak çalışmalar arasında belirgin heterojenite olduğuna dikkat çekilmiştir. Aynı beta-laktam antibiyotiğin monoterapi ve kombinasyon tedavisi içinde kıyaslandığı toplam 9 çalışmada da tedavi başarısı açısından bir farklılık saptanmazken, farklı beta-laktam antibiyotiklerin kıyaslandığı 38 çalışmada tedavi başarısı monoterapi alan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Alt grup analizinde ise kanıtlanmış enfeksiyonu olan ve hematolojik kanserli hastalarda monoterapi belirgin olarak üstün saptanmıştır. Süperenfeksiyon gelişimi açısından iki grup arasında fark saptanmazken yan etkiler kombinasyon tedavisi alan grupta belirgin derecede daha sık gözlenmiştir. Monoterapi gerek tedavi başarısı, gerekse daha az yan etkiye neden olması açısından üstün bulunmuştur. Öte yandan bu metaanalizde

değerlendirmeye alınan çalışmalarda monoterapi olarak genellikle geniş spektrumlu, ‘yeni’ beta-laktam antibiyotiklerden biri (karbapenem, seftazidim, sefepim veya piperasilin-tazobaktam) kullanılmış, kombinasyon tedavisinde ise ‘eski’ bir üreidopenisilin veya sefalosporin bir aminoglikozitle kombinasyon halinde kullanılmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak, ‘eski’ beta-laktam antibiyotiklerin tek başına ya da aminoglikozitlerle kombine olarak FEN epizodlarında empirik tedavide kullanılması önerilmemektedir (67).

2.8.1.1.3. Başlangıçta empirik glikopeptit ilavesi içeren kombinasyonlar: Belirli risk faktörleri varlığında başlangıç tedavisinde glikopeptit eklenmesi düşünülebilir (4,40). Tablo 9’da empirik glikopeptit kullanım endikasyonları gösterilmiştir (9).

Tablo 9. Empirik glikopeptit kullanım endikasyonları

Kesin endikasyonlar
• Klinik olarak tanı koyulmuş kateter infeksiyonu • MRSA* veya PRSP** ile kolonizasyon • Kan kültüründe henüz tanımlanmamış gram (+) bakteri • Başlangıçta hipotansiyon veya septik şok
Relatif endikasyonlar
• Ağır mukozal hasara yol açan kemoterapi • Kinolon profilaksisi

*MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*

**PRSP: Penisilin ve sefalosporin dirençli *Streptococcus pneumoniae*

2.8.1.2. Düşük riskli febril nütropenik hastalarda empirik antibakteriyel tedavi:

Yapılan çalışmalarda düşük risk kategorisindeki hastalarda oral yoldan kullanılan empirik antibakteriyel tedavinin parenteral tedavi kadar etkili olduğu belirtilmektedir. Ayaktan oral tedavi imkanı hastanede yatış süresini kısaltacağından sekonder infeksiyonların gelişimini de azaltacaktır.

Yapılan bir çalışmada intravenöz ve takiben oral siprofloksasinle ardışık tedavinin amikasin ve seftazidim kombinasyonu kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak febril nütropenik hastaların ayaktan tedavisi için hem hastalar hem de bu tedaviyi uygulayan ekip ve hastane için tablo 10'daki koşulların sağlanması gerekmektedir (9).

Tablo 10. Düşük riskli FEN hastaların ayaktan tedavisi için gerekli koşullar

1. Hastanede yeterli altyapı desteği ve takip
2. Bu iş için ayrılmış ekip
3. Lokal etken/duyarlılık verilerine sahip olma
4. Uygun antibiyotik tedavi rejimini seçme
5. Hasta ve hasta yakınlarının uyumu
6. Yeterli iletişim ve ulaşım olanağı
7. Hastanın günün 24 saatinde sağlık personeline ve hastaneye telefonla ulaşabilme olanağı
8. Sorun olduğunda hastanın hastaneye kısa sürede ulaştırılabileceğinin güvencesi

2.8.2. Başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavide modifikasyonlar ve tedavi süresi:

Başlangıçtaki empirik tedavinin başarısı ilk 48-72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nötropeni düzelme yolunda olan hastalarda parenteral tedavi kesilerek oral kinolon tedavisi veya oral bir 3.kuşak sefalosporin olan sefiksime başlanabilir (4,40). Sefiksime tedavisi daha çok pediatrik yaş grubunda kullanılmıştır (4). Ateşsiz hasta hala yüksek risk grubu özellikleri taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde toplam tedavi 7-10 gün sürdürülür. Genel durumu bozuk hastalarda ise parenteral tedavi hasta nötropeniden çıkana dek sürdürülür (4,6,40).

İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir infeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda aynı tedavi 7. güne dek sürdürülür. Başlangıçta empirik glikopeptit başlanmış hastalarda 72. saatte gram-pozitif bakteriyel infeksiyon kanıtı elde edilememişse glikopeptit tedavisi kesilmelidir (4,6,40). Genel durumu kötüleşen hastalarda 4-5. günde başlangıç tedavisinde değişiklik planlanmalıdır. Monoterapi alan hastalarda tedaviye aminoglikozit ve/veya glikopeptit eklenebilir. Başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa karbapenem tedavisine geçilebilir. Tedavinin 72. saatinde tedaviye empirik glikopeptit eklenmesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilmemiştir (68).

2.8.3. Empirik antifungal tedavi:

Nötropenik hastalarda, başlangıçtaki antibiyotik tedavisine rağmen 5-7. günde ateşi düşmeyenlerde en önemli modifikasyon empirik amfoterisin B (Amp B) tedavisidir (4,6,40). Ancak günümüzde rutin empirik antifungal tedavi uygulaması yerini, fungal infeksiyon gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastalarda ‘preemptif’ tedavi uygulamasına bırakmaktadır (4). Ateşi 5-7. günden sonra da devam eden hastalarda sistematik olarak aspergillus galaktomannan antijeni bakılması ve HRCT çekilmesi, mantar infeksiyonu lehine bulgu saptandığında tedavi başlanması önerilmektedir (69,70).

2.8.4. Profilaksi:

2.8.4.1. Antibakteriyel profilaksi:

Kök hücre nakil alıcıları dışındaki nötropenik hastalarda profilaktik tedavinin yararı tartışmalıdır. Florokinolonlar, özellikle de siprofloksasin, antibakteriyel profilaksiste en sık kullanılan ajanlardır. Bu hastalarda, antibiyotik profilaksisi ile infeksiyon gelişiminin, esas olarak gram-negatif bakteri infeksiyonlarının azaltılabildiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (71,72,73,74). Ancak, florokinolonların profilaksiste ve tedavide yoğun kullanımlarına bağlı olarak gelişen direnç, klinik yararı kısıtlamaktadır . Ayrıca farklı kinolonlar ve diğer grup antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimi de bildirilmektedir (75,76,77). Kinolon profilaksisi ilişkili bir diğer sorun da gram-pozitif infeksiyonların sıklığını arttırmasıdır (78,79). Yapılan meta-analizlerin çoğunda antibakteriyel profilaksinin infeksiyon sıklığını azaltırken, infeksiyon ilişkili

mortaliteyi etkilemediği vurgulanmış olsa da az sayıda çalışmada mortalitenin de azaldığı bildirilmektedir (72,73,74,80). Tüm bu bilgiler doğrultusunda nötropenik hastalarda rutin kinolon profilaksisinden kaçınılması ve risk grubuna göre karar verilmesi önerilmektedir.

2.8.4.2. Antifungal profilaksi:

Fungal infeksiyonların tanı ve tedavisindeki zorluklar nedeniyle özellikle bu infeksiyonların sık görüldüğü merkezlerde yüksek riskli hasta gruplarına antifungal profilaksi önerilmektedir. Allojeneik KHN alıcılarına uygulanan flukonazol profilaksisinin invaziv fungal infeksiyon (IFI) riskini azalttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (81,82,83). Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda antifungal profilaksi endikasyonları tablo 11’de gösterilmektedir (84,85).

Tablo 11. Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda antifungal profilaksi endikasyonları

- Akut lösemili ya da myelodisplastik sendromlu hastalarda miyelosupresif kemoterapi sonrası 7-10 günden uzun sürmesi beklenen nötropeni varlığında
- Allojeneik KHN alıcılarında ilk 100 gün (kortikosteroid tedavisi devam edecekse daha uzun süreli)
- Otolog KHN alıcılarında; T-hücre baskılayıcı pürin analogu kullanılacaksa

Pneumocystis jirovecii infeksiyonunun da KHN alıcıları ve hematolojik maligniteli hasta gruplarında önlenimi için ko-trimoksazol kullanılmaktadır (86). Tablo 12’de hematolojik maligniteli hastada PCP profilaksisi endikasyonları görülmektedir.

Tablo 12. Hematolojik maligniteli hastada PCP profilaksisi endikasyonları

1. Yüksek riskli allojeneik KHN alıcıları
• Geçirilmiş PCP ya da sık fırsatçı infeksiyon öyküsü • CMV hastalığı ya da CMV hastalığı için yüksek risk taşıma • Yoğun immunsupresyon • Anti-T-hücre tedaviler
2. Otolog KHN
• Yoğun hazırlama rejimleri ya da graft manüplasyonu • Pürin analogu tedavisi sonrası
3. Uzamış nötropeni; örn., rölaps akut lösemi kemoterapisi sonrası
4. Uzun süreli (>2-3 hafta), yüksek doz (>20 mg/gün prednizon) kortikosteroid tedavisi
5. Kortikosteroidlerle ya da diğer kemoterapilerle birlikte ya da yüksek riskli hastalarda (yaşlı hasta, düşük performans durumu, daha önce ağır tedavi almış, rölaps olmuş, nötropenik olan ya da daha önce de pürin analogları ile tedavi edilmiş hastalar) pürin analoglarıyla tedavi
6. Anti-CD 52 monoklonal antikor (alemtuzumab) tedavisi

2.9. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA GELİŞEN KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARI

Febril nütropenik hastalarda karşılaşılan en ciddi infeksiyonlar, primer infeksiyon odağı olsun olmasın kan dolaşımı infeksiyonlarıdır. Bakteriyemi varlığında, özellikle kompleks bakteriyemilerde (klinik odak varlığında) bu hastalarda mortalite artmaktadır (87,88). Bu nedenle FEN hastalarda bakteriyemi gelişim riskini ve varlığını belirlemek erken ve etkin empirik tedavi seçiminde önemlidir (71).

2.9.1. TANIMLAR:

2.9.1.1. Kan dolaşımı infeksiyonu epizodu: Bir bakteriyemi dönemi, bakteriyemik epizod olarak olarak isimlendirilir. Bir önceki pozitif kan kültüründen 72 saat sonra elde edilen yeni kan kültürü pozitifliği yeni bakteriyemik epizod olarak tanımlanır. Bununla beraber; bir hastada, aynı odaktan aynı organizmanın iki izolasyonu arasında 72 saatten daha uzun zaman geçmiş olsa bile, tek epizod olarak değerlendirilir (89,90,91,92).

2.9.1.2. Gerçek bakteriyemi: Her kan kültürü sonucu, hastanın hikayesi, bulgular, vücut ısısı, klinik seyir, kan kültürü sonuçları, vücudun diğer yerlerinden alınan kültür sonuçları ve pozitif kan kültürleri sayısı göz önünde bulundurularak değerlendirilir. Semptom ve klinik belirti olmaksızın kültür pozitifliği, genellikle kontaminasyon

olarak değerlendirilir. Pozitif kan kültürü, klinik olarak önemli ise gerçek bakteriyemi olarak isimlendirilir (89,90,91).

2.9.1.3. Psödobakteriyemi: Kontaminasyon olarak isimlendirilir.

Psödobakteriyemi kan dolaşımı infeksiyonu dışındaki bir kaynaktan oluşmaktadır (92).

2.9.1.4. Primer kan dolaşımı infeksiyonu: Bu tanı için aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır.

Kriter 1: En az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir odadaki infeksiyon ile ilişkili olmaması,

Kriter 2: Hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), titreme veya hipotansiyondan en az birinin olması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

- Ciltten kontamine olabilecek bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., KNS veya mikrokoklar) farklı zamanlarda alınmış iki veya daha fazla sayıda kan kültüründe üremesi,

- İntravenöz kateteri olan bir hastada ciltten kontamine olabilecek bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., KNS veya mikrokoklar) en az bir kan

kültüründe üremesi ve doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması,

- Kanda patojene (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* veya grup B streptokok) ait antijenin saptanması ve bu pozitif laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması (93).

Kriter 3: Bir yaşımdan küçük bebeklerde ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermi ($<37^{\circ}\text{C}$), apne veya bradikardiden en az birinin olması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- Cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., KNS veya mikrokoklar) farklı zamanlarda alınmış iki veya daha fazla sayıda kan kültüründe üremesi,

- İntravenöz sıvı yolu olan bir hastada deri flora üyesi bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., KNS veya mikrokoklar) en az bir kan kültüründe üremesi ve doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması,

- Kanda patojene (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* veya grup B streptokok) ait antijenin saptanması ve bu pozitif laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması (93).

2.9.1.5.Katetere bağlı kan dolaşımı infeksiyonu: Damar içi kateteri olan

bir hastada en az bir periferik kan kültürü pozitifliği ile tanı konan bakteriyemi/fungemi ve eşlik eden klinik infeksiyon bulgularının (ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) saptanması ve kateter dışında başka bir infeksiyon kaynağının bulunmamasıdır. Aşağıdakilerden en az birinin bulunması gereklidir:

- Periferik kan kültürü ve kateterden alınan semikantitatif (>15 cfu/kateter segmenti) veya kantitatif kültürden ($>10^2$ cfu/kateter segmenti) aynı mikroorganizmanın üretilmesi (aynı türden ve aynı antibiyotik duyarlılığına sahip),
- Eş zamanlı kantitatif kan kültürlerinde SVK/periferik kan kültüründeki üreme oranının $\geq 5/1$ olması
- SVK’dan alınan kan kültüründe periferik kan kültürüne oranla >2 saat erken üreme saptanması (93).

2.9.1.6. Sekonder kan dolaşımı infeksiyonu: Vücudun herhangi bir

anatomik yerindeki odağından kaynaklanan bakteriyemilerdir (94). Laboratuvar olarak, infeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültürlerinde aynı bakterinin izole edilmesi ile tanı konur. Damar içi kateter yerinde pürülan trombofilebit olması veya kızarıklık, hassasiyet, pürülan akıntı ile karakterize lokal kateter infeksiyonlarına bağlı bakteriyemiler de damar içi kateter infeksiyonuna sekonder bakteriyemiler olarak değerlendirilir (92).

2.9.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Febril nötropenik hastaların %30-40'ında bakteriyemi saptanmaktadır. Bakteriyemi epidemiyolojisi empirik tedavi seçiminin temelini oluşturmaktadır. Kan dolaşımı infeksiyonu kliniği geçici bakteriyemiden septik şoka kadar değişen spektrumda görülebilir. İmmünkompetan hastalarda KDI kaynağı çoğunlukla lokalize bir infeksiyon odağı iken nötropenik hastalarda gastrointestinal flora elemanları gibi kendi endojen floralarından kaynaklanmaktadır (95).

Son iki dekatta bir çok merkezde kan dolaşımı infeksiyonlarında gözlenen gram-negatif bakteri hakimiyeti, gram-pozitifler lehine değişmektedir. EORTC'nin randomize kontrollü çalışma serilerinde gram-pozitif bakteriyemi oranı 1973-1976 arası dönemde %29'ken, 1993-1994 arasındaki çalışmada %69'a yükselmiştir. Yine aynı dönemde gram-negatif bakteriyemi oranı %71'den %31'e gerilemiştir (8). Ancak son yıllarda bir çok merkezde gram-negatif bakteriyemi oranlarında yeniden artış görüldüğü bildirilmektedir (96). Haupt ve ark. (97), çalışmalarında 1985-1996 yıllarında izledikleri solid tümörlü çocuklarda gram-negatif kan dolaşımı infeksiyonu sıklığının yılda %3,4 artış gösterdiğini belirtmektedir. Yine EORTC-IATG son dönemde nötropenik hastalarda gram-negatif bakteriyemi oranının bir önceki döneme göre %6,5'ten %12'ye yükseldiğini göstermiştir (98).

Febril nötropenik hastalarda gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarında en sık saptanan patojenler KNS, viridan grup streptokoklar, *S. aureus*, *E .coli* ve *P. aeruginosa* olarak sıralanmaktadır (99,100,101,102).

Kan dolaşımı infeksiyonu atak hızı nötropenik hastalarda %11-38 oranlarında bildirilmektedir ve oranlar KHN alıcılarında belirgin olarak yüksektir (26,28,99).

2.9.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Altta yatan kanser ve yoğun immunsupresif tedavi infeksiyona duyarlılığı ciddi şekilde arttırmaktadır. Bu grup hastada kan dolaşımı infeksiyonu risk faktörlerinin saptanması korunma önlemleri geliştirmek açısından önemlidir (103).

Genel olarak yapılan bir çok çalışmada ileri yaş, altta yatan hematolojik malignite tipi ve evresi, nötropeni derinliği ve süresi, SVK varlığı, total parenteral nutrisyon (TPN), düşük performans skoru, ARA-C tedavisi, KHN ve tipi, önceden antibiyotik kullanımı (profilaksi ya da tedavi amaçlı), KHN gibi faktörler gerek tek başına gerekse bir arada hematolojik maligniteli hastalarda kan dolaşımı infeksiyonu sıklığını belirgin olarak arttırmaktadır (99,103,104,105).

Ancak, KDİ etkenlerine göre farklı risk faktörleri tanımlanmıştır. Gram-pozitif KDİ gelişimi için risk faktörlerini tanımlamaya yönelik çalışmalarda kinolon profilaksisi, yüksek doz ARA-C ve SVK varlığı risk faktörleri olarak belirtilmektedir (73,74,106). Cordonnier ve ark.nın (21) çalışmasında yüksek doz ARA-C tedavisi, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ve glikopeptit olmaksızın oral kolimisinle barsak dekontaminasyonu gram-pozitif infeksiyonlar için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ko-trimoksazol kullanımının koruyucu faktör olduğu vurgulanmaktadır. Etkenlere göre bakıldığında ise streptokokal infeksiyonlar için yine yüksek doz ARA-C tedavisi, glikopeptit

olmaksızın oral kolimisinle barsak dekontaminasyonu, ishal varlığı ve polyenler gibi oral emilmeyen antifungallerin kullanımı; stafilokokal infeksiyonlar için ise yine glikopeptit olmaksızın oral kolimisinle barsak dekontaminasyonu ve kateter çevresinde inflamasyon bulgularının varlığı olarak bulunmuştur. Mukozit ve kinolon profilaksisi literatür bilgilerinin aksine gram-pozitif infeksiyonlarla ilişkisiz bulunmuş ancak kontrol grubundaki yüksek mukozit oranı ve az sayıda hastanın kinolon profilaksisi almış olmasının bu farkın nedeni olabileceği belirtilmiştir (21).

Özellikle dirençli gram-negatif bakterilerle gelişen KDI'de yeniden artış olması, bu infeksiyonların mortalitelerinin yüksekliği nedeniyle endişe vericidir. Çoklu dirençli bakterilerle gelişen gram-negatif KDI'lerde mortalite 7 kat fazladır (35). Cordonnier ve ark.nın (29) çalışmasında gram-negatif bakteriyemiler için ileri yaş (>45yaş), kolimisin ve aminoglikozitlerle barsak dekontaminasyonu yapılmaması, dirençli nozokomiyal patojenlerle kolonizasyona neden olduğundan daha önce beta-laktam tedavisi almış olmak ve üriner kaynaklı bakteriyemi işareti olabilecek üriner semptomların varlığı bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Çoklu dirençli gram-negatif bakteriyemiler için risk faktörü olarak özellikle 3. kuşak sefalosporinle tedavi öyküsü dikkat çekmektedir (107).

Nötropenik hastalarda kandidalara bağlı kan dolaşımı infeksiyonları da yüksek mortaliteleri nedeniyle önemlidir. Viscoli ve ark.nın (108) çalışmasında altta yatan hematolojik malignite türü, antifungal ve antibakteriyel profilaksi ile kandidemi gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Akut lösemilerde ve antifungal profilaksi alan hastalarda 'albicans-dışı' *Candida* türlerine bağlı kan dolaşımı infeksiyonları daha fazla görülürken en yüksek mortalite *C. glabrata*

infeksiyonlarında saptanmıştır. Pagano ve ark. (109) tarafından ise *Candida* türleri ile kolonize olma, antifungal profilaksi, SVK varlığı, nötropeni ve önceki glikopeptit kullanımı kandidemi gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Martino ve ark.nın (110) çalışmasında da nötropeni ve fungal kolonizasyonun invaziv hastalık gelişimini arttırdığı; SVK varlığı ve TPN'nin özellikle *C.parapsilosis* kandidemisi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA GRUBU:

Çalışma döneminde, 26 Kasım 2007’de etik kurul onayı alınarak (karar no:383) Kasım 2007-Kasım 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitelerinde yatan hematolojik maligniteli tüm febril nötropenik hastalar belirlenerek hastalara ait epidemiyolojik ve klinik veriler kaydedilmiştir.

Ateş, nötropeni ve derin nötropeni tanımları ‘Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu’nda yer aldığı şekliyle kullanılmıştır.

Çalışmaya 115 hastada gelişen 177 FEN atağı dahil edilmiştir. Kan dolaşımı infeksiyonu gelişen hastalar ‘olgular’, gelişmeyen hastalar ‘kontrol grubu’ olarak tanımlanmış; olgu ve kontrol grubundaki FEN epizodları demografik özellikler, risk faktörleri, komplikasyonlar ve mortalite yönlerinden karşılaştırılmıştır. Gelişen KDİ’lerin etken ve duyarlılıkları belirlenmiştir.

Bakteriyemi, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlanmıştır. Üreyen mikroorganizma cilt flora elemanı ise (KNS, *Bacillus* ya da difteroidler gibi); intravasküler kateter varlığında, antimikrobiyal tedavi başlandığında, an az bir kez ateş olması ya da hipotermi durumunda, titreme ya da hipotansiyon varlığında anlamlı kabul edilmiştir.

Primer KDİ tanısı, en az bir kan kültüründe izole edilen bu patojenin başka bir yerdeki infeksiyon ile ilişkili olmaması durumunda; sekonder KDİ tanısı,

farklı bir lokalizasyonda infeksiyon varlığında ve infeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültürlerinde aynı bakterinin izole edilmesi durumunda koyulmuştur. Lokal kateter infeksiyonlarına bağlı bakteriyemiler de damar içi kateter infeksiyonuna sekonder bakteriyemiler olarak değerlendirilmiştir. Kateter ilişkili KDI tanısı, daha önce tanımlarda belirtildiği şekilde konulmuştur.

3.2. PRİMER VE SEKONDER EPİZODLARIN BELİRLENMESİ:

Hastaların ilk ateş yüksekliği sırasında alınan kan kültüründeki üremeler primer bakteriyemi epizodu, bir önceki pozitif kan kültüründen 72 saat sonra elde edilen yeni kan kültürünün farklı etken için pozitifliği, sekonder bakteriyemik epizod olarak tanımlandı. Bir hastadan aynı organizmanın tekrar izolasyonu, kültür 72 saatten daha uzun sürede alınmış olsa bile, tek epizod olarak değerlendirildi.

3.3. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMA

Hematoloji ve KHN Ünitelerinde yatan hastalardan steril koşullarda gönderilen kateter ve perifer kan kültürleri BacT/Alert otomatize kan kültürü sisteminde takip edilerek pozitif sinyal veren kültürler işleme alındı. Eozin-metilen-blue (EMB) ve koyun kanlı agar plaklarına pasaj yapıldı. Santral venöz kateter ucu kültürü olarak çekilen kateterin 4-5 cm uç kısmı steril şartlarda Maki ve ark. (76) tanımladığı yöntem uyarınca semikantitatif olarak kanlı agar ve EMB agara ekildi. 24 saat sonra üreyen mikroorganizmaların Clinical and

Laboratory Standarts Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak Kirby- Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile Mueller Hinton Agar besiyerinde antibiyotik duyarlılıkları çalışıldı (111). Duyarlılık testinde kullanılacak antibiyotikler CLSI kriterlerine göre seçilerek, 24 saat sonra değerlendirildi. Tanımlamak amacı ile klasik yöntemlere ek olarak BBL Crystal Enteric/NonFermentative ID ve BBL Crystal Gram Pozitive Identification (Becton Dickinson ABD) kit kullanıldı. *Candida* türleri, direkt mikroskopide maya hücreleri görüldükten sonra Saboraud Dextroz Agar besiyerine pasajlandı. 24 saat sonra, germ tüp testi ile germ tüp yapanlar *C. albicans*, yapmayanlar *C. nonalbicans* olarak tanımlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Veri girişi ve analizi SPSS.17.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz olarak demografik özelliklerin analizinde tanımlayıcı istatistikler; risk faktörleri ve komplikasyonların değerlendirilmesinde ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman' korelasyon testi yapılarak burada anlamlı bulunan veriler değerlendirilirken lojistik regresyon analizi yapıldı, $p < 0,05$ değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Kasım 2007- Kasım 2008 tarihleri arasında hematoloji ve KHN ünitesinde yatan 115 hastada gelişen toplam 177 FEN atağı incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların kadın /erkek oranı 1/1,9 olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 44, ortalama yatış süresi 42,2 ($\pm$ 27,973) gün olarak bulunmuştur.

Febril nötropeni epizodlarının 116 tanesi hematoloji kliniğinde yatan hastalarda, 61 tanesi KHN ünitesinde yatan hastalarda kaydedilmiştir. Tüm FEN epizodlarının %61'inde (108/177) KDİ gelişmiştir. Hastaların demografik verileri, KDİ varlığı ve mortalite oranları tablo 13'te gösterilmiştir.

Hastaların %59,9'u akut lösemi, %21,5'i lenfoma ve %18,6'sı diğer hematolojik malignite tanılarıyla izlenmiştir. Altta yatan hastalığın kontrolsüz olduğu 70 epizodda; rölaps (32/177, %18,1) ve refrakter (38/177, %21,5) hasta gruplarında KDİ daha yüksek oranda saptanmıştır.

Tüm epizodlar birlikte değerlendirildiğinde ölüm 22/177 hastada görülmüştür ve atak ilişkili mortalite oranı %12,4 olarak bulunmuştur.

Tablo 13. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Hasta	Hasta sayısı (%)
Kadın	39 (33,9)
Erkek	76 (66,1)
Ortanca (ortalama $\pm$ SD)	
Yaş	44 (41,95 $\pm$ 15,793)
Yatış süresi (gün)	34 (42,40 $\pm$ 27,973)
Altta yatan hastalık	Epizod sayısı (%)
Akut lösemi*	106 (59,9)
Lenfoma**	38 (21,5)
Diğer***	33 (18,6)
Altta yatan hastalık durumu	Epizod sayısı (%)
Yeni tanı	41 (23,2)
Remisyon	66 (37,3)
Rölaps	32 (18,1)
Refrakter	38 (21,5)
Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı	Epizod sayısı (%)
Yok	69 (39,0)
Var	108 (61,0)
Primer kan dolaşımı enfeksiyonu	76 (71,6)
Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu	32 (28,4)
Mortalite	Epizod sayısı (%)
Yok	155 (87,6)
Var	22 (12,4)

* ALL(Akut lenfoblastik lösemi), AML (Akut myeloblastik lösemi), Bifenotipik lösemi

** Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma

*** KML (Kronik myelositik lösemi), KLL (Kronik lenfositik lösemi), MDS (Myelodisplastik sendrom), MM (Multiple myelom), AA (Aplastik anemi)

Tablo 14. Klinik dökümente infeksiyon tanıları

İnfeksiyonlar	n (%)
Pnömoni	27 (15,3)
Kateter infeksiyonu	22 (12,4)
İdrar yolu infeksiyonu	6 (3,4)
Perianal infeksiyon	4 (2,2)
Sinopulmoner infeksiyon	4 (2,2)
İntraabdominal infeksiyon	2 (1,1)
Pnömoni + Kateter infeksiyonu	13 (7,3)
Pnömoni + İdrar yolu infeksiyonu	10 (5,7)
Pnömoni + Yumuşak doku infeksiyonu	8 (4,6)
İdrar yolu infeksiyonu + Kateter infeksiyonu	6 (3,4)
Toplam	102 (57,6)

Febril nötropeni epizodlarının 42/177 (%23,7)'sinde infeksiyon odağı saptanmamıştır. 33/177 (%18,7) epizodda klinik dökümente infeksiyon olmaksızın KDI bulunmuştur. 27/177 (%15,3) epizod sırasında pnömoni tanısı koyulmuş, bunu kateter infeksiyonu (22/177; %12,4) ve idrar yolu infeksiyonu (6/177; %3,4) izlemiştir. 37/177 (%21) olguda birden fazla infeksiyon odağı saptanmıştır. 9/177 (%5) epizodda sepsis gelişmiş ve sepsis gelişen hastaların 6/9 tanesi kaybedilmiştir. Klinik dökümente infeksiyonlar ve görülme sıklıkları tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 15. KDİ gelişen ve gelişmeyen epizodlarda hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Hasta özellikleri	KDİ var n(%)*	KDİ yok n(%)*	p
Cinsiyet			0,296
Kadın	40 (56,3)	31 (43,7)	
Erkek	68 (64,2)	38 (35,8)	
Yaş	40,81 (±14,9)	42,78 (±16,7)	0,415
Derin nötropeni süresi (nötrofil < 100/mm³)	17,19 (±14,47)	12,84 (±13,51)	0,047
Ateş süresi (gün)	10,81 (± 9,9)	7,42 (± 7,9)	0,019

* Satır yüzdeleri alınmıştır.

FEN epizodlarının %61'inde (108/177) kan dolaşımı enfeksiyonu saptanmış, bunun da %42,6'sı kateter ilişkili bulunmuştur. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. KDİ gelişen ve gelişmeyen epizodlarda hastaların demografik özellikleri tablo 15'te karşılaştırılmıştır.

Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda ortalama ateş süresi 10,81 (±9,9) gün olarak bulunurken, diğer grupta ortalama 7,42 (±7,9) saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,019). Yine KDİ'si olan hastaların ortalama derin nötropeni süresi 17,19 (±14,47) ve kontrol grubun ortalama 12,84 (±13,51) gün olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,047).

4.2. RİSK FAKTÖRLERİ:

Tablo 16. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimi için saptanan risk faktörleri

Risk faktörleri	KDİ var	n(%)*	KDİ yok	n(%)*	p
Yattığı klinik					0,001
Hematoloji	59 (50,9)		57 (49,1)		
KHN ünitesi	49 (80,3)		12 (19,7)		
Altta yatan malignite					0,045
Akut lösemi**	58 (54,7)		48 (45,3)		
Lenfoma***	24 (63,2)		14 (36,8)		
Diğer****	26 (78,8)		7 (21,2)		
Altta yatan malignite evresi					0,001
Yeni tanı	15 (36,6)		26 (63,4)		
Remisyon	39 (59,1)		27 (40,9)		
Rölaps	24 (75,0)		8 (25,0)		
Refrakter	30 (78,9)		8 (21,1)		
Kök hücre nakli					0,001
Allojeneik KHN	27 (81,8)		6 (18,2)		
Otolog KHN	21 (77,8)		6 (22,2)		
Yok	60 (51,3)		57 (48,7)		
Santral kateter	Var	94 (68,6)	43 (31,4)		0,001
	Yok	14 (35,0)	26 (65,0)		
Mukozit	Var	37 (74,0)	13 (26,0)		0,026
	Yok	71 (55,9)	56 (44,1)		
İshal	Var	51 (71,8)	20 (28,2)		0,016
	Yok	57 (53,8)	49 (46,2)		

* Satır yüzdeleri alınmıştır.

* ALL(Akut lenfoblastik lösemi), AML (Akut myeloblastik lösemi), Bifenotipik lösemi

** Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma

*** KML (Kronik myelositik lösemi), KLL (Kronik lenfositik lösemi), MDS (Myelodisplastik sendrom), MM (Multiple myelom), AA (Aplastik anemi)

Tablo 17. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimi ile ilişkisiz bulunan faktörler

Risk faktörleri	KDİ var	n(%)*	KDİ yok	n(%)*	p
Son 30 gün içinde kemoterapi					0,469
	Var	76 (59,4)	52 (40,6)		
	Yok	32 (65,3)	17 (34,7)		
Son 30 gün içinde antibiyotik tedavisi					0,329
	Var	88 (62,9)	52 (37,1)		
	Yok	20 (54,1)	17 (45,9)		
Son 3 ay içinde hastanede yatış					0,421
	Var	84 (62,7)	50 (37,3)		
	Yok	24 (55,8)	19 (44,2)		
Son 3 ay içinde hastanede geçirilmiş FEN atağı					0,333
	Var	55 (64,7)	30 (35,3)		
	Yok	52 (57,6)	39 (42,4)		
TPN	Var	36 (66,7)	18 (33,3)		0,307
	Yok	72 (58,5)	51 (41,5)		
ARA-C (>1 gr/m2/gün)	Var	45 (55,6)	36 (44,4)		0,171
	Yok	63 (65,6)	33 (34,4)		
Kinolon profilaksisi	Var	40 (70,2)	17 (29,8)		0,085
	Yok	68 (56,7)	62 (43,3)		
Steroid alımı	Var	62 (66,7)	31 (33,3)		0,105
	Yok	46 (54,8)	38 (45,2)		

* Satır yüzdeleri alınmıştır.

Kök hücre nakil ünitesinde yatmak, altta yatan malignite tanıları, nakil uygulama türünden bağımsız olarak KHN varlığı, altta yatan malignite evresi, SVK varlığı, mukozit ve ishal gelişimi KDİ gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$). Son bir ay içinde kemoterapi almış olmak ya da antibiyotik kullanımı, son 3 ay içinde hastanede yatış ya da FEN epizodu geçirmiş olmak, TPN

uygulamasý ve ARA-C kullanımı (>1gr/m2/gün) ile KDİ gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Kinolon profilaksisi alan grupta KDİ daha yüksek oranda görülürken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Steroid kullanan hastalarda da KDİ daha sık saptanmış, ancak buradaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KDİ gelişimi için saptanan risk faktörleri tablo 16’da, KDİ gelişimi ile ilişkisiz bulunan faktörler tablo 17’de gösterilmiştir.

Mukozitli hastalarda gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarında etyolojik açıdan da farklılıklar saptanmıştır. Mukoziti olan hastaların %50’sinde gram-pozitif KDİ, %16’sında gram-negatif KDİ ve %6’sında kandidemi gelişmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,021).

Kan dolaşımı infeksiyonu gelişimi için anlamlı bulunan faktörler arasında lojistik regresyon analizi yapıldığında, yalnızca altta yatan malignite evresi ve SVK varlığı ile KDİ gelişimi bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Rölaps olan hastalarda KDİ gelişimi yeni tanı alan hastalara göre 5,45 kat (%95 CI; 1,693-17,863), refrakter hasta grubunda 6,31 kat (%95 CI; 1,965-20,242) fazla bulunmuştur. SVK varlığı da KDİ gelişimini 4,13 kat arttırmaktadır (%95 CI; 1,638-10,398).

4.3. KOMPLİKASYONLAR:

Tablo 18. Kan dolaşımı infeksiyonu ile ilişkili bulunan komplikasyonlar

Komplikasyonlar	KDİ var	n(%)*	KDİ yok	n(%)*	p
Yoğun bakım ihtiyacı					
Var	21	(84,0)	4	(16,0)	0,014**
Yok	87	(57,2)	65	(42,8)	
Hipotansiyon					
Var	27	(84,4)	5	(15,6)	0,03**
Yok	81	(55,9)	64	(44,1)	
Mortalite					
Var	17	(77,3)	5	(22,7)	0,107**
Yok	91	(58,7)	64	(41,3)	
Ventilasyon gereksinimi					
Var	17	(77,3)	5	(22,7)	0,107**
Yok	91	(58,7)	64	(41,3)	
ARDS					
Var	6	(85,7)	1	(14,3)	0,249**
Yok	102	(60,0)	68	(40,0)	

* Satır yüzdeleri alınmıştır.

** Fisher'in kesin ki-kare testi

Çalışma sırasında kaydedilen FEN epizodlarında KDİ gelişen hastalarla kontrol grup arasında ventilasyon gereksinimi ve ARDS gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kan dolaşımı infeksiyonu varlığı ile yoğun bakım ihtiyacı ve hipotansiyon gelişimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,014 ve p=0,03). Çalışmaya alınan hastalarda KDİ ile ilişkili bulunan komplikasyonlar tablo 18’de gösterilmiştir. Spearman’ korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında yoğun bakım ihtiyacı ve hipotansiyon gelişimi yönünden olumlu yönde, zayıf derecede anlamlı fark saptanmıştır.

KDİ gelişen hastalarla gelişmeyen gruptaki mortalite arasında anlamlı fark saptanmazken kan dolaşımı infeksiyonları etkenlere göre ayrıldığında, mortalite yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,022). Mortaliteyi etkileyen faktörler tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. KDİ olan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler

	<u>Ölüm</u>		Toplam n(%)*	p
	Var n(%)*	Yok n(%)*		
KDİ yok	5 (7,2)	64 (92,8)	69 (100)	0,022
KDİ var	17 (15,7)	91 (84,3)		
Gram-pozitif KDİ	8 (11,1)	64 (88,9)	72 (100)	
Gram-negatif KDİ	7 (21,9)	25 (78,1)	32 (100)	
Kandidemi	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100)	
Primer KDİ	5 (6,6)	71 (93,4)	76 (100)	0,001
Sekonder KDİ	12 (37,5)	20 (62,5)	32 (100)	
Derin nötropeni süresi (nötrofil < 100/mm ³)	26,41 (±20,23)	13,95 (±12,50)		0,010

* Satır yüzdeleri alınmıştır.

Kan dolaşımı infeksiyonu gelişmeyen FEN epizodlarında mortalite sadece %7,2 bulunmuştur. Gram-negatif bakteriyemilerin mortalitesi gram-pozitif bakteriyemilerden 2 kat fazla saptanırken, en yüksek mortalite vaka sayısı az olmakla birlikte kandidemilerde görülmüştür. Lojistik regresyon analizinde primer ve sekonder KDİ karşılaştırıldığında da sekonder KDİ mortalitesi primer KDİ’ye göre 13 kat yüksek bulunmuştur (%95 CI; 3,32-51,076).

Derin nötropeni süresi de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ölüm görülen hastaların ortalama nötropeni süresi 26,41 gün ($\pm 20,23$), ölüm görülmeyenlerin ortalama nötropeni süresi 13,95 gün ($\pm 12,50$) saptanmıştır ($p=0,010$).

Altta yatan hematolojik malignite türüne göre bakıldığında da KDİ gelişen akut lösemili hastaların mortalitesi (%22,4), lenfomalı (%8,3) ve diğer hematolojik maligniteli (%7,7) hastalardan daha yüksek bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yine rölaps olan ya da tedaviye yanıtı olmayan hastalarda da mortalite yüksek bulunmuştur, ancak aradaki fark anlamlı değildir.

4.4. KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ:

Çalışmaya alınan hastalarda KDI etkenleri içerisinde en sık gram-pozitif mikroorganizmalar %76,8 oranında saptanırken gram-negatif mikroorganizmalar %21,6, *Candida* türleri %1,6 oranında izole edilmiş ve etkenlerin dağılımı tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Kan dolaşımı infeksiyonu etkenlerinin dağılımı

	n	%
Gram-pozitif mikroorganizmalar	209	76,8
<i>KNS</i>	173	63,6
<i>Enterococcus spp.</i>	12	4,2
<i>S.aureus</i>	8	3,0
Diğer*	16	6,0
Gram-negatif mikroorganizmalar	59	21,6
<i>E.coli</i>	28	10,3
<i>Klebsiella spp.</i>	12	4,2
<i>Acinetobacter spp.</i>	6	2,1
<i>Pseudomonas spp.</i>	6	2,1
Diğer**	7	2,9
<i>Candida</i> türleri	4	1,6
<i>C. albicans</i>	3	1,2
<i>C. nonalbicans</i>	1	0,4
Toplam	272	100,0

* *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*

** *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter spp.*

Tüm bakteriler içerisinde en yüksek oranda (%63,6) KNS izole edilmiş; sonra sırasıyla gram-pozitif bakterilerden enterokok türleri %4,2 ve *S.aureus* %3 oranında saptanmıştır. En sık gram-negatif patojen olarak *E.coli* (%10,3); sonra

sırasıyla *Klebsiella* (%4,2), *Acinetobacter* (%2,1) ve *Pseudomonas* (%2,1) türleri izole edilmiştir.

Kandidemi sadece 4 (%1,6) epizodda saptanmış ve bunun üçünde (%1,2) *C. albicans*, birinde (%0,4) *C. nonalbicans* izole edilmiştir.

Kan dolaşım enfeksiyonu saptanan hastaların %30,5'inde ise sekonder KDİ epizodu gelişmiştir. *Candida* türleri ve gram-negatif bakterilerin sekonder KDİ'lerinde izolasyon oranları primer KDİ dağılımı ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Primer ve sekonder KDİ epizodlarının etken dağılımı ise tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Primer ve sekonder KDİ epizodlarının etken dağılımı

	Primer KDİ epizodu (108)	Sekonder KDİ epizodu (33)
Gram-pozitif	81 (%75,0)	20 (%60,6)
Gram-negatif	26 (%24,1)	10 (%30,3)
Kandida türleri	1 (%0,9)	3 (%9,1)

Koagülaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci %64, *S.aureus*'ta %25 olarak saptanmıştır. Hiçbir stafilokok suşunda glikopeptit ya da linezolid direnci saptanmamıştır. İzole edilen enterokok türlerinde de glikopeptit ya da linezolid direnci izlenmemiştir. Gram-pozitif izolatların duyarlılıkları tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Gram-pozitif izolatların duyarlılık paternleri

Etken	Metisilin	Vankomisin/ Teikoplanin	Linezolid
KNS (n=173)	64 (%36)	173 (%100)	173 (%100)
<i>Enterococcus spp.</i> (n=12)	-	12 (%100)	12 (%100)
<i>S.aureus</i> (n=8)	6 (%75)	8 (%100)	8 (%100)

Gram-negatif izolatların duyarlılıkları tablo 23'te gösterilmiştir. *E.coli* izolatlarının yarısı 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere dirençli bulunmuş; sulbaktam-sefoperazon ve karbapenem duyarlılıkları %92,8, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %71,4, aminoglikozit duyarlılığı %67,8 olarak saptanmıştır. En yüksek direnç florokinolon grubu antibiyotiklere karşı bulunmuştur (%82,3). *Klebsiella* türlerinde de 3. ve 4. kuşak sefalosporin direnci %50 olarak saptanmış; sulbaktam-sefoperazon duyarlılığı %25, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı ise sadece %16,7 olarak bulunmuştur. Karbapenem duyarlılığı %75 olarak bulunurken, aminoglikozitlere direnç saptanmamıştır. Florokinolon duyarlılığı %58,3 bulunmuştur.

Acinetobacter izolatları hemen tüm antibiyotiklere yüksek oranda dirençli saptanmıştır. Sulbaktam-sefoperazon, piperasilin-tazobaktam, karbapenem ve florokinolon duyarlılığı sadece %33,3 bulunmuştur. Netilmisin duyarlılığı %83,3 ve sefepim duyarlılığı %50'dir. *Pseudomonas* türlerinde ise karbapenem ve

aminoglikozit duyarlılığı %83,3, piperasilin tazobaktam ve kinolon duyarlılığı %66,7, sefepim ve sulbaktam-sefoperazon duyarlılığı %50 saptanmıştır.

Tablo 23. Gram-negatif izolatların duyarlılık paternleri

	Seftriakson/ Sefotaksim	Sefepim	Sulbaktam- Sefoperazon	Piperasilin- Tazobaktam	Imipenem/ Meropenem	Amikasin/ Gentamisin	Netilmisin	Levofloksasin/ Siprofloksasin
<i>E.coli</i> (n=28)	14 (%50)	14 (%50)	26 (%92,8)	20 (%71,4)	26 (%92,8)	19 (%67,8)	-	5 (%17,9)
<i>Klebsiella spp.</i> (n=12)	6 (%50)	6 (%50)	3 (%25)	2 (%16,7)	9 (%75)	12 (%100)		7 (% 58,3)
<i>Acinetobacter spp.</i> (n=6)	0 (%0)	3 (%50)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	-	5 (%83,3)	2 (%33,3)
<i>Pseudomonas spp.</i> (n=6)	-	3 (%50)	3 (%50)	4 (%66,7)	5 (%83,3)	5 (%83,3)	5 (%83,3)	4 (%66,7)

5. TARTIŞMA

Kan dolaşımı infeksiyonları FEN hastalarda gelişen, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden önemli bir infeksiyöz komplikasyondur. Febril nötropenik hastaların %30-40'ında bakteriyemi saptanmaktadır ve bakteriyemi epidemiyolojisi empirik tedavi seçiminin temelini oluşturmaktadır.

Febril nötropenik hastalarda gelişen bakteriyemiler en fazla hematolojik maligniteli, özellikle de KHN yapılan hastalarda çalışılmış ve bu serilerde bakteriyemi gelişimi için risk faktörleri olarak yaş, malignite tipi ve transplantasyon türü vurgulanmıştır. Solid tümörlü hastalar için daha az sayıda veri olmakla birlikte bu grupta tanımlanan en önemli risk faktörü nötropenidir (112).

Çalışmamızda FEN epizodlarının %61'inde KDİ saptanmıştır. Literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında bakteriyemi oranlarımız yüksek görünmektedir. Viscoli ve ark.nın (113) geniş serisinde FEN epizodlarının %29'u bakteriyemi ile ilişkili bulunmuştur. EORTC-IDG verilerine göre 1973'te %32 olan KDİ sıklığı 1994'te %22'ye gerilemiştir (1). Norgaard ve ark.nın (114) hematolojik maligniteli hastalarda yaptığı diğer bir çalışmada da bakteriyemi oranı %21 olarak bildirilmektedir. Klastersky ve ark.nın (71) çalışmasında hematolojik maligniteli ve solid tümörlü 2142 hastada bakteriyemi oranı %23 olarak bulunmuştur. Solid tümörlü hastalarda bakteriyemik/non-bakteriyemik oranı 1/1 iken hematolojik maligniteli hastalarda bu oran 2.7/1 olarak saptanmıştır.

Genel olarak FEN epizodlarının %40-50'si nedeni bilinmeyen ateş, %20 kadarı klinik dökümente infeksiyon, %20 kadarı mikrobiyolojik dökümente infeksiyon olarak tanımlanırken %20 kadarında bakteriyemi saptanmaktadır

(115). Bizim çalışmamızda da %23,7 epizodda ateş nedeni bulunamamıştır. Klinik odak olarak en sık pnömoni (%15,3) ve kateter enfeksiyonu (%12,4) saptanmıştır. Sepsis gelişen 9 (%5) hastadan altısı kaybedilmiştir. Toussaint ve ark.nın (112) çalışmalarında da benzer oranlar bildirilmektedir. Bu çalışmada da en sık klinik odak solunum sistemiye (%29) üriner sistem (%12,9) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%11,3) bunu izlemektedir. Sepsis, olguların %4,1'inde tanımlanmıştır. Diğer bir çalışmada mikrobiyolojik ya da klinik dökümente enfeksiyonlar içinde en sık pnömoni (%43), sellülit (%22,4) ve flebit (%10,3) tanıları bulunmaktadır (116).

Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastalarla kontrol grup arasında cinsiyet ve yaş ortalaması yönünden fark saptanmamıştır. Bu da çalışmamızda olguların ve kontrol grubunun homojen dağıldığını göstermektedir.

Nötropeni süresi ve derinliğinin kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (3). Nötrofil düzeyinin 0-100/mm³ arasında olduğu ve bu sürenin 10 günden uzun sürdüğü derin nötropeni durumunda ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi sıklığı çok yükselmektedir (4). Bizim çalışmamızda da ortalama derin nötropeni süresi (nötrofil sayısı <100/mm³) bakteriyemi gelişen hastalarda 17,19 gün, kontrol grupta 12,84 gün olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Febril nötropenik epizod sırasındaki ortalama ateş süresi bakteriyemik hastalarda (10,81 gün) bakteriyemik olmayanlara göre (7,42 gün) daha uzun bulunmuştur ve aradaki fark burada da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Uzamış ateş ve uzun süreli derin nötropenin KDI'lere daha sık eşlik ettiği saptanmıştır.

Febril nötropenik hastalarda KDİ varlığı mortalite ve morbidite ile yakın ilişkili olduğundan KDİ gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve başlangıç tedavisinin bu doğrultuda planlanması önemlidir. Altta yatan malignite türü bakteriyemi gelişimi için önemli risk faktörlerindendir. Norgaard ve ark.nın (114) çalışmasında bakteriyemi riskinin akut lösemili hastalarda en yüksek olduğu, bunu multiple myelomlu hastaların izlediği belirtilmiştir. Velasco ve ark.nın (103) çalışmalarında da yine kan dolaşımı infeksiyonu gelişiminin en fazla akut lösemili hastalarda (%65) olduğu ve altta yatan hematolojik malignitenin bakteriyemi gelişimini 2.24 kat arttırdığı bulunmuştur. Toussaint ve ark.nın (112) yaptığı bir diğer çalışmada ise akut lösemili hastalarda bakteriyeminin en sık izlenen infeksiyon olduğu (%35) belirtilmektedir. Ancak, bizim çalışmamızda akut lösemi ve lenfoma dışı hematolojik tanısı olan hastalarda KDİ anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Bunun nedeninin de, bu grupta daha derin hücreyel immünyetmezliğe neden olan fludarabin gibi ajanların kullanılmaya başlanmış olması, bu gruptaki hastalara yüksek oranda otolog KHN yapılması ve hazırlayıcı rejimde ciddi mukozit yapıcı etkisi olan yüksek doz melfalan gibi alkilleyiçi ajanların kullanılması olabileceği düşünülmektedir (20,117).

Altta yatan malignite türünün yanında malignite evresi de KDİ gelişimi için önemlidir. Bizim çalışmamızda hem tekli hem de çoklu varyasyon analizlerinde rölaps ya da tedaviye yanıtsız hastalarda KDİ riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (rölaps olgularda 5,45 kat, yanıtsız olgularda 6,31 kat) ve bu oranlar literatür bilgileriyle uyumludur. Altta yatan hastalığın kontrol altında olmaması infeksiyon riskini, belirgin derecede arttırmaktadır. Özellikle kemik iliği infiltrasyonu varsa, kemoterapi, hastanın nötropeniden çıkmasını sağlayıp

immunsupresyonu düzeltereğinden bir an önce başlanmalıdır (9). Velasco ve ark.nın (116) çalışmalarında KDİ gelişen akut lösemili olguların %39'unun rölaps döneminde olduğu ve rölaps olanlarda mortalitenin de 1.63 kat fazla olduğu belirtilmektedir. Literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları da bu yöndedir (13,88,118). Ancak geçmişte KDİ gelişen ve gelişmeyen hastaların altta yatan malignite evreleri arasında fark bulunmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (103).

Yapılan bir çok çalışmada KHN'nin KDİ gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır. 264 KDİ atağının değerlendirildiği çalışmada KHN'nin bakteriyemi riskini beş kat arttırdığı belirtilmektedir (103). Almyroudis ve ark.nın (119) allojeneik KHN yapılan 298 yetişkin ve çocuk hastayı dahil ettikleri çalışmalarında engraftman öncesi ve sonrası toplam 170 KDİ (%41,5) saptamışlardır. Otolog KHN yapılan hastaların analiz edildiği bir başka çalışmada da 265 febril nötropenik epizodun sadece 67'sinde (%26) kan kültürleri pozitif bulunmuştur (120). 519 KHN yapılan hastanın nakil sonrası erken dönemdeki febril nötropeni epizodlarının analiz edildiği çalışmada, epizodların %30'undan bakteriyemilerin sorumlu olduğu belirtilmektedir (121). Oliveira ve ark. (107) KHN sonrası gelişen 333 febril nötropeni atağında bakteriyemi sıklığını %27 bulmuştur. Bizim çalışmamızda da KHN yapılan hastalarda kan dolaşımı infeksiyonu daha yüksek oranda saptanmıştır. Allojeneik KHN yapılan 33 FEN hastanın 27'sinde (%81,8), otolog KHN yapılan 27 febril nötropenik hastanın 21'inde (%77,8) KDİ saptanmıştır. Ancak literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında oranlarımız çok yüksek görünmektedir. Bu yüksekliğin, KDİ gelişimi için diğer risk faktörleri olarak tanımlanan SVK varlığı (%95), mukozit (%67) ve ishal

(%82) sıklığının bu grupta çok yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Hematolojik maligniteli hastalarda SVK'lar hem altta yatan hastalığın tedavisi hem de destek tedavisi için gereklidir. Ancak kateter ilişkili KDİ, bu hastalarda gerek altta yatan hastalığın tedavisini etkileyerek, gerekse hastanede yatış süresini uzatarak mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır (104). Bizim çalışmamızda da KDİ gelişen hastaların %87'sinde SVK bulunmaktadır. Lojistik regresyon analizi sonucunda SVK varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş, KDİ gelişimini 4,13 kat arttırdığı saptanmıştır (%95 CI; 1,638-10,398). Günümüzde geçmiş yıllara oranla daha fazla SVK kullanılıyor olmasının, literatürde gram-pozitif infeksiyonları, özellikle de stafilokokal infeksiyonları arttırdığı belirtilmektedir (122). Velasco ve ark.nın (116) çalışmasında 110 KDİ atağının %70'inde SVK bulunduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada kateter ilişkili KDİ oranı %23,6 olarak bulunmuştur. Kan dolaşımı infeksiyonu gelişen ve gelişmeyen kanser hastalarının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da KDİ gelişen olguların %59,8'inde SVK bulunduğu ve SVK varlığının KDİ riskini 6,5 kat arttırdığı belirtilmektedir (103).

Bizim çalışmamızda tanımlanan KDİ'lerin %42,6'sının kateterle ilişkili olduğu saptanmıştır. Hematolojik maligniteli hastalarda kateter ilişkili KDİ gelişimi için risk faktörleri olarak kateter tipi, kateterizasyon süresi, nötropeni, altta yatan malignite, immunsupresyon derinliği, TPN, kateter yeri ve kateter bakımı bulunmuştur (104). Özellikle akut lösemiler, kateter ilişkili KDİ gelişimi için daha riskli olarak tanımlanmaktadır; bizim çalışmamızda ise lösemi ve

lenfoma dışı grupta kateter ilişkili KDİ daha yüksek oranda saptanmıştır, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Özellikle KHN yapılan hastalarda gelişen immünyetmezliğin derinliği nedeniyle, bu grubun daha yüksek risk taşıdığı belirtilmesine karşın bizim çalışmamızda KHN yapılan hastalarla yapılmayanların kateter ilişkili KDİ oranları benzer bulunmuştur. Yine belirtilenin aksine TPN uygulanan ve uygulanmayan grup arasında kateter ilişkili KDİ gelişimi yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

Hematolojik maligniteli hastalarda altta yatan hastalığın tedavisi sırasında uygulanan radyoterapi ya da kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak sıklıkla mukozit gelişmektedir. Mukozal bariyer hasarı özellikle nötropenik hastalarda bakteriyemi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Offidanni ve ark.nın çalışmalarında otolog KHN yapılan hematolojik maligniteli hastalarda evre II-IV mukozit varlığının infeksiyöz komplikasyonları 3-4 kat arttırdığı bildirilmektedir (123). Mukozit varlığı gram-pozitif bakteriyemiler, özellikle de oral viridans streptokok infeksiyonları için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (115). Florokinolon profilaksisi uygulaması ve empirik tedavide gram-negatif etkinliği ön planda olan antibakteriyel ajanların kullanılması da streptokokal infeksiyonların sıklığını arttırmaktadır (22). Bizim çalışmamızda da mukozit varlığı ile KDİ gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Mukozitli hastaların %74'ünde KDİ gelişirken, mukozit olmayan hastalarda KDİ gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark bulunmamıştır. Kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Mukoziti olan hastaların %50'sinde gram-pozitif KDİ, %16'sında gram-negatif KDİ ve %6'sında kandidemi gelişmiştir. Ancak literatürden farklı olarak bizim çalışmamıza dahil olan

hastalardaki yüksek mukozit oranlarına karşın streptokokal bakteriyemi oranımız %1,9 bulunmuştur. Streptokokal infeksiyon oranlarımızın daha düşük olmasının nedeni olarak, empirik tedavide antistreptokokal etkinliği olan piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem gibi ajanların kullanılıyor olması düşünülmektedir.

Mukozit gibi ishal varlığının da bir çok çalışmada gastrointestinal flora elemanları ile gelişen gram-pozitif KDİ için risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır (21,116,122,124). El-Mahallawya ve ark. (124), ishal yakınmasıyla giden gastroenteritlerin KDİ gelişen hastalarında en sık gelişen infeksiyonlardan biri olduğunu vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda da ishalleri hastaların %71,8’inde KDİ geliştiği saptanmıştır ve ishalleri olmayan grupla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Literatürde kinolon profilaksisinin gram-negatif bakteriyemilerin sıklığını azaltırken gram-pozitif KDİ gelişimini arttırdığı bilinmektedir. Genellikle profilakside gram-negatif etki spektrumu ön planda olan siprofloksasin ya da ofloksasin gibi gram pozitif etkinliği sınırlı olan 3. kuşak kinolonlar kullanılmaktadır, bu nedenle kinolon profilaksisi verilen hastalarda gram-pozitif KDİ sıklığı artmaktadır (78,79). Klastersky ve ark.nın (71) çalışmasında kinolon profilaksisi alan hastalarda gram-negatif bakteriyemi sıklığı %25 iken gram-pozitif bakteriyemi sıklığı %75 bulunmuştur. Gafer-Gvili ve ark.nın (80) meta-analizinde kinolon profilaksisinin febril nötropenik hastalarda mortaliteyi azalttığı vurgulansa da yapılan çalışmaların çoğunda febril nötropenik epizod sıklığını, özellikle de gram-negatif bakteriyemileri azaltırken mortaliteyi etkilemediği belirtilmektedir (72,73,74). Bizim çalışmamızda da kinolon profilaksisi alan

hastalarda KDİ daha az saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ölüm, KDİ sırasında gelişen en önemli komplikasyondur ve bakteriyemik olmayan hasta grubuna göre daha sık görülmektedir. Bir çok çalışmada mortaliteyi arttıran faktörler tanımlanmıştır. Kan dolaşımı infeksiyonu varlığı başlı başına bir risk faktörüdür. Klastersky ve ark.nın (71) çalışmalarında bakteriyemik olmayan hastalarda mortalite oranı %3 iken bakteriyemik hastalarda %10 olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada KDİ gelişen febril nütropenik hastalarda mortalite oranı %24,5 olarak bildirilmektedir (116). Bizim çalışmamızda da KDİ gelişen hastalardaki mortalite (%15,7), kontrol grubuna göre (%7,2) daha yüksek bulunmuştur, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kan dolaşımı infeksiyonu etkenlerine göre mortalite oranlarına bakıldığında ise anlamlı fark saptanmıştır. Gram-pozitif bakteriyemilerin mortalitesi %11,1, gram-negatif bakteriyemilerin mortalitesi %21,9 ve kandidemilerin mortalitesi %50 bulunmuştur. Literatürde etyolojiye göre mortalitenin farklı olduğunu bildiren araştırmacıların yanında fark saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır. Klastersky ve ark.nın (71) çalışmasında gram-negatif bakteriyemilerin mortalitesi gram-pozitiflerden 3.6 kat fazladır. Norgaard ve ark.nın (114) çalışmasında ise gram-pozitif ve negatif kan dolaşımı infeksiyonlarının mortalitesi benzer bulunmuştur, ancak bu çalışmada en sık izole edilen gram-pozitif KDİ etkeni, virulansı yüksek bir mikroorganizma olan *S.aureus*'tur. Aynı çalışmada en yüksek mortalite oranları polimikrobiyal bakteriyemilerde ve fungemilerde saptanmıştır. Kan dolaşımı infeksiyonu gelişen febril nütropenik çocuk ve yetişkin hastaları içeren başka bir çalışmada da gram-

negatif bakteriyemi mortalitesi %39,9, KNS dışı gram-pozitif bakterilerle gelişen bakteriyemilerin mortalitesi %36,7, KNS'lere bağlı gelişen bakteriyemilerin mortalitesi ise %13,6 bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda en sık izole edilen gram-pozitif izolat KNS olduğundan, gram-pozitif bakteriyemilerin mortalitesi anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda bakteriyemi odağının bulunup bulunmamasına göre de mortalite farklı bulunmuştur. Primer kan dolaşımı infeksiyonu olan hastalardaki mortalite %6,6 saptanırken, sekonder KDİ gelişen hastalardaki %37,5'tir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Klastersky ve ark.nın (71) çalışmasında da primer KDİ mortalitesi %13, sekonder KDİ mortalitesi %23 olarak bildirilmektedir. Bakteriyemi odağı ilişkili olarak mortalite farkı bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (116).

Nötropeni derinliği ve süresi de febril nötropenik hastalarda KDİ'ye bağlı mortaliteyi etkilemektedir. Çalışmamızda ölüm görülen hastaların derin nötropeni (nötrofil sayısı <100/mm³) süresi ölüm görülmeyen hastalarinkinden yaklaşık iki kat daha uzun bulunmuştur. Ancak Velasco ve ark.nın (116) çalışmalarında hastalar nötrofil sayılarına göre gruplandırılmış ve gruplar arasında KDİ'ye bağlı mortalite açısından fark saptanmamıştır.

Literatürde altta yatan hematolojik malignite ve malignite evresi ile mortalite arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Velasco ve ark.nın (116) çalışmalarında rölaps olan lösemilerde mortalitenin 2.7 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda akut lösemili (%22,4) KDİ gelişen hastaların mortalitesi lenfomalı (%8,3) ve diğer hematolojik maligniteli (%7,7) hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Altta yatan hastalığı rölaps olan ya da

tedaviye yanıtızsız hastalarda da mortalite remisyondaki hastalardan daha ysektir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın altta yatan malignitenin mortaliteyi etkilemediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (71,114).

Yıllar içerisinde gelişmiş ülkelerde bir çok merkezde kan dolaşımı infeksiyonlarında gözlenen gram-negatif bakteri hakimiyetinin gram-pozitifler lehine değiştiği vurgulanırken, hala gram-negatif bakteriyemilerin daha ağırlıklı olarak izlendiği merkezler de mevcuttur.

Çalışmamızda 108 KDİ atağı sırasında izole edilen 272 mikroorganizma, etken dağılımı ve duyarlılık paterni yönünden incelenmiştir. Gram-pozitif mikroorganizmalar %76,8 (209/272) oranında izole edilirken, bunu sırasıyla %21,6 (59/272) ile gram-negatif mikroorganizmalar ve %1,6 (4/272) ile *Candida* spp. izlemektedir. En sık izlenen gram-pozitif mikroorganizmalar KNS'lardır ve tüm izolatlar içerisinde %63,6 (173/272) oranında saptanmıştır, bunu sırasıyla %4,2 (12/172) oranında *Enterococcus* türleri ve %3,0 (8/172) oranında *S.aureus* izlemektedir. İzole edilen gram-negatif mikroorganizmalar ise sırasıyla *E.coli* %10,3 (28/272), *Klebsiella* spp. %4,2 (12/272), *Pseudomonas* spp. %2,1 (6/272) ve *Acinetobacter* spp. %2,1 (6/272)'dir. *Candida* türleri sadece %1,6 (4/272) oranında izole edilmiştir. Klastersky ve ark. (71) alışmasında da ağırlıklı olarak gram-pozitif organizmalar (%56,7) izole edilmiştir. Bu çalışmada gram-pozitif mikroorganizmalar içinde en sık KNS saptanmıştır ve tüm izolatların %27,7'sini oluşturmaktadır; sonrasında da %14,6 *Enterococcus* spp. ve %5 oranında *S.aureus* izole edilmiştir. Gram-negatif izolatlar da sıklık sırasıyla *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. olarak bulunmuştur. Kök hücre nakli yapılan hastaların

değerlendirildiği başka bir çalışmada da engraftman öncesi ve sonrası dönemde izole edilen mikroorganizmalar birlikte değerlendirildiğinde gram-pozitif mikroorganizmalar %65,2 (*Streptococcus* spp %14,7; *Enterococcus* spp. %14,1; KNS %13,5) oranında izole edilmiştir (119).

Farklı olarak Danimarka’da yapılan bir çalışmada gram-negatif mikroorganizmaların %50 oranında izole edildiği ve tüm mikroorganizmaların %25’ini *E.coli*’nin oluşturduğu bildirilmektedir (114). Malezya’da yapılan başka bir çalışmada da 116 FEN atağı sırasında gelişen 50 KDİ analiz edilmiş ve izole edilen 73 mikroorganizmanın %60,3’ünü gram-negatif izolatların oluşturduğu bildirilmiştir. Sıklık sırasıyla *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. izole edilmiştir (125).

Merkezler arasında izole edilen mikroorganizmaların farklı olmasının yanında aynı merkezde yıllar içerisinde de izole edilen mikroorganizmaların sıklık ve dağılımında değişiklikler görülebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde hematolojik maligniteli ve solid tümörlü hastaların analiz edildiği bir çalışmada 2340 KDİ atağı sırasında izole edilen 2711 izolatın 1995-2000 yılları arasındaki değişimi gösterilmektedir. 1995 yılında %61,5 olan gram-pozitif bakteri oranı 2000 yılında %75,9’a yükselmiş; gram-negatif bakterilerin oranı %21,5’ten %14,4’e gerilemiştir (95). İsrail’den yapılan başka bir çalışmada da erişkin hasta grubunda 1988-1991 yılları arasında gram-negatif izolat oranı % 55’ten %65’e yükselirken, gram-pozitif izolat oranının belirgin değişiklik göstermediği; çocuk yaş hasta grubunda ise gram-negatif bakteri oranının %48’den %37’ye gerilediği, buna karşın gram-pozitif izolatların %38’den %55’e yükseldiği bildirilmektedir (106). Bizim merkezimizde de yıllar içerisinde bazı değişiklikler bulunmaktadır.

2003-2004 yılları arasında tüm izolatlar arasında KNS oranı %52 iken bu oran 2007-2008 arasında %76,8'e yükselmiş; *Candida* spp. sıklığı ise %4,4'ten %1,6'ya gerilemiştir. Diğer izolatların dağılımında dikkat çeken bir değişiklik izlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda primer ve sekonder infeksiyon epizodlarının etken dağılımı arasında da farklılıklar saptanmıştır. Akova ve ark.ın (42) çalışmasında 1720 febril nötropenik atağın %15'inde sekonder infeksiyon saptanmış, bunun da %28'inde KDİ saptanmıştır. Sekonder KDİ'lerin %28'inin fungal, %72'sinin gram-pozitif patojenlere bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise sekonder kan dolaşımı infeksiyonu sıklığı %30,5 bulunmuştur. *Candida* türleri (%9,1) ve gram-negatif bakteriler (%30,3) primer KDİ'lere göre daha yüksek oranda izole edilmiştir.

Çalışmamızda KDİ etkeni olan 272 izolatın duyarlılık sonuçları da analiz edilmiştir. Gram-pozitif bakteriler içinde, KNS'lerde metisilin direnci %64, *S.aureus* izolatlarında %25 bulunmuştur. Yine merkezimizde 2003-2004 yıllarında izole edilen mikroorganizmalarda; KNS'lerdeki metisilin direncinde (%64,3) değişiklik gözlenmezken, *S.aureus*'taki metisilin direncinde (%32,3) azalma saptanmıştır. *Enterococcus* türlerinde de penisilin direncinin (2003-2004 yıllarında %87,5; 2007-2008 yıllarında %100) yıllar içinde arttığı gözlemlenmiştir. Ancak izole edilen *Enterococcus* türlerinin hiçbirinde vankomisin direnci izlenmemiştir. Rolston ve ark.ın (126) 493 gram pozitif KDİ atağını değerlendirdiği çalışmalarında metisilin direnci KNS'lerde %89, *S.aureus* izolatlarında %44 oranında izlenmiştir. Enterokoklardaki vankomisin direnci %29 bulunmuştur. Velasco ve ark.nın (116) yaptığı çalışmada ise metisilin direnci

KNS'lerde %86,9, *S.aureus*'ta %22,2 saptanmış; enterokokların tamamı vankomisin dirençli bulunmuştur. Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda gram-pozitif izolatlarda metisilin direncinin düşük olması ve vankomisin direncinin izlenmemesinin nedeni olarak glikopeptit kullanımının kısıtlı olması düşünülmektedir.

Çalışmamızda gram-negatif bakteriler içinde *E.coli* izolatlarının yarısı 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere dirençli bulunmuştur. Piperasilin-tazobaktam direncinin %30'lara kadar yükselmesinin empirik tedavide yoğun kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sulbaktam-sefoperazon ve karbapenem direncinin %10'un altında saptanması nedeniyle, bu antibiyotikler merkezimiz için empirik tedavide daha uygun seçeneklerdir. *Klebsiella* türlerinde, en duyarlı olduğu bilinen karbapenemlere karşı dahi direnç %25 oranında saptanmıştır. *Acinetobacter* izolatları hemen tüm antibiyotiklere yüksek oranda dirençlidir. En duyarlı olduğu netilmisine karşı dahi direnç %20 dolayında bulunmuştur. *Pseudomonas* türlerinde ise en yüksek direnç %50 oranında sefepim ve sulbaktam-sefoperazona karşı saptanmış; karbapenem ve aminoglikozit duyarlılığı literatürle karşılaştırıldığında genel olarak yüksek bulunmuştur. Merkezimizde yıllar içerisinde direnç oranlarında değişiklik izlenmiştir. Yine 2003 ve 2004 yılında FEN hastalardan izole edilen *E.coli* izolatlarının sadece %28,7'si 3. kuşak sefalosporinlere dirençli bulunmuş; siprofloksasin direnci %50 ve piperasilin-tazobaktam direnci sadece %11,2 saptanmıştır. *Klebsiella* türlerinde de 3. kuşak sefalosporin direnci %15'ken, imipenem direnci sadece %4,2 bulunmuştur. Merkezimizde gram negatif bakterilerde yıllar içerisinde özellikle 3. kuşak sefalosporinlere, kinolon grubu antibiyotiklere ve empirik tedavide yoğun

olarak kullanılan piperasilin-tazobaktama artan direnç görülmektedir. Wisplinghoff ve ark.nın (24) çalışmasında *Enterobacteriaceae* grubunda 3. kuşak sefalosporin direnci %42 olarak bildirilmiş; *Klebsiella* türlerinde karbapenem direnci sadece %1 olarak bulunmuştur. *Pseudomonas* türlerinde karbapenem direnci %6, aminoglikozit direnci %15 saptanmıştır. Baskaran ve ark.ın (125) 116 FEN atağı sırasında gelişen 50 KDI'de izole ettikleri gram-negatif bakterilerdeki toplam karbapenem direnci %9,1'dir; seftazidim ve sefepim duyarlılığı yine tüm gram-negatif izolatlar için %86 bulunmuştur. Başka bir çalışmada da *Pseudomonas* türlerinde karbapenem ve kinolon direnci %80; *Klebsiella* türlerinde kinolon direnci %83,3 olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak farklı merkezler arasında ve aynı merkezde yıllar içerisinde etkenlerin dağılımı ve duyarlılık paternleri değişiklik gösterdiğinden düzenli izlem önemlidir.

6. SONUÇLAR

1. Altta yatan malignitesi kontrol altında olmayan, uzun süreli derin nötropenisi olan hastalarda KDİ'ye daha sık rastlanmaktadır.

2. Febril nötropeni epizodlarının %61'inde KDİ gelişmiştir ve %42,6'sı kateterle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle SVK olan hastalarda ateş varlığında öncelikle bakteriyemi akla gelmelidir.

3. Kan dolaşımı infeksiyonu gelişimi; KHN ünitesinde yatmak, altta yatan malignite tanıları, nakil uygulama türünden bağımsız olarak KHN varlığı, altta yatan malignite evresi, SVK varlığı, mukozit ve ishal varlığı ile ilişkilidir. Altta yatan malignite evresi ve SVK varlığı KDİ gelişimi için bağımsız risk faktörleridir.

4. Uzun süreli derin nötropenisi olan, sekonder KDİ gelişen hastalarda ve KDİ etkeni olarak *Candida* spp. izole edildiğinde mortalite daha yüksek olduğundan, bu hastaların izleminde daha dikkatli olunmalıdır.

5. Kan dolaşımı infeksiyonlarının en sık etkeni olarak gram-pozitif mikroorganizmalar, bunlar içerisinde de en sık KNS'ler bulunmuştur. Bu mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların mortalitesi çok yüksek olmadığından yüksek metisilin direnci olmasına rağmen empirik glikopeptid kullanımından kaçınılmalıdır.

6. Gram-negatif kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olarak saptanan *E.coli* izolatlarında yüksek izlenen 3.- 4. kuşak sefalosporin ve kinolon direnci nedeniyle empirik tedavi ve profilaktik antibakteriyel seçiminde dikkatli olunmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(supp D):12-24.
2. Pennington JE. Fever, neutropenia and malignancy: a clinical syndrome in evolution. *Cancer* 1977;39(3):1345-1349.
3. Bodey GP, Buckley M, Sahte YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia:Churchill Livingstone;2005:3432-3441.
5. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(supp.D):65-80.
6. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004;9(1): 5-28
7. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-1821.

8. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:240–245.
9. Akova M, Çalık Başaran N. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008. 641-650.
10. Antoniadou A, Giamerallou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):1055-1090.
11. Giamerallou H, Antonidou A. Infectious complications of febrile neutropenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-482.
12. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
13. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-322.
14. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia *N Engl J Med* 1971;284(19):1061-1065.
15. Fu KP, Neu HC. A comparative study of the activity of cefamandole and other cephalosporins and analysis of the beta-lactamase stability and

- synergy of cefamandole with aminoglycosides. *J Infect Dis* 1978;137:38-50.
16. Rubin M, Walsh T, Butler K, Lee J, Lecciones J, Weinberger M. The febrile neutropenic patient: newer options for empirical therapy. *Hematol Blood Transfus* 1990;33:531-538.
 17. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supportive Cancer Therapy* 2003;1(1):23-35.
 18. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannoz binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;358:614-618.
 19. Macartney G, Zuanar R. Risk stratification and febrile neutropenia: The Ottawa experience. *Oncology Exchange* 2003;6(3):43-47.
 20. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy; aetiology, prevention and treatment. *Lancet Oncol* 2003;4:595-604.
 21. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: Towards a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36:149-158.
 22. Blijlevens NM, Donally JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk based therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(Supp 4):47-52.

23. Cruciani M, Rampazzo R, Melena M, Lazzarini L, Todechini G, Messori A, et al. Prophylaxis with flouroquiniolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:795-805.
24. Wisplinghoff H, Siefert H, Wenzel P, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103-1110.
25. Diaz Granados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005;191(4):588-595.
26. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 2000;28:367-373.
27. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrobial Chemother* 1998;41(supp D):7-11.
28. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanches-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-392.
29. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A. Risk factors for gram negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005; 90:1102-1109.
30. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Medicine* 1999;20:303-316.

31. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology and impact. Clin Infect Dis 2003;36:S11-S23.
32. Paladino JA. Economics justification of antimicrobial management programs: implications of antimicrobial resistance. Am J Health Syst Pharm 2000; 57(supp 2):10-12.
33. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler). Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2008.
34. Livermore DM, Paterson DL. Pocket Guide to Extended Spectrum Beta Lactamases in Resistance. London: Current Medicine Group Ltd, 2006.
35. Garnica M, Oliveria AL, Nouer SA, Nucci M. Resistant gram negatif bacteremias in HSCT recipients: incidence and outcome. Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004, Book of abstracts, abstract no. K-1446.
36. Akova M, Bonfiglio G, Livermore DM. Susceptibility to beta-lactam antibiotics of *Xantomonas maltophilia* mutants with high- and low-level constitutive expression of L1 and L2 beta-lactamases. J Med Microbiol 1991;35:208-213.
37. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: attributable mortality and length of stay. J Hosp Infect 2004;57(1):1-7.
38. Fainstein V, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia caused by nonsporulating anaerobs in cancer patients. A 12 years experience. Medicine 1989;68:151.
39. Klastersky J, Coppens L, Mombelli G. Anaerobic infection in cancer patient: comperative evaluation of clindamycin and cefoxitin. Antimicrob Agents Chemother 1979;16:366.

40. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-751.
41. Gaemperli A, Hauser T, Speck R. Risk of infection during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Z Rheumatol 2006; 65:24-28, 30-31.
42. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group study of secondary infections in febrile neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2005;40:239-24.
43. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases. J Infect Diseases 2005;191:1350-1360.
44. Prentice AG, Glasmacher A, Hobson RP, Schey S, Barnes RA, Donally JP, et al. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for hematologic malignancy. British Committee for Standards in Haematology 2008 Guidelines. http://www.bcsghguidelines.com/pdf/IFI_therapy.pdf; 11/06/2009.
45. Şenol E. Kök Hücre Nakli ve Kanser Hastalarında Antiviral Tedavi Yaklaşımları. 4. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 22-24 Şubat 2007, Ankara.

46. Pagano L, Fianchi L, Leone G. Fungal pneumonia due to molds in patients with hematologic malignancies. *J Chemother* 2006;18:339-352.
47. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:87-89.
48. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(supp D):51-55.
49. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(suppl 1):11-19.
50. Südhoff T, Giagounidi A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: Value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy* 2000;46:77-85.
51. Yetkin F. Febril nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyonların tanısal ve prognostik bir göstergesi olarak prokalsitoninin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi, 2003.
52. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77(3):221-227.
53. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Groneck P, et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res* 2005;57(2):263-269.

- 54.** Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, et al. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2004;114(1):1-8.
- 55.** Horisberger T, Harbarth S, Nadal D, Baenziger O, Fischer JE. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children- safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial (ISRCTN91123847). *Crit Care* 2004;8(6):443-450.
- 56.** Stryjwesi GR, Nylen ES, Bell MJ, Snider RH, Becker KL, Wu A, et al. Interleukin-6, interleukin-8 and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(2):129-135.
- 57.** Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999;31:185-189.
- 58.** Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in pediatric cancer patients: its diagnostic relevance its superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosing factor receptor II. *Br J Haematol* 2000;111:1093-1102.
- 59.** Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, Gimenez M, Ferra C et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as

- diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2008;49(9):1752-1761.
60. Mennink-Kerstein M, Verweij PE. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:711-727.
 61. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenic patients who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 2001;42:120-125.
 62. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:107-111.
 63. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-558.
 64. Ozyilkan O, Yalcintas U, Baksan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14:15-19.
 65. Paul M, Soares-Weiser S, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systemic review and meta analysis. *BMJ* 2003;326:1111-1119.
 66. Peacock JE Jr, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomised, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:77-86.

- 67.** Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):176-189.
- 68.** Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research Treatment Of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:282-289.
- 69.** Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-1250.
- 70.** Maertens J, Deren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still away to go. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:551-556.
- 71.** 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;30:51-59.
- 72.** Cruciani M, Rampazo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4):795-805.

73. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-1187.
74. Craig M, Cumpston AD, Hobbs GR, De Vetten MP, Sarwari AR, Ericson SG. The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantation unit. *Bone Marrow Transplantation* 2007;39:477-482.
75. NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001; 29:404-421.
76. Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, Ritchie DJ, Blac Skner LK, Coyle EA, et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1643-1648.
77. Baum HV, Franz U, Geiss HK. Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hematologic-oncologic patients. *Infection* 2000;28(5):278-281.
78. Bouchud P, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256-264.
79. 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;14:1201-1207.

- 80.** Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Metaanalysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-995.
- 81.** Bjorkholm M. Chemoprophylaxis of fungal infections in neutropenic patients. *Ann Oncol* 1994;5:571-574.
- 82.** Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-851.
- 83.** Marr KA, Siedel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309-316.
- 84.** Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(Supp 1):23-32.
- 85.** Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002;81(7):374-377.
- 86.** LaRocque RC, Katz JT, Perruzzi P, Baden LR. The utility of sputum induction for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1380-1383.

- 87.** Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:30-33.
- 88.** Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-259.
- 89.** Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP (ed) *Prevention and control of Nosocomial Infections*. Baltimore : Williams-Wilkins, 1997;711-69.
- 90.** Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing outcome of nosocomial bloodstream infections. A 6-year valited, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.
- 91.** Doğanay M. Nosokomiyal sepsis: Önemi ve tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:179-81.
- 92.** Rupp ME. Nosocomial Bloodstream Infections. *Epidemiology and Prevention of Nosocomial Infections of Organ Systems*. Hospital Epidemiology and Infection Control. Glen Mayhall ed. Third ed. 2004; 253-65.
- 93.** Mermel La, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infections: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.

94. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.
95. Wisplinghoff H, Reinert RR, Cornely O, Seifert H. Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *J Clin Microbiol* 1999;37:1876-80.
96. Wang FD, Lin ML, Liu CY. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *Chemotherapy* 2005;51:147-153.
97. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumors: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001;37:2413-2419.
98. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:377-382.
99. Collin BA, Leather HL, Wingard RJ, Ramphal R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:947-953.
100. Rolston KV, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients [letter]. *Am J Med* 1995; 99:450.
101. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:291-296.

- 102.** Spanik S, Kukuckova E, Pichna P, Grausova S, Krupova I, Rusnakova V, et al. Analysis of 553 episodes of monomicrobial bacteremia in cancer patients: any association between risk factors and outcome to particular pathogen? *Support Care Cancer* 1997;5:330-333.
- 103.** Velasco E, Thuler LCS, Martins CAS, Dias LMC, Goncalves VMS. Risk factors for bloodstream infections at a cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:587-590.
- 104.** Worth LJ, Slavin MA, Brown GV, Black J. Catheter related bloodstream infections in hematology. *Cancer* 2007;109(7):1215-1226.
- 105.** Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunnelled central venous catheters. *Cancer* 1995;75(6):1367-1375.
- 106.** Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *IMAJ* 2007;9:424-429.
- 107.** Oliveira AL, De Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Yurie Tanaka P. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:775-781.
- 108.** Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071-1079.

- 109.** Pagano L, Antinori A, Ammassari A, Mele L, Nosari A, Melillo L, et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999;63(2):77-85.
- 110.** Martino P, Girmenia C, Micozzi A, Raccach R, Gentile G, Venditti M, et al. Fungemia in patients with leukemia. *Am J Med Sci* 1993;306(4):225-232.
- 111.** Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifth Informational Supplement: CLSI document M100-S15 (ISBN 1-56238-556-9). Clinical and Laboratory Standards Institute 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
- 112.** 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* 2006;14:763-769.
- 113.** Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert MP, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high risk febrile neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:212-216.
- 114.** Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteremia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006;12: 217-223.
- 115.** Marron A, Carratala J, Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Serious complications of bacteremia caused by

Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1126–1130.

116. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:137-143.
117. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92:222-231.
118. Britt MR, Schleupner CJ, Matsumiya S. Severity of underlying disease as a predictor of nosocomial infection. *JAMA* 1978;239:1047-1051.
119. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005;7:11-17.
120. Hamalanien S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: Microbiological aetiology, risk factors and outcome. *Scand J Infect Dis* 2009;41:14-20.
121. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial blood stream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:947-953.

- 122.** Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res* 1995;79:1-30.
- 123.** Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplantation*, 1999; 24, 1079–1087.
- 124.** El-Mahallawya H, Sidhoma I, Ali El-Dinb NH, Zamzama M, El-Lamieb MM. Clinical and microbiologic determinants of serious bloodstream infections in Egyptian pediatric cancer patients: a one-year study. *Int J Infect Dis* 2005;9:43-51.
- 125.** Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2007;11:513-517.
- 126.** Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyiannis DP, Raad II, Ho DH. The spectrum of gram-positive infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against gram positive bacteria isolated from cancer patients. *Int J Infect Dis* 2006;10:223-230.

8. ÖZET

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA BAKTERİYEMİ SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Kan dolaşımı infeksiyonları FEN hastalarda, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden önemli bir infeksiyöz komplikasyondur. Farklı merkezler arasında ve aynı merkezde yıllar içerisinde bakteriyemi epidemiyolojisi ve risk faktörleri değişiklikler göstermektedir. Bu çalışmanın amacı Kasım 2007-Kasım 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi Hematoloji ve KHN Ünitelerinde bakteriyemi sıklığını, risk faktörlerini ve epidemiyolojisini belirlemektir.

Çalışmamızda 115 hematolojik maligniteli hastada gelişen 177 FEN atağı ve 108 KDİ incelenmiştir. Olgular KDİ gelişen, kontrol grup ise KDİ gelişmeyen hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Olgular ve kontroller risk faktörleri, komplikasyonlar ve mortalite oranları yönünden karşılaştırılmış; izole edilen mikroorganizmalar ve duyarlılık paternleri incelenmiştir.

Epizodlarının %61'inde KDİ gelişmiş, bunların %42,6'sı kateterle ilişkili bulunmuş ve atak ilişkili mortalite hızı %12,4 saptanmıştır. Altta yatan malignitesi kontrol altında olmayan, uzun süreli derin nötropenisi olanlarda KDİ daha yüksek oranda izlenmiştir.

Kök hücre nakil ünitesinde yatmak, altta yatan malignite tanıları, nakil uygulama türünden bağımsız olarak KHN varlığı, malignite evresi, SVK, mukozit ve ishal varlığı KDİ gelişimi ile ilişkili bulunmuş; altta yatan malignite evresi ve SVK varlığı bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Yoğun

bakım gereksinimi ve hipotansiyon gelişimi, izlenen komplikasyonlardır. Sekonder KDİ, uzun süreli derin nötropeni ve kandidemi varlığının mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır.

En sık KDİ etkenleri olarak gram-pozitif bakteriler (%76,8); bunlar içinde de en sık KNS'ler (%63,6) saptanmıştır. Metisilin direnci KNS'lerde %64, *S.aureus*'ta %25 bulunmuştur. Gram-negatif bakteriler içerisinde ise en sık *E.coli* izole edilmiştir. *E.coli* izolatlarında 3.-4. kuşak sefalosporin direnci %50 ve kinolon direnci %82,1 saptanmıştır.

Sonuç olarak febril nötropenik hastalarda KDİ sıklığının, risk faktörlerinin ve epidemiyolojisinin izlemi, her merkezin kendi empirik tedavi yaklaşımını belirleyebilmesi için önemlidir.

Anahtar sözcükler: Febril nötropeni, kan dolaşımı enfeksiyonu, risk faktörleri

9. İNGİLİZCE ÖZET

THE FREQUENCY, EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF BLOODSTREAM INFECTIONS IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

Bacteremia is considered as the most significant cause of mortality and morbidity in febrile neutropenic patients. The epidemiology and risk factors might differ among institutions and over the time period. The aim of this study is to evaluate the frequency, epidemiology and factors predictive of bacteremia in neutropenic patients in Gazi University Faculty of Medicine Hematology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) clinics between November 2007 and November 2008.

177 febrile neutropenic episodes of 115 patients with hematological malignancies were included in this study. Cases were defined as patients with bloodstream infection and controls were the patients without bloodstream infections. We evaluated the cases and controls for the risk factors, complications and mortality rates. Microorganisms isolated from blood samples and their susceptibility patterns were also analysed.

The prevalence of bacteremia was 61%, 42,6% of them were catheter related and mortality rate was 12,4%. Bloodstream infections are more common in the patients with uncontrolled underlying disease and long term severe neutropenia.

Duration of severe neutropenia (neutrophile count $<100/mm^3$), underlying hematologic malignancy, stem cell transplantation, relapsing or refractory disease,

presence of central venous catheter and presence of mucositis were significant predictive factors for bacteremia. Presence of central venous catheter and relapsing or refractory disease were independent risk factors. The incidence of hypotension and intensive care necessity were higher in cases. Candidemia and gram negative bacteremia were significantly associated with higher mortality rates.

Gram-positive microorganisms were the most common isolates (76,8%) with the predominance of *coagulase negative staphylococci* (63,6%) with methicillin resistance rate of 64%. For *S.aureus* isolates methicillin resistance rate was 25%.The most frequent gram-negative pathogen was *E.coli* with extremely high quinolon resistance rate of 82,1% and the resistance rate of 3.-4. generation cephalosporins was 50%.

In conclusion, monitorization for the epidemiology of bacteremia and prediction of significant factors associated with bacteremia in febrile neutropenic patients are considered to be important for the choice of initial antibiotic therapy.

Key words: Febrile neutropenia, bloodstream infection, risk factors.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Çiğdem EROL

Doğum Yeri ve Tarihi: KAHRAMANMARAŞ/ 06.11.1979

Eğitimi : - Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (2003-2009)

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (1997-2003)
- Eskişehir Anadolu Lisesi/ Eskişehir (1990-1997)
- Mustafa Kemal İlköğretim Okulu/ Eskişehir (1987-1990)
- Yüzüncüyıl İlkokulu/ Kahramanmaraş (1985-1987)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Febril Nötropeni Derneği, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Viral Hepatit Savaşım Derneği,

Bilimsel Etkinlikleri:

- 1- Erol Ç, Sarı N, Arman D, Ulutan F, Aktaş F. Flukonazole Dirençli Bir Rekürren Kandida Özafajiti Tedavisinde Kaspofungin. Flora 2007; 12: 161-164.
- 2- Erol Ç, Güzel Ö, Şenol E, Sucak G, Yeğin ZA, Akı Z. Kök Hücre Transplant Alıcılarının Kan Örneklerinden İzole Edilen

- Mikroorganizmaların Dağılım ve Direnç Paternleri. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 23-26 Şubat 2006 Poster No:017
- 3- Erol Ç, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Şenol E. Febril nötropenik hastalardan izole edilen Gram–Negatif izolatlardaki Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ve Metallo-Beta-Laktamaz sıklığı. 8. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 21-24 Şubat 2008 Poster No: 008
- 4- Güzel Ö, Erol Ç, Akı Z, Değer M, Yağcı M, Şenol E. Hematolojik maligniteli, hastalardan izole edilen gram pozitif mikroorganizmaların dağılım ve direnç paternleri. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 24-27 Şubat 2005.Poster No:024
- 5- Güzel Ö, Erol Ç, Akı Z, Konca C, Haznedar R, Şenol E. Hematolojik maligniteli, hastalardan izole edilen gram negatif etkenlerin dağılım ve direnç paternleri. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 24-27 Şubat 2005.Poster No:025
- 6- Güzel Ö, Erol Ç, Akı Z, Sucak GT, Şenol E. Hematolojik maligniteli, hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 24-27 Şubat 2005.Poster No:023
- 7- Şenol E, Güzel Ö, Erol Ç, Sucak G, Yağcı M, Akı Z. Maligniteli Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Sıklığı ve Direnç Paternleri 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 23-26 Şubat 2006 Poster No:016
- 8- Güzel Tunçcan Ö, Şenol E, Erol Ç, Dizbay M, Yeğin ZA, Akı ŞZ, Sucak GT. Kök Hücre Transplant Alıcılarının kan örneklerinden izole edilen

mikroorganizmaların dağılım ve direnç paternleri. 8. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 21-24 Şubat 2008 Poster No: 016

- 9- Güzel Tunçcan Ö, Özger S, Erol Ç, Dizbay M, Şenol E, Sucak GT, Yağcı M. Hematojik maligniteli ve Kök Hücre Nakli yapılan hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve direnç paternleri. 8. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 21-24 Şubat 2008 Poster No: 015