



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARI VE SEKONDER İNFEKSİYONLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA

Antalya, 2010



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARI VE SEKONDER İNFEKSİYONLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Rabin SABA

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir”

Antalya, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hoşgörü ortamı içerisinde geniş tecrübesiyle bizlere yön veren, vizyonumuza önderlik eden Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Latife MAMIKOĞLU başta olmak üzere, tezimin planlanmasında, gerçekleşmesinde emeği geçen ve yardımını, tecrübesini ve güleryüzünü esirgemedi bana destek olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Rabin SABA'ya, kendine güvenen bireyler olarak yetişmemizde büyük rol oynayan ve desteklerini her zaman gördüğüm sayın hocalarım Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN, Prof. Dr. Filiz GÜNSEREN, Doç. Dr. Dilara İNAN, Yrd. Doç. Dr. Özge TURHAN' a teşekkür ederim.

Çalışmaya alınacak hastaların toplanması aşamasındaki katkılarından dolayı Hematoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Tezin yapılması aşamasında çalışmaya alınan kişilerden verilerin toplanmasında emeği geçen, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum hastanemizin gizli kahramanları hemşirelerimiz ve diğer hastane personeline, çalışmanın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Anıl SAMUR'a teşekkür ederim.

Fedakarlığı ve özverisi nedeniyle sevgili eşime, yaşama sevincim olan biricik oğluma, beni yetiştiren ve her zaman yanımda olduğunu hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Febril Nötropeni Tanım	2
2.2. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Enfeksiyon Eğilimi Yaratın Faktörler	2
2.2.1. Nötropeni	2
2.2.2. Nötrofil fonksiyon bozukluğu	3
2.2.3. Hücresel–humoral-mukozal-immünite bozukluğu	3
2.2.4. Deri ve mukoza bariyerlerinde bozukluk	5
2.2.5. Kemoterapi ve monoklonal antikor uygulamaları	5
2.2.6. Kortikosteroidler	6
2.2.7. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu	7
2.3. Klinik Değerlendirme ve Tanı Yöntemleri	7
2.3.1. Öykü ve fizik inceleme	8
2.3.2. Temel laboratuvar testleri	8
2.3.3. Rutin klinik mikrobiyolojik incelemeler	8
2.3.4. Kan kültürleri	9
2.3.5. Kateter kültürü	10
2.3.6. Radyolojik inceleme	11
2.3.7. Moleküler yöntemler	11
2.4. Enfeksiyon Kategorileri	12
2.4.1. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA)	12
2.4.2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (KOTİ)	12
2.4.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (MOTİ)	12
2.5. Risk Değerlendirmesi	12
2.6. Enfeksiyon Etkenleri	15
2.6.1. Bakteriyel etkenler	16
2.6.2. Fungal etkenler	19
2.6.3. Viral etkenler	19
2.7. Sekonder Enfeksiyonlar	19
2.8. Febril Nötropenide Ampirik Tedavi	20
2.8.1. Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi	21
2.8.2. Düşük riskli hastalarda ampirik tedavi	23

3. MATERYAL VE METOD	24
3.1. Hasta Grubu ve Hematoloji Kliniği	24
3.2. İnfeksiyonların Tanımlanması	25
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	25
3.4. Başlangıç Antibiyotik Tedavisi ve Modifikasyonlar	26
3.5. Tedavinin Değerlendirilmesi	27
3.6. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	29
4.1. Hastalıkların Özellikleri	29
4.2. Klinik Sonuçlar	29
4.3. Sekonder İnfeksiyonlar	35
4.4. Risk Faktörleri	38
4.4.1. Sekonder infeksiyon gelişimi üzerine risk faktörlerinin etkisi	38
4.4.2. Mortalite gelişimi üzerine risk faktörlerinin etkisi	38
4.5. Mikrobiyolojik Analiz	40
4.6. Mortalite	42
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	56
7. ÖZET	58
8. ABSTRACT	60
9. KAYNAKLAR	62
10. EKLER	71
Ek – 1	71
Ek – 2	74

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myelositer Lösemi
CMV	Cytomegalovirus
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECIL	European Conference on Infections in Leukomia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEN	Febril Nötropeni
GİS	Gastrointestinal Sistem
GSBL	Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz
GVHH	Graft-Versus-Host Hastalığı
HSV	Herpes Simpleks Virus
IATCG	International Antimicrobial Therapy Cooperative Group
IV	İntra-Venöz
İPA	İnvazif Pulmoner Aspergillozis
KDİ	Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KML	Kronik Myelositer Lösemi
KNS	Koagülaz-Negatif Stafilokok
KOTİ	Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MM	Multipl Myelom
MOTİ	Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
NBA	Nedeni Bilinmeyen Ateş
PA	Postero-Anterior
PNL	Polimorfonükleer Lökosit
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. FEN hastalarında MASCC değerlendirme sistemi	15
4.1. Primer FEN atakları sırasında altta yatan hastalıkların dağılımı	29
4.2. FEN atakları sırasında enfeksiyon sınıflaması	31
4.3. FEN atakları sırasında klinik ve mikrobiyolojik olarak tesbit edilmiş enfeksiyon odakları	31
4.4. 149 atakta yapılan modifikasyonların nedenleri	32
4.5. Primer FEN ataklarında tedaviye alınan yanıtlar	33
4.6. Primer FEN ataklarında tedavide modifikasyon ile başarı nedenleri	33
4.7. Primer FEN ataklarında tedaviye yanıtızsızlık nedenleri	34
4.8. Primer FEN ataklarında başlangıç nötrofil sayısı	34
4.9. Primer FEN ataklarında nötropenik gün sayısı	34
4.10. Primer FEN ataklarında mantar sınıflaması	35
4.11. Sekonder enfeksiyon atakları sırasında altta yatan hastalıkların dağılımı	36
4.12. Sekonder enfeksiyon ataklarında tedaviye alınan yanıtlar	36
4.13. Sekonder enfeksiyonlarında tedaviye yanıtızsızlık nedenleri	37
4.14. Binary lojistik regresyon analizi sonucu primer FEN atak sonrası dönemde sekonder enfeksiyon gelişimini etkileyen faktörler	39
4.15. FEN atakları sırasında tespit edilen mikroorganizmaların dağılımı	42
4.16. Binary lojistik regresyon analizi sonucu primer FEN atak sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler	44
4.17. Binary lojistik regresyon analizi sonucu sekonder atak sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler	45

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematolojik malignitesi olan hastalarda sitotoksik kemoterapötik ajanların klinik kullanımı yaşam süresini arttırırken, oluşan kemik iliği süpresyonu ve nötropeni, çoğu kez yaşamı tehdit eden infeksiyonlara yatkın hale getirir. Bu tip hastalarda major morbidite ve mortalite nedeni, gelişen ağır seyirli bakteriyel ve fungal infeksiyonlardır (1).

Nötropenik hastalarda infeksiyon tanısında en önemli güçlük polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısındaki yetersizlik nedeniyle enflamatuvar yanıtın yeterince oluşamamasıdır. Bu nedenle sistemik infeksiyona ilişkin klinik belirti ve bulgular silik veya atipik ortaya çıkabilir. Bu hasta grubunda ateş genellikle infeksiyonun tek bulgusu olarak saptanabilir. Febril nötropenik hastalarda nötropeniye bağlı olarak tipik infeksiyon bulguları ortaya çıkmadığından ateşin infeksiyöz veya infeksiyöz dışı nedenlere bağlı ayrımı her zaman mümkün değildir. Ancak nötropenin seyrinde hemen hemen kaçınılmaz bir sonuç olan ateş, klinik veya mikrobiyolojik olarak % 60 olguda bir infeksiyon ile açıklanabilir (2,3).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda Febril Nötropeni ‘İnfeksiyon Hastalıkları’ acilidir. Bu hastalarda infeksiyon son derece hızlı ve yüksek mortalite ile seyreder. Klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler hızla yapılarak zaman kaybetmeden olası etkenlere yönelik etkili ampirik antibiyotik tedaviye başlanmalıdır. Tedavi süresince hasta yakından izlenerek ortaya çıkan infeksiyona ilişkin verilere göre gerekli değişikliklerin yapılması hayat kurtarıcıdır (4).

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli olgularda gelişen FEN ataklarını izlemek, 1000 nötropeni günü başına düşen febril nötropeni oranını ve 1000 hasta gününe düşen febril nötropeni oranlarını saptamak, etken mikroorganizmaları tespit etmek, mortalite gelişiminde rol oynayan faktörleri belirlemek, FEN atağı sonrasında gelişen sekonder infeksiyonları irdelemek ve lokal epidemiyolojik verilerle elde ettiğimiz sonuçlara göre mevcut uygulamalarımızı gözden geçirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Nötropeni Tanım

Nötropeni; mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup takip eden 24-48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır. Ateş ise oral veya aksiller tek seferde vücut ısısının 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arası olması olarak tanımlanmıştır (5,6). Genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateş ile birlikte çok yüksek lökosit sayısı olan olgularda blast hakimiyeti mevcutsa, antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir. Hastaların değerlendirmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip olgularda önem kazanmaktadır (7).

2.2. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Enfeksiyon Eğilimi Yaratın Faktörler

Hematolojik maligniteli olguların tedavisinde kaydedilen gelişmelere paralel olarak ortaya çıkan kemik iliğı süpresyonu enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Destekleyici ve küratif tedaviler sonucunda hastaliksız dönem uzamakta ancak artan enfeksiyöz komplikasyonlar ile mortalite ve morbidite artmaktadır. Hastaların febril nötropeniye farklı yanıt vermeleri, ortak özelliğı olan olgularda bile çok farklı sorunlar ve sonuçların ortaya çıkabilmesi, bu grup hastada enfeksiyon gelişiminin arkasında yatan çok sayıda faktörün olduğunu düşündürmektedir (4,8).

2.2.1. Nötropeni

Hematolojik maligniteli olgularda enfeksiyon gelişme riskinde rol oynayan en önemli faktör nötropenidir. Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisi 1960'lı yıllarda Bodey ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Tedavide kullanılan sitotoksik ilaçlar hematopoetik öncü hücrelerin çoğalması üzerine etki ederek nötropeni

oluştururlar. Yine akut lösemiler ve myelodisplastik sendrom gibi prelösemik hastalıklarda kemik iliği yetersizliği nötropeni yapar (9). Gelişen nötropenin hem derinliği hem de süresi infeksiyon oluşumunda en önemli risk faktörleridir. Mutlak PNL sayısı $< 500/\text{mm}^3$ olan ateşli hastalarda infeksiyon oranı belirgin biçimde artmakta olup %50-80 oranında infekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse ciddi infeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok yükselmektedir. Mutlak PNL sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan hastalar immünsüpresyonun düşük seviyede olduğu ancak yine de belli bir infeksiyon riskinin bulunduğu gruptur ve sadece %17'sinde infeksiyon görülmektedir (9,10,11). Yedi günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyi olup bu grupta bakteriyel infeksiyonlar ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça infeksiyonun tipi de değişerek fungal infeksiyonlara eğilimin arttığı görülmektedir (12). Nötrofil sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ün altında üç haftadan uzun süren her hastada infeksiyon gelişirken, dökümente edilmiş bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir (10,13).

2.2.2. Nötrofil fonksiyon bozukluğu

Nötrofil sayısı kadar fonksiyonlarındaki kalitatif anormallikler de infeksiyona eğilim oluşturur. Bu defektler kemotaksi, fagositoz ve bakterisidal kapasitede azalma şeklinde görülmektedir. Özellikle hematolojik olgularda lökositlerde spontan migratuar ve kemotaksi fonksiyonları azalmıştır. Tedavide uygulanan sitotoksik kemoterapötikler de nötrofil fonksiyonlarını bozmaktadır. Özellikle kortikosteroidler granülosit sayısında artış yaparken adherans ve nötrofil migrasyonunu azaltabilir. Nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluk lokal bir infeksiyonun fulminan sepsis ve ölüme kadar seyir göstermesine neden olabilir (6).

2.2.3. Hücresel–humoral-mukozal-immünite bozukluğu

İnvaziv mikrobiyal patojenlere karşı tam bir immun yanıt için hücresel ve humoral fonksiyonlarda kritik ve hassas bir denge esastır. İmmun regülasyon veya

yanıttaki herhangi bir değişiklik, konağı rekürren veya hayatı tehdit edici enfeksiyonlara duyarlı hale getirir (14).

A.HÜCRESEL İMMÜNİTE BOZUKLUğU

Monositler, doğal öldürücü hücreler ve T lenfositler hücreSEL immünitenin çeşitli basamaklarını oluşturur. HücreSEL bağışıklık sistemi hücre içi patojenlerin ve virüslerin vücuttan atılmasında etkin rol alır. Bu sistemdeki bir defekt intraselüler organizmalar ile oluşan enfeksiyonlara duyarlılığı artırır. Azotioprin, kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar ve siklosporin hücreSEL immün fonksiyon bozukluğu yapan önemli ajanlardır. HücreSEL immünite bozukluklarında; atipik mikobakteri, toksoplazma, nokardiya, kriptokok enfeksiyonları, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, *varisella zoster* enfeksiyonu, mukozal kandida ve invaziv aspergilloz riski artmıştır (15).

B.HUMORAL İMMÜNİTE BOZUKLUğU

İnsanlarda hastalık yapan birçok bakteri vücutun ekstraselüler alanlarında çoğalır. İmmün sistemin humoral dalı ile ekstraselüler alanlar korunur. Antijen ile karşılaşan B hücreleri antikor yapan plazma hücrelerine farklılaşır. Bakterileri ve saldıkları proteinleri tanıyan humoral sistem immunglobulin salınımı ile antijeni nötralize eder. Komplemen sisteminin aktive olmasını sağlayarak, opsanizasyon ile nötrofil ve makrofajlar tarafından antijenin fagositozunu artırır. Humoral immünite bozukluklarında tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, septisemi görülür. Hipogamaglobulinemide kapsüllü piyojenik bakterilere karşı ve gram-negatif mikroorganizmalar ile enfeksiyona yatkınlık artar (16).

C.MUKOZAL İMMÜNİTE BOZUKLUğU

Gastrointestinal, sinopulmoner ve genitoüriner sistemin mukozal tabakaları birçok patojene karşı ilk savunma engelini oluşturur. Mukoza epitel hücreleri birçok antimikrobiyal peptid salgılar. Yine mukozal yüzeylerden salgılanan sekretuar Ig A bakterilerin motilitesini durdurup epitel hücrelerine yapışmasına engel olur (17).

Kemoterapi mukozal bağışıklığa birkaç düzeyde hasar verir. Hasar sonucu bozulan fizik bariyer kolonize floranın komşu alanlara ve sistemik dolaşıma translokasyonuna neden olur. Mukozal bağışıklığın bozulduğu en önemli örnek kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan olgularda gelişen kronik graft-versus-host hastalığıdır (GVHH) (18).

2.2.4. Deri ve mukoza bariyerlerinde bozukluk

Deri ve mukozal yüzeyler mikrobiyal invazyona karşı ilk savunma alanlarıdır. Birçok bakteri ve maya ile kolonize olan cilt ve gastrointestinal sistem önemli savunma bariyerlerini oluşturmaktadır. Cilt ve mukoza bütünlüğü; kullanılan profilaktik antibiyotikler, kemoterapi ve radyoterapi ile bozularak enfeksiyonlara açık hale gelir. Sık enjeksiyonlar ve damar içi katater kullanımı, cilt florasındaki mikroorganizmaların etken olduğu tedavisi zor klinik enfeksiyonlara zemin hazırlar (19).

Hematolojik maligniteli olguların primer hastalıklarına yönelik verilen sitotoksik tedaviler, hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) mukozasının bütünlüğünün bozulmasına yol açarak mikroorganizmaların buradan invazyonuna neden olur. Nötropenik hastalarda enfeksiyon nedeni mikroorganizmaların önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Kemoteröpatik ajanların kullanımı ile normal GİS florası yerini nozokomiyal bakterilere ve aşırı maya kolonizasyonuna bırakır. Oluşan mukozal hasar, dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve bu mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır (20).

2.2.5. Kemoterapi ve monoklonal antikor uygulamaları

Tedavide kullanılmakta olan immünsüpresif ajanlar hücresel, humoral ve mukozal bağışıklığı bozarak konak defans bariyerlerini çökertir. Özellikle hematolojik malignitelerin kendisi ve kemik iliğini baskılayıcı tedavileri sırasında enfeksiyon gelişme riski belirgin olarak artmaktadır. Sitotoksik ajanların kullanılması sonucu gelişen ciddi myelosüpresyona rağmen yüksek dozda tedavi devamını sağlamak, uzamış nötropeni veya febril nötropeni insidansındaki artışı önlemek için koloni stimüle edici ajanlar kullanılmaktadır. Ancak bu ajanların

kullanımının sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkilediği gösterilememiştir (21,22).

Yüksek doz kemoterapi uygulamaları yanında yeni tedavi seçeneklerinden biri olan fludarabin, pentostatin ve kladribin gibi DNA sentezi üzerine etki eden pürin analogları; uzamış nötropeni yaparlar. Özellikle CD4⁺ T lenfositlerini azaltarak *Listeria*, *Pneumocystis jirovecii* (PcP), Herpesvirus ailesine bağlı viral infeksiyonların ve invaziv mikozların oluşmasına neden olurlar (23,24).

Son yıllarda lenfoma tedavisinde kullanım alanı bulan monoklonal antikorlardan rutiximab poliklonal B hücrelerini etkileyerek *Herpes simplex* ve *Herpes Zoster* aktivasyonuna neden olurken, anti-CD52 antikorlu olan alemtuzumab ile uzamış ve derin lenfopeni görülmektedir. Hem B, hem de T hücreleri etkilendiği için herpesvirus aktivasyonuna, CMV reaktivasyonuna, *Pneumocystis jirovecii* infeksiyonuna zemin hazırlar (25).

2.2.6. Kortikosteroidler

Nötropeni yapmayan immünsüpresif ajanlardan biri olan steroidler kemik iliğinden nötrofil salınmasını hızlandırarak dolaşımda nötrofilik lökositöze neden olurlar. Steroidler başlıca;

- Nötrofillerin endotele yapışmasını azaltıp, enflamasyon bölgesine migrasyonunu kısaltır.
- Nötrofillerin fungusid aktivitesini azaltır.
- Periferik kan hücresel elemanlarından monositlerin kemotaksisini azaltır.
- İnterlökin-1 ve tümör nekroze edici faktör – alfa üretimini azaltıcı yönde etkileri vardır.
- T hücre aktivasyonunu engelleyerek sitokin üretimini azaltır.
- Periferik lenfositopeni yapar.
- Yüksek dozlarda B hücrelerinden immünglobulin sentezini durdurur (26).

20-40 mg/gün dozunda metilprednizolon veya eşdeğeri 4-6 hafta süreyle kullanımında veya 1 gr/gün dozunda kullanıldığında hücresel bağışıklık tamamen engellendiğinden bakteriyel, fungal, viral ve protozoal ajanları içeren geniş bir yelpazede infeksiyon riski artmaktadır. Yaptıkları immünsüpresyon yanında *Aspergillus fumigatus* 'un in vitro ortamda büyümesini uyarmaktadır (26,27).

2.2.7. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

Kök hücre nakli infeksiyon riski yüksek bir tedavi yöntemidir. Transplantasyon öncesi verilen hazırlık rejiminde kullanılan sitostatikler ve graft versus host hastalığı (GVHH) oluşumunu engellemeye yönelik immünsüpresif tedaviler, yaklaşık 10-30 gün süren pansitopenik bir dönem oluşturmaktadır. Bu yaklaşımlara bağlı olarak edinsel bağışıklık yetersizliği oluşur. Otolog nakil yapılan olgularda klasik febril nötropeni yaklaşımı yeterli iken allojeneik nakil yapılan olgularda GVHH gelişebilir. Nötropenik dönemde infeksiyon etkenleri bu grupta da çoğunlukla endojen kaynaklıdır. Engraftman sonrası fagositlerde disfonksiyon, kullanılan steroidlere ve immünsüpresif ajanlara bağlı olarak devam eder. Komplikasyonsuz seyreden allojeneik nakilden aylar sonra hücresel bağışıklık kusuru devam ettiğinden *PCP*, *CMV*, *Herpes zoster* infeksiyonlarına yatkınlık vardır. Bir yıl sonrasında GVHH gelişimi yoksa T hücre yanıtı normale döner (28,29,30).

2.3. Klinik Değerlendirme ve Tanı Yöntemleri

Günümüzde kullanılan immünsüpresif tedaviler ve agresif sitotoksik kemoterapik ajanlar yeni ufuklar açmakla birlikte nötropeni gelişmesi kaçınılmazdır. Nötropenik hastalarda inflamatuvar cevabın yetersiz olması nedeniyle infeksiyona ait belirti ve bulgular silik, klinik bulgular ise atipik veya hiç gözlemlenmeyebilir. İnfeksiyonun tek bulgusu ateş haricinde semptom veya bulgu saptanamayabilir. Bu nedenle nötropenik hastada tespit edilen ateş aksi ispat edilene kadar infeksiyöz orijinli olarak kabul edilmelidir. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ateş yanıtı baskılanabileceğinden ilerlemiş bir infeksiyon kolaylıkla atlanabilir. Febril nötropeni hastalarında en önemli husus antibiyotik tedavisi geciktiği takdirde infeksiyonların hızla ilerleyerek mortal seyredebilmesidir. Bu hasta grubunda mikrobiyolojik olarak dökümünde edilmiş enfeksiyon oranları % 24-40 civarındadır. Patojen ajan tanımlanmasa bile % 70 civarında antibiyotik tedavisi ile yanıt alınabildiği için muhtemel etkenler göz önüne alınıp tedavi başlanır (3,31,32,33,34).

2.3.1. Öykü ve fizik inceleme

Yeni ateş yüksekliği gelişmiş nötropenik hastada başlangıç değerlendirmenin hedefi potansiyel infeksiyon odaklarını ortaya koyarak tedaviyi ona göre belirleyebilmektir. İdeal olanı başlangıçta ateş yüksekliğinin infeksiyonla ilişkili mi, infeksiyondan bağımsız mı olduğunu anlayabilmektir. Nötropenik ateşli hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmalıdır. Örneğin; lokalize ağrı (odinofaji, perineal ağrı), deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç alerjisi, sorgulanması gereken semptom ve yakınmalar arasındadır. Bunun yanında altta yatan primer hastalık ve eşlik eden durumlar, kullanılan kemoterapötikler, daha önceki ataklar ve bu ataklar sırasında gelişen infeksiyonlar mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik incelemede ise periodontum, farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, deri (kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları), göz dibi özellikle değerlendirilmelidir (35,36).

2.3.2. Temel laboratuvar testleri

Rasyonel tedavi başlangıcında kan kültürü ile birlikte tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin gibi infeksiyon göstergesi olan biyokimyasal testler için de örnekler alınmalıdır. Bu biyokimyasal parametrelerin bazal değerleri antibiyotik seçimi ve doz kararının verilmesinde, tedavi yanıtının, ilaç toksisitesinin ve ilaç etkileşiminin takibinde önemlidir (33,37).

2.3.3. Rutin klinik mikrobiyolojik incelemeler

Febril nötropenik hastalarda infeksiyon sebebi etkenlerin tespiti ve antibiyotik duyarlılık durumunun ortaya konması sayesinde doğru antibiyotik kullanımı hem hasta prognozunun belirlenmesi hem de epidemiyolojik verilerin kullanılarak ampirik yaklaşım modellerinin oluşturulması açısından önemlidir. Bu grup hastaya hizmet veren laboratuvarların standardizasyonu sağlanmış olmalıdır. Hızlı tanıya gidebilmek için özel yöntemler oluşturabilme kapasitesine sahip olmalı, tanıda özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek yöntemler kullanılmalıdır (38,39).

Febril nütropenik hastalarda klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etyolojik ajanlar çeşitlidir. İzolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de infeksiyon etkeni olabilir. Örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir. Hastaların trombositopenik olması invaziv tanısal yaklaşımları zorlaştırabilir. Normal florada bulunan, sağlıklı konakta hastalık yapmayan mevcut mikroorganizmalar bu grupta etken olabileceğinden klinik ve laboratuvar diyalogu önemlidir. Klinik laboratuvar uygulamalarında özel protokoller oluşturulması gereken hasta gruplarından bir tanesi olan febril nütropenik hastaların materyallerine, farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşılmalıdır. Örneğin; boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit (PNL) görülmemesi materyalin işlem görmemesine, ekim yapılmamasına neden olmamalıdır. Hastanın özelliklerine bakılmaksızın her hastadan kan kültürleri (varsa eş zamanlı kateter kültürü) ve idrar kültürü; varsa hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı vb.) alınmalıdır. Özellikle katater varlığında kataterin tüm lümenlerinden ve periferik venlerden en az bir set kan kültürü alınması katater infeksiyonu değerlendirmesi açısından önemlidir. Yine katater giriş yerinde enflamasyon bulguları varsa ve drene oluyorsa gram boyama yapılarak bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel etkenler açısından ekimler yapılmalıdır (38,39,40).

Antibiyotik veya immünsüpresif kullanımına bağlı oluşan ishallerde dışkı yayma ve kültürü incelemesi ile birlikte hastane ortamında epidemik yayılım kapasitesi olan *Clostridium difficile* mutlaka araştırılmalıdır. Karın sağ alt kadranda ağrı ve distansiyon birlikteliği tifilitis açısından uyarıcı olmalıdır (7).

Döküntü, açık yara, perianal abse, plevral sıvı gibi lezyonlar mevcut ise aspirasyon ve biyopsi işlemleri ile örnekleme yapılmalı, histopatolojik ve mikrobiyolojik açıdan örnekler mutlaka incelenmelidir (41,42).

2.3.4. Kan kültürleri

Bakteriyel infeksiyonlar nütropenik hastalarda en sık rastlanılan infeksiyonlardır. Febril nütropeni hasta grubunda erken başlanan antimikrobiyal tedavinin prognozu doğrudan etkilediği iyi bilinen bir gerçektir. Tedavide

gecikme olmaması için antibiyotik tedavisi öncesinde ateşi yükselmiş nötropenik hastanın anamnezi alınır ve fizik muayenesi yapılırken kan kültürleri alınmaya başlanmalıdır. Örnek alımında doğru yer, doğru zaman, doğru teknik, yeterli miktarda örnek alınması dikkat edilmesi gereken konulardan biridir. Deri antisepsisi bu hasta grubunda çok önemlidir, zira cilt flora bakterisi kabul edilen koagülaz-negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar da azımsanmayacak oranda etken olabilir. Hastalardan bir defada mutlaka iki ayrı damardan kan kültürü alınmalıdır. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü mutlaka kateterden alınmalıdır. Kan miktarı laboratuvarlarda kullanılan kan kültürü sistemine göre değişebilmekle birlikte genellikle 1/5 – 1/10 (kan/besiyeri) oranına bağlı kalınarak alınır. Laboratuvarlarda kullanılan 24 saatlik izlem yeteneğine sahip otomatize kan kültürü sistemlerinde erişkin hastalar için alınacak miktar şişe başına optimum 8-10 mL'dir. Ancak her kurumda olabilecek farklı uygulamalar nedeniyle laboratuvarla bu konunun görüşülmesi uygun olacaktır. Nötropenik hastada bir günde kan kültürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır. Kan kültürlerinden kandida izolasyonu için lizis sentrifügasyon yönteminin uygulanmasının etken mantarın izolasyon olasılığını arttırdığına dair verilerin yanı sıra, bu yöntemin kullanımda olan diğer gelişmiş yöntemlerle kıyaslandığında üstün olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur. Bugün kullanılan en gelişmiş sistemlerle bile, kan kültürlerinin invaziv kandidiyaz tanısındaki duyarlılığı ortalama %50-60'tır (7,43,44).

2.3.5. Kateter kültürü

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Bunun dezavantajı kateterin çıkartılması nedeniyle kateter kaybıdır. Kateterleri çıkartmadan tanıya gitmek için yöntemler geliştirilmektedir. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur. Bu oldukça zor ve maliyeti yüksek bir yöntemdir. Otomatize sistemlerde eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde pozitiflik saptama zamanının karşılaştırılmasının kriter alındığı çalışmalarda, kataterden alınan kanın en az 2 saat önce sinyal vermesi ve her iki kan kültürü şişesinde aynı

mikroorganizmanın üretilmesi katater ilişkili bakteremiye düşündürür. Hızlı tanıda kateterden alınan az miktardaki kanın gram ve akridin oranj boyamaları ile incelenmesi de kullanılabilir (7,45).

2.3.6. Radyolojik inceleme

Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerinin yönlendirdiği doğrultuda tercih edilecek olan akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri enfeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir (46).

Nötropenik hastada pnömoni tablosu silik veya atipik seyredebilir. Tanı için invazif işlemlere sıklıkla başvurmak gerekebilir. Ancak altta yatan hastalığın ağırlığı nedeniyle bu tür invazif işlemleri tolere edemeyen veya yapılan girişimlere karşın spesifik tanı konulamayan hastalarda ampirik tedavi yöntemlerine başvurulması çoğu kez zorunludur (47). Febril nötropenik hastadan atak sırasında çekilen posterior-anterior (PA) akciğer grafisi radyolojik olarak özgül bir yöntem olmayıp etyolojiyi belirlemede yararı azdır. Atak başlangıcında infiltrasyon gözlenmeyebilir. Ancak ileride çıkabilecek infiltrasyonların değerlendirmesinde faydalı olacaktır. Hematolojik maligniteli hastalarda, özellikle nedeni bilinmeyen ateş olgularının değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) akciğer grafisine göre daha özgüldür, ayrıca tanı açısından bilgi sağlama, lezyonları erken yakalama ve tanısal girişimler öncesinde lezyonları lokalize etme konusunda daha yararlıdır. Febril nötropenik hastalarda YÇBT ile pnömoni bulgularının akciğer grafisine göre 5 gün daha önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (48,49).

2.3.7. Moleküler yöntemler

Moleküler yöntemler 21. yüzyılın başında giderek önem kazanmıştır. Özellikle viral ajanların, atipik pnömoni etkenlerinin ve mikobakterilerin tanısında yeri vardır. Tercih edilen örnekler steril vücut sıvıları ve doku örnekleridir. Ancak mevcut verilere göre, bu yöntemlerin tek başına tanısal önemi tartışmalıdır. Klasik yöntemlerle eş zamanlı kullanılmaları önerilir (7).

Viral infeksiyonların erken ve hızlı tanısı, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda son yıllarda kabul gören pre-emptif tedavi yaklaşımları nedeniyle önemlidir. Geliştirilen yeni ve etkili antiviral ajanlar ile tedavi olanağının bulunması, viral etkenlerin erken ve hızlı tanınması gerekliliğini doğurmuştur (50).

2.4. İnfeksiyon Kategorileri

Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (5,51).

2.4.1. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA)

Nütropenik olgularda ateşin 38.3°C üzerinde olması ve 3 (üç) günlük inceleme sonrasında gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmamasıdır.

2.4.2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KOTİ)

Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği infeksiyondur. Örneğin; pnömoni, perianal infeksiyon.

2.4.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MOTİ)

Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ve klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon.

2.5. Risk Değerlendirmesi

Standart tedavi protokolleri febril nütropenik hastaları genellikle homojen bir grup olarak ele alır ve sınırlı yaklaşımlar önerir. Ancak pratik uygulamalarda gözlenen asıl gerçek bu hastaların febril nütropeniye verdikleri yanıtların farklı olabildiği, ortak özelliği olan olgularda bile farklı sorun ve sonuçların ortaya çıkabildiğidir. Bu farklılığın ortaya çıkmasında altta yatan çok sayıda faktörün olması hastaları daha iyi kategorize etmek için risk değerlendirme ihtiyacını

doğurmuştur. Risk belirlenmesi yaparken en önemli nokta neyin riskinin belirlenmeye çalışıldığıdır. Enfeksiyon gelişme riski, morbidite ve mortalite riski, oral veya intravenöz (IV) uygulamaların doğuracağı riskler vb. tanımlanabilir (8).

Nötropenik hastalarda enfeksiyon gelişme riskinde en önemli faktör nötropenidir. Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisi 1960'lı yıllarda ortaya konmuş ve en iyi bilinen ilişkidir. Nötropenin süresi ve derinliği enfeksiyon gelişiminde iki önemli ayağı oluşturmaktadır. Hastaların nötrofil sayıları $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşünce febril nötropeni gelişme sıklığı artmaktadır. Yine nötropeni süresi uzadıkça atak sıklığı ile birlikte enfeksiyon tipi ve etkenleri değişmektedir (8). Son 10-15 yıldır febril nötropenik hastaya uygulanacak antibiyotik tedavisinin cinsi, verilmiş yolu (oral, IV, monoterapi veya kombinasyon tedavisi) ve hastane izlem gereksinimi açısından hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırmak eğilimi güçlenmiştir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlara karşı düşük risk olasılığını destekleyen faktörler şunlardır:

- Mutlak nötrofil ve monosit sayısı ≥ 100 hücre/ mm^3
- Normal PA akciğer grafisi bulguları
- Normal veya normale yakın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Nötropeni süresi < 7 gün
- Nötropenin 10 gün içerisinde düzelme beklentisi
- IV katater enfeksiyonu olmaması
- Hastalığın remisyonda olması
- Vücut ısı $< 39^\circ\text{C}$
- Nörolojik veya mental değişiklik olmaması
- Karın ağrısı olmaması
- Eşlik eden komplikasyon olmaması (şok, hipoksi, pnömoni, derin organ enfeksiyonu, kusma veya diyare)
- Yaş > 1 ve < 65 yıl olması
- Komorbidite komplikasyonları olmaması
- Hasta görünümü olmaması
- CRP $< 50\text{mg/L}$
- Trombosit sayısı $> 75.000/\text{mm}^3$ olmasıdır (52).

Risk parametrelerinin çeşitliliği, kriterlerin göreceli olması ve kesin değerlendirmeye izin vermemesi nedeniyle Belçika'lı bilim adamı Klastersky ve grubu tarafından geliştirilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlama sistemi (Tablo 2.1) 2000 yılında Journal of Clinical Oncology'de yayınlanmış ve febril nötropeni hastalarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (53).

Hastalar bu skorlama sistemine göre düşük veya yüksek riskli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Eğer skor 21'e eşit veya yüksek ise düşük riskli, skor 21'den küçük ise yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Düşük riskli olmak febril nötropenin ciddi komplikasyonları gelişmeden iyileşme olasılığının yüksek olmasıdır. MASCC kriterlerine göre 21 veya üzeri üzerindeki bir puanla değerlendirilen hastalar % 91 pozitif prediktif ve % 36 negatif prediktif değerle düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Bu durumda duyarlılık % 71, özgüllük ise % 68 olarak verilmektedir. Bu tür sınıflamada elde edilmesi beklenen en önemli yarar hastaların hastaneye yatırılmadan ayaktan tedavi edilebilmesi veya hastaneden erken taburcu edilebilmeleridir (54,55).

Tablo 2.1. FEN hastalarında MASCC değerlendirme sistemi

<u>Klinik özellikler</u>	<u>Puan</u>
<u>Yaş<60</u>	2
<u>Hastane dışından gelen hasta</u>	3
<u>Başvuru anında klinik durum</u>	
-Hipotansiyon (Sistolik KB:<90mm/hg) olmaması	5
-Dehidratasyon olmaması	3
-Hastanın genel durumu*	
.Semptom yok veya hafif semptom var	5
.Orta derecede semptom var	3
.Ağır derecede ya da ölümcül semptom var	0
<u>KOAH olmaması</u>	4
<u>Hastanın altta yatan hastalığı*</u>	
-Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

*Bu başlık altındaki kriterlerden hangisine uyuyorsa onun puanını alır.

2.6. İnfeksiyon Etkenleri

Hematolojik hastalıkların tedavisindeki gelişmeler bir taraftan yüksek oranda remisyon ve sağ kalım oranı sağlarken diğer taraftan artmış infeksiyon riskini beraberinde getirmektedir. Kısa süreli nötropenilerde bakteriyel etkenler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp*, *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) ön planda iken, nötropeni süresi uzadıkça fungal etkenlerinde (*Aspergillus* türleri, *Mucor* türleri, *Pneumocystis jirovecii*) ortaya çıktığı bilinmektedir. Monoklonal antikor tedavileri ile T hücrelerinin uzun süre baskılanması sonucu CMV reaktivasyonları ve atipik mikobakteriyel infeksiyonlar, steroid kullanımına bağlı herpes infeksiyonları görülebilmektedir (24,56).

Nötropenik hastalarda ölümcül infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenli olup mikrobiyolojik olarak dökümente infeksiyonların çoğunluğu barsak ve deri mikroflorası ile oluşmaktadır. Kanserli nötropenik hastalarda ateş yaklaşık % 60-80 hastada infeksiyona bağlıdır. Başlangıç antibakteriyel tedaviye hastaların % 60-80'i olumlu yanıt vermesine karşın bu ateşli atakların % 50-60'lık grubunda infeksiyon etkeni saptanamaz. Ancak bu hastaların önemli bir bölümü ampirik olarak başlanan antibakteriyel kemoterapiye yanıt verdiğinden, ateşin nedeninin klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen infeksiyona bağlı olması olasıdır. Ateşli nötropenik hastaların % 5-10'luk bir kısmında ise ateş infeksiyon dışı nedenlerle gelişir (piretik ilaç kullanımı, tümör nekrozu gibi) (57).

2.6.1. Bakteriyel etkenler

Nötropenik hastalardaki ölümcül infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. Bakteriyel infeksiyonların dağılımına bakıldığında 1970'li yıllarda gram-negatif bakteriler asıl olarak etken iken 1980'lerin ortalarından itibaren gram-pozitif bakterilerin giderek artan oranlarda izole edildiği dikkati çekmektedir. "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG) tarafından 1973-1994 yılları arasında yürütülen çalışmalarda 1973 yılından 1978 yılına kadar bakteremilerin % 71'i gram-negatif, % 29'u gram-pozitiflerle oluşurken, 1992-1994 dönemindeki çalışmalarda bu rakam sırasıyla % 33'e karşılık % 67 olarak bildirilmiştir (58). Benzer sonuçlar ülkemizde yapılan çalışmalarda da görülmektedir. 1986-88 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesinde febril nötropenik hastalarda bakteriyemilerde izole edilen etkenlerde gram-pozitiflerin oranı % 13 iken, bu oran 1991-1994 yılları arasında 1011 nötropeni ve ateş atağında % 40'a yükselmiştir (59,60). Yine 1995-1996 yıllarında Hacettepe, Ankara, Marmara ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakültelerini içine alan çok merkezli bir çalışmada febril nötropenik olgularda tespit edilen bakteriyemi etkenlerindeki gram-pozitif bakteri oranı % 69 bulunmuştur (61). Febril nötropenik hastalarda gelişen gram-pozitif bakterilerdeki artışın en önemli nedenleri; mukozit yapan agresif kemoterapi rejimlerinin uygulanması, kalıcı intravasküler kateterlerin artan oranlarda kullanımı,

kinolonlar ile antibakteriyel profilaksi yapılması, başlangıçta başlanılan ampirik antibiyotiklerin daha çok gram-negatifleri kapsaması, uzun süreli hastanede yatış ve H₂ reseptör antagonistlerinin yaygın kullanımı sayılabilir. Gram-pozitif etkenler ise sıklıkla; koagülaz-negatif stafilocoklar (KNS), *Staphylococcus aureus*, viridans streptokoklar, *Enterococcus spp.*, diğer streptokoklar (*S.pneumonia*, *S.pyogenes*), *Corynebacterium spp.* (*C.jejikeium*) ve *Bacillus spp.* 'dir. Bunlar arasında stafilocoklar (KNS ve *S.aureus*), viridans streptokoklar ve enterokoklar % 80-85 oranında en sık izole edilen gram-pozitif etkenlerdir. Stafilocoklardaki metisilin direnci oranının yüksekliği tedavide glikopeptidler dışında fazla bir seçeneğin kalmaması nedeni ile önemli bir sorundur. Ayrıca 1997 yılında vankomisine duyarlılığın azaldığı stafilocokların (*vankomisin-intermediate S.aureus-VISA*), 2002 yılında ise vankomisine dirençli *S.aureus* (*Vankomisin Rezistan S.aureus-VRSA*) suşlarının izole edilmesi gelecekte sorunun boyutunun ne kadar ciddi olduğunu önemli işaretleridir (6,62).

Enterokoklar nütropenik hastalarda kolonize olan veya enfeksiyon etkeni olarak sıkça karşılaşılan bir mikroorganizmadır. Etken % 80'inde *Enterococcus faecalis*, geri kalanında ise *E.faecium*'dur. Daha dirençli ve tedavisi daha sorunlu olan *E.faecium* ile oluşan enfeksiyon oranları giderek artmaktadır. Enterokoklarda bir başka sorun ise ilk kez 1987 yılında ortaya çıkan ve ABD'de ve dünyanın birçok yerinde endemik halde bulunan vankomisin direnci gelişimidir (6).

Diğer önemli bir gram-pozitif mikroorganizma ise *Streptococcus viridans* 'tır. Profilaktik amaçlı TMP-SMX verilmesi, sitozin arabinozid gibi mukozit yapan kemoterapötik bir ajanın kullanımı, ağır mukozit varlığı *S.viridans* bakteriyemisi için önemli risk faktörleridir. Bu hastalarda "adult respiratory distress" sendromu gelişebileceği bildirilmiştir ve yüksek oranda mortal seyirlidir. Streptokoklarda diğer önemli bir problem ise artan penisilin direncidir (63).

Daha nadir de olsa uzun süreli nütropenisi ve kalıcı kateteri olan veya uzun süre antibiyotik kullanım öyküsü veren hematolojik maligniteli olgularda cilt saprofiti olan *Corynebacterium jeikum* etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Perianal fissur, selülit ve kateter yerlerinden giriş kapısı bulan bu mikroorganizma ile infekte olgularda glikopeptidler, lipopeptidler, glisilsiklinler ve oksazolidinonlar tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (64,65).

Stenotrophomonas maltophiliae nozokomiyal pnömoni, bakteremi, üriner sistem infeksiyonları ve diğer infeksiyonlara yol açan farklı iki tip beta laktamaz salgılaması ile karbapenem dahil tüm beta laktamalara direnç gösteren, TMP-SMX ve bazı kinolon türevleri ile tedavi edilen bir ajan olup febril nötropeni etyolojisinde son yıllarda karşımıza çıkan önemli bir mikroorganizmadır (63).

Anaerob mikroorganizmalar febril nötropenik hastalarda % 1-4 oranında etkendirler. Ağız ve sindirim sisteminin normal florası olması nedeniyle perianal selülit, rektal duyarlılık, anal fissür, nekrotizan jinjivostomatit gibi ağız ve sindirim sistemine ait klinik bulgularla kendini gösteren olgularda potansiyel bir patojen olarak genellikle polimikrobiyal infeksiyon yaptıkları mutlaka düşünülmelidir. Nötropenik hastalarda son yıllarda değişen epidemiyoloji ekseninde saptanan anaerob ajanlardan *Clostridium septicum*, *Clostridium tertium* ve *Fusobacterium nucleatum* infeksiyonları dikkat çekmektedir (62).

Son yıllarda gram-negatif bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği bildirilmektedir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin 2000 yılı verilerinde gram-negatif bakteremi oranı % 57 olarak bildirilmiştir. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi verilerine bakıldığında 1997-2000 yılları arasında tüm infeksiyon etkenleri içerisinde gram-negatiflerin % 71,7'lik kısmı oluşturduğu görülmüştür. Özellikle etken olarak saptanan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında son yıllarda artan oranda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezi ön plana çıkmaktadır ve bu durum penisilin ve sefalosporin grubu ilaçların ampirik tedavide kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca üçüncü kuşak sefalosporinlerin sık kullanılması sonucunda kromozomal β -laktamaz üretimine bağlı olarak çoklu direnç gösteren *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* türlerinin insidansı artmaktadır (66).

Yine nötropenik konakta nadir infeksiyonlara yol açsa da T hücre yetersizliğine yol açan kemoterapi alan veya lenforetiküler malignitesi olup monoklonal antikor tedavisi uygulanan olgularda mikobakterilerde etken olabilmektedir. Atipik mikobakteriler özellikle uzun süreli intravasküler kataterlerin (Hickman katateri gibi) giriş yerinde veya cilt altındaki tünel boyunca gelişen infeksiyonlara ve akciğer infeksiyonlarına yol açabilir (24,67).

2.6.2. Fungal etkenler

Fungal kolonizasyon ve fungal infeksiyonların gelişimine zemin hazırlayan en önemli faktörler uzun süren ciddi nötropenik ataklar ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıdır. Kalıcı kataterler ve mukozit en önemli giriş kapılarıdır. En sık kandida ve *Aspergillus* görülür. Kandida'ya bağlı üst gastrointestinal sistem infeksiyonları, fungemi, hepatosplenik kandidiyazis, fungal sinüzit; aspergillusa bağlı pnömoni ve dissemine infeksiyon görülebilir (52). Flukonazolun uzun süreli profilakside veya tedavide kullanıldığı merkezlerde fungal infeksiyon epidemiyolojisinde ciddi değişimler olmuş ve albicans dışı kandida izolasyon oranları artmıştır (*C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.galabrata*) (22).

Fungus olarak yeniden sınıflandırılan *Pneumocystis jirovecii* özellikle hücrel immünitinin bozulduğu hastalarda sık bir infeksiyon nedeni olarak karşımıza çıkar (24).

2.6.3. Viral etkenler

Viral etkenler içerisinde en önemlisi herpesvirus grubudur. *Herpes simplex* virüsünün yapmış olduğu perioral cilt-mukoza lezyonları, orofaringo-özefajitler, *Herpes zoster* virüsünün dissemine infeksiyonları özellikle steroid tedavisi alan olgularda görülebilir. CMV infeksiyonlarına KİT harici hematolojik olgu grubunda nadir rastlanır (67).

2.7. Sekonder İnfeksiyonlar

Süperinfeksiyonlar olarak da adlandırılan bu grup infeksiyonları tanımlamak gerekirse; febril nötropenik hastalarda başlangıçta olmayan, ampirik antibiyotik tedavisi sırasında gelişen veya tedavinin bitimini takiben bir hafta içerisinde ortaya çıkan infeksiyonlardır. Bu infeksiyonların sınıflaması primer infeksiyonların sınıflamasında olduğu gibi klinik veya mikrobiyolojik saptanan infeksiyonlar ve nedeni bilinmeyen ateş şeklinde yapılmaktadır. Sekonder infeksiyonda mikrobiyolojik olarak izole edilen etkenin primer atak sırasında saptanan etkenden farklı olması gerekir (68).

Sekonder infeksiyonlar ile ilgili olarak literatür tarandığında bu konu ile ilgili olarak sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Febril nötropenik olgularda sekonder infeksiyonların görülme sıklığı % 12-24 arasında değişmektedir. 1991-1994 yılları arasında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonunun alt çalışma grubu olan Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu (EORTC / IATG) tarafından yapılan ve 2005 yılında yayınlanan analizde % 15 oranında sekonder infeksiyon geliştiği bildirilmiştir (69).

Yapılan kısıtlı sayıda çalışmalarda sekonder infeksiyon gelişmesinde risk faktörü olarak uzun süren ciddi nötropeni olması, intravenöz katater varlığı ve tedavinin dördüncü gününde ateşin devam etmesi bulunmuştur. Gelişen sekonder infeksiyonların mortaliteyi ciddi biçimde arttırdığı tespit edilmiştir (68,69).

2.8. Febril Nötropenide Ampirik Tedavi

Ateşli nötropenik hastalar infeksiyon hastalıkları açısından acil tedavisi gereken en önemli hasta gruplarının başında gelmektedir. Bu grup hastalarda ateşin ilk saptanması ile birlikte vakit kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Febril nötropenik hastalarda ateşin nedenini infeksiyöz veya infeksiyöz dışı nedenlerden güvenilir bir şekilde ayırt etmek mümkün değildir. Nötropenik hastalarda infeksiyon tanısında karşılaşılan temel problem polimorfonükleer lökosit sayısındaki yetersizlik nedeniyle inflamatuvar yanıtın yeterince oluşamamasıdır. Mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan bu hastalarda tam ve süratli fizik muayene yapılarak olası sık infeksiyon odakları (deri, orofarenks, perianal bölge) değerlendirildikten sonra gerekli laboratuvar incelemeleri için uygun mikrobiyolojik örnekler alınmalı ve her merkezin kendi etken flora ve antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak tedavi başlanmalıdır. Başlangıç antibiyotik rejimi seçiminde diğer önemli husus ise hastaların düşük veya yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmesi ve her grup için farklı tedavi yaklaşımları uygulanmasıdır (2,5,7,70).

2.8.1. Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi

Bu grup hastada başlangıç antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur:

- Tek başına antipseudomonal beta laktam uygulanması (monoterapi),
- Aminoglikozid ve β -laktam kombinasyonu,
- Glikopeptidli ilaç kombinasyonları.

a. Tek başına antipseudomonal β -laktam uygulanması (Monoterapi)

Son yıllarda gram-negatif infeksiyonların sıklığında azalmanın gözlenmeye başlanması ile birlikte geniş spektrumlu yeni antibiyotiklerin, antipseudomonal sefalosporinlerin, karbapenemlerin, β -laktam / β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarının FEN ataklarında başlangıç ampirik tedavide tek başına kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Aminoglikozidli kombinasyonlara göre daha az toksik olması, ucuz maliyeti, uygulama kolaylığı ve aynı derecede etkin olması sebebiyle monoterapi daha çok tercih edilme nedenidir (65,67,71).

Ampirik monoterapiye ilginin artması ve yeni farmakolojik ajanların tedavi seçeneği olarak gündeme gelmesi ile birlikte bu konuda yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Furno ve arkadaşları 29 randomize klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde 4795 febril epizod ve 1029 bakteremik epizod sonuçlarını incelemişler ve bu meta-analizde aminoglikozid içeren kombinasyon tedavileri kadar monoterapinin etkin olduğunu rapor etmişlerdir (72).

Monoterapide geniş spektrumlu sefalosporinlerden seftazidim uzun dönem ilk tedavi seçeneği olarak ön planda yer almıştır. Ancak tedavide giderek artan boyutta sorun oluşturan genişlemiş spektrumlu β -laktamaz sentezleyen mikroorganizma türlerinin febril nötropenik hastalarda önemli bir etken olması, seftazidimin monoterapide kullanımını kısıtlamaktadır. Yine FEN ataklarında önemli bir etken patojen olan viridans streptokoklar ve pnömokoklara karşı seftazidimin etkinliği yeterli olmaması nedeniyle sefepim, imipenem-silastatin ve meropenem, β -laktam / β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarından piperasiline-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam monoterapileri ateşli nötropenik hastaların ampirik tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir (73,74).

Kinolonlardan yüksek doz parenteral siprofloksasinin ampirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin monoterapide kullanılamayacağı yönündedir (75).

b. Aminoglikozid ile birlikte β -laktam uygulanması

Kombinasyon tedavileri uzun yıllar febril nütropenik hastalarda standart tedavi şeklini oluşturmuştur. Kombinasyon tedavisinde genel olarak amaç; olası patojenlerin geniş bir spektrum ile kapsanması, tedavi süresince dirençli mikroorganizma oluşumunun engellenmesi, yeterli serum bakteridal konsantrasyonunun sağlanarak gram-negatif etkenlere karşı sinerjistik bir etki oluşturulmak istenmesidir. European Conference on Infections in Leukemia 2 (ECIL-2)'de yayınlanan önerilere göre aminoglikozid ile birlikte β -laktam kombinasyon tedavisi; ciddi sepsis veya septik şok kliniği olan hastalarda ve dirençli gram- negatif etken beklenen hastaların ampirik tedavisinde kullanılabilir (76, 77).

Anti-pseudomonal etkinliğe sahip β -laktam antibiyotikler ile birlikte aminoglikozid kombinasyonları en yaygın kullanılan kombinasyonlardır. Tek seferde verildiği takdirde nefrotoksisite riski kısmen azalsa da aminoglikozid grubu antibiyotiklerin en önemli dezavantajı, ototoksisite ve nefrotoksisite oluşturabilmesidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aminoglikozid düzeyleri için düzenli ve yakın takip önerilmektedir (78).

c. Kinolon ve β -laktam antibiyotik kombinasyonu

Kinolonların β -laktamlarla kombinasyonu başlangıç tedavisi için bir diğer seçenek olup kinolon profilaksisi almayan hastalarda tercih edilebilir. Son dönemdeki geniş karşılaştırmalı çalışmaların birinde, siprofloksasin ile piperasilin-tazobaktam kombinasyonunun, tobramisin ile piperasilin-tazobaktam kombinasyonu kadar etkili olduğu belirtilmiştir (79). Bu tür kombinasyonlar sinerjistik etkili olmadığı gibi ülkemiz gibi toplum kökenli suşlarda bile kinolon direncinin yüksek olduğu bölgelerde ampirik tedavide kinolon kullanımı konusunda dikkatli karar verilmelidir.

d. Glikopeptid içeren kombinasyonlar

Gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulan infeksiyonlar genellikle yavaş seyirli olup hızlı bir biçimde ölümle sonuçlanmaz. Birçok çalışmada başlangıç ampirik tedavide glikopeptid grubu antibiyotiklerin eklenmesi ile hastaların mortalitesinin etkilenmediği gösterilmiştir. ECIL-2 önerilerine bakıldığında da ateş başlangıcında ve persistan ateş varlığında glikopeptid kullanımı önerilmemektedir. Hastanın kateterle ilişkili infeksiyonunu da içeren cilt ve yumuşak doku infeksiyonu varlığında, ciddi sepsis veya septik şok olması durumunda ve lokal epidemiyolojik verilere göre dirençli gram-pozitif mikroorganizma (metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* gibi) hakimiyetinin olduğu durumlarda ampirik olarak glikopeptid kullanımı önerilmektedir. Gram-pozitif infeksiyonları açısından yüksek riskli hastaların başlangıç tedavisine glikopeptid antibiyotik eklenmiş olsa da etkenin dirençli gram-pozitif olmadığı gösterildiği anda tedavi sonlandırılmalıdır (80).

2.8.2. Düşük riskli hastalarda ampirik tedavi

Febril nütropenik hastalarda tedavide en önemli gelişmelerden bir tanesi hastaların risk grubu ayrımı yapılarak değişik antibiyotik yaklaşımlarının belirlenmesidir. Yapılan bir çok çalışma ile, düşük risk kategorisindeki hastalarda oral yoldan kullanılan ampirik antibakteriyel tedavinin parenteral tedavi kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi rejimi için takip eden klinik tarafından yeterli destek veriliyorsa, hastalarda herhangi bir sorun olduğunda sağlık personeline ve hastaneye telefonla ulaşabilme olanağı varsa ve durumu kötüleştğinde hastaneye ulaştırılmalarına engel durumu yok ise yatırılmaksızın ayaktan oral antibiyotiklerle tedavisi uygun bir seçenektir (81,82).

Düşük riskli hastalarda önerilen oral tedavi seçeneği siprofloksasin ve amoksisilin klavulanik asit kombinasyonudur. Maliyeti azaltması, hastane dışında kullanma kolaylığı, kateter kullanımını ve kateter infeksiyonlarını azaltması, hastayı nozokomiyal etkenlerden uzak tutması oral tedavinin avantajlarıdır (83).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu ve Hematoloji Kliniği

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği 10 adet ikişer kişilik; 1 adet üç kişilik olmak üzere 11 odada toplam 23 yatak kapasitesine sahiptir. İki kişilik odalar içerisinde tuvalet ve banyo mevcut olup üç kişilik odada tuvalet ve banyo yoktur. Ayrıca dört adet tek kişilik, bir adet iki kişilik olmak üzere toplam altı yataklı kök hücre nakil ünitesi mevcuttur. Hematoloji hastaları için şartlar uygun olduğunda ayaktan kemoterapi uygulanabilen gündüz hastanesi vardır. Hematoloji kliniğine yatan hastalar hafta içi her gün düzenli olarak hematoloji uzmanı ve asistanı, Enfeksiyon Hastalıkları öğretim üyesi ve araştırma görevlisi tarafından birlikte ziyaret edilmektedir.

Hematoloji servisinde 01 Ocak 2007 – 31 Aralık 2008 tarihleri arasında yatan, hematolojik hastalığı olan tüm olgular yatış günü itibarı ile taburcu edilene kadar izlendi. Çalışmaya mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup takip eden 24-48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen, aksiller tek seferde vücut ısısının 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arası hastalar ile periferik hücre sayımında lökosit sayısı yüksek ve blast hücreleri hakim olan olgular dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, primer hastalıkları, hastalığın evresi (durumu), eşlik eden sistemik hastalığı, kök hücre nakli varlığı, yatış öncesi dönemde kemoterapi alıp almadığı, profilaksi kullanıp kullanmadığı, yaş, cinsiyet, alta yatan hastalığın durumu, başlangıç mutlak nötrofil sayıları, nötropeni süresi, nötropenik ateş risk sınıflaması, enfeksiyon durumu, antifungal kullanımı, mantar enfeksiyon sınıflaması, başlangıç antibiyotik rejimleri ve modifikasyonlar ile kültür sonuçları her hasta için hazırlanan hematolojik maligniteli hasta izlem formuna kaydedildi (EK-1). Ayrıca günlük yatırılan hasta sayısı, günlük lökopenisi olan hasta sayısı, hasta günü sayısı ek değişkenler olarak kaydedildi (EK-2). Enfeksiyon oranları; tüm enfeksiyon oranı ve insidans dansitesi oranı olarak hesaplandı (1000 hasta günü ve 1000 nötropeni günü). Hastalar primer hastalığının takip edildiği hematoloji kliniğinde Enfeksiyon Hastalıkları konsültan öğretim üyesi görüşü alınarak izlem ve tedavisi yapıldı.

3.2. İnfeksiyonların Tanımlanması

FEN atakları, nedeni bilinmeyen ateş (NBA), klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (KOTİ) ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (MOTİ) olarak üç grupta sınıflandırıldı.

İnfeksiyon odağının varlığında mikrobiyolojik olarak etkenin saptandığı ataklar, bakteremi veya fungemi eşlik etsin veya etmesin mikrobiyolojik olarak tanımlanan infeksiyonlar olarak kabul edildi. Akciğer infeksiyonu, yumuşak doku infeksiyonu, sinüzit ve benzeri infeksiyonu olup, mikrobiyolojik olarak etkenin saptanamadığı ataklar klinik olarak tanımlanan infeksiyonlar olarak kabul edildi. Klinik ve mikrobiyolojik olarak infeksiyon kanıtlarının gösterilemediği febril nötropenik ataklar ise nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirildi.

Febril nötropenik hastalarda başlangıçta olmayan, ampirik antibiyotik tedavisi sırasında gelişen veya tedavinin bitimini takiben bir hafta içerisinde ortaya çıkan infeksiyon atakları ise sekonder infeksiyon olarak kabul edildi.

3.3. Laboratuvar İncelemeleri

FEN atağı ile başvuran olgular, fizik muayene bulguları ile değerlendirildikten sonra, biyokimyasal ve mikrobiyolojik açıdan tetkik edildi. Postero-anterior (PA) akciğer grafisi ve odak olabilecek yerlerden görüntülemeler yapıldıktan sonra kültürler alınır alınmaz ampirik antibiyotik tedavisi başladı. Hastaların yatış anında veya hastanede yattıkları süre içinde alınan tüm kültür ve serolojik örnekler Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından rutin uygulanan yöntemler ile analiz edildi.

Hastanın takipleri sırasında febril nötropeni devam ediyorsa, günlük fizik muayeneleri yapılarak yeni çıkan bulgular açısından kontrol edildi. Ateş nedeni olabilecek yeni odaklar saptandı ise bunlara yönelik incelemeler hemen yapılırken, yeni bulgusu olmayan nötropenik ateşli hastalarda, kültürler tekrarlandı. Ampirik antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda üçüncü-beşinci gün arası YÇBT ile birlikte galaktomannan testi istemi yapıldı. Fungal infeksiyon tanı ve izleminde galaktomannan istemi haftada iki kez yapılırken pre-

empirif yaklaşıml ve tedavi uygulanmaya çalışıldı. Hastalardan günlük olarak hemogram, haftada iki kez biyokimyasal tetkikler istendi.

3.4. Başlangıç Antibiyotik Tedavisi ve Modifikasyonlar

Tedavi kararı verilirken; hastanın daha önce yatışı varsa ve önceki ataklarında etken izole edilmiş ise yeni ataklarında bu kültür sonuçları göz önüne alınarak empirik antibiyotik tedavisi belirlendi. Herhangi bir odak saptanmamış ise hastanın kliniğine göre; anti-pseudomonal β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile monoterapi (genellikle tercih edilen antibiyotik piperasilin/tazobaktam) uygulandı. Eğer hastalar uzun dönemli yatıyorsa, daha önceki üremeleri mevcut ise tedavide anti-pseudomonal β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu veya karbapenem monoterapisi seçeneklerinden bir tanesi ile empirik tedavi başlandı.

Eğer hastada bir odak saptanmış ise yukarıdaki seçeneklerden herhangi birtanesine ek olarak; odak rektal abse veya gingivit ise metranidazol, IV katater infeksiyonu bulguları veya mukozit varsa glikopeptid, herpes labialis varsa asiklovir, oral kandidozu varsa flukonazol kombinasyonlarını içerecek şekilde tedavi seçenekleri verildi.

İlk 72 saatte ateşi düşmeyen ancak, genel durumu stabil olan hastalarda antimikrobiyal tedavide değişiklik yapmaksızın kültür örneklemesine devam edilip YÇBT çektirilerek yakın izlem yapıldı. Hastanın genel durumunda bozulma olması, tedavi altında şok tablosunun gelişmesi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorunda azalma olması durumunda tedavi rejiminde modifikasyona gidildi. Empirik antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen hastalara beşinci gün sonrası antifungal eklendi. Nötropenisi düzelme yolunda olan ve genel durumu iyi olup etkenin izole edilemediği hastalarda parenteral tedavi kesilerek kinolon grubu antibiyotikler ile tedaviye devam edildi. Ateşi olmayan ancak yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyan ve genel durumu iyi olan hastalarda ise başlangıç tedavisi hasta nötropeniden çıkana kadar ardışık oral tedavi olacak şekilde sürdürüldü. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar uzatıldı. Mikrobiyolojik

olarak dökümente edilmiş infeksiyon varlığında, antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre tedavi modifiye edildi.

3.5. Tedavinin Değerlendirilmesi

Hastaya febril nütropeni atağı başlangıcında verilen antibakteriyel tedaviye yanıt alındı ise “başarı” olarak değerlendirildi.

Başlangıç tedavisine antifungal veya antiviral tedavi ile modifikasyon / modifikasyonlar ile yanıt alındı ise “modifikasyonla başarı” olarak değerlendirildi. Modifikasyonla başarı değerlendirmesi şu şekilde belirlenmiştir:

1. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış viral infeksiyon
2. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış fungal infeksiyon
3. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış paraziter infeksiyon
4. Ampirik antifungal tedavi
5. Ampirik antiviral tedavi
6. Diğer

Başlangıç antibakteriyel tedaviye yanıt yok veya hasta kaybedildi ise “başarısızlık” olarak kabul edildi. Başarısızlık nedenleri ise aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır:

1. İnfeksiyon nedeni ile ölüm
2. Baktereminin devam etmesi
3. İnfeksiyona bağlı MODS, şok, ARDS vb ortaya çıkması
4. Tedavi sırasında daha önce saptanmayan bakteremi
5. Tedavi kesildikten sonraki 7 gün içerisinde ilk infeksiyonun yeniden ortaya çıkması
6. İlaç yan etkisi
7. Antifungal veya anti viral ilaç harici ilaç ile modifikasyon veya eklem

3.6. İstatistiksel Analiz

Hastaların tüm verileri oluşturulan Microsoft Excel dosyasına kaydedildi. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılım özellikleri tanımlayıcı istatistikler [ortalama $\pm$ standart sapma

(SS) veya ortanca, dağılım aralığı ve yüzde değerleri] olarak verildi. Mortalite ve sekonder infeksiyon gelişimini etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi için Binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sekonder infeksiyon gelişimi ve mortalite gelişimindeki değişkenler ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılık X^2 analizi ile, yine sekonder infeksiyon gelişimi ve mortalite gelişiminde yaş ortalamaları arasındaki farklılıklar için Student t testi veya Mann-Whitney u testi ile incelendi.



4. BULGULAR

4.1. Hastalıkların Özellikleri

01 Ocak 2007 – 31 Aralık 2008 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji servisinde toplam 188 hematolojik maligniteli hastada 294 tanesi primer 72 tanesi sekonder olmak üzere 366 febril nötropeni atağı çalışmaya alındı. 188 hastanın 114 tanesi erkek (% 60,6) yaş ortalaması $51,08 \pm 17,4$ (18 – 90 yaş) , 74 tanesi ise kadın (% 39,4) yaş ortalaması $46,4 \pm 17,4$ (17 - 85 yaş) idi. Takip edilen hastaların primer hastalıkları arasında en sık AML grubu olgular vardı. (67 hasta, primer FEN atağı gelişen olguların % 35,6'sı) (Tablo 4.1). Hastalarda görülen her ateşli dönem ayrı bir atak olarak değerlendirildi.

Tablo 4.1. Primer FEN atakları sırasında altta yatan hastalıkların dağılımı.

Altta yatan hastalık	Yatan hasta (n=795)	Yüzde (%) (n=795)	Primer FEN Atak Sayısı (n=294)	Yüzde (%) (n=294)	Primer FEN Hasta Sayısı (n=188)	Yüzde (%) (n=188)
AML	233	29,3	113	38,4	67	35,6
LENFOMA	235	29,6	72	24,5	57	30,3
ALL	110	13,8	67	22,8	31	16,5
MDS	20	2,5	8	2,7	6	3,2
KLL/KML	36	4,5	14	4,8	11	5,9
MM	108	13,6	14	4,8	12	6,3
DİĞER	53	6,7	6	2	4	2,1
TOPLAM	795		294		188	

4.2. Klinik Sonuçlar

Hematoloji kliniğine 24 aylık süreçte 795 hasta yatışı olduğu belirlendi (Tablo 4.1). Bunların 235 tanesi lenfoma, 233 tanesi AML, 110 tanesi ALL, 108 tanesi MM, 36 tanesi KML/KLL, 20 tanesi MDS, 53 tanesi ise diğer olarak adlandırılan (Aplastik anemi, idiopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, orak hücreli anemi, amiloidoz, myelofibrozis vd.)

grupları oluştuyordu (Tablo 4.1). 4925 nötropeni günü boyunca takip edilen 795 yatış atağı sırasında toplam 366 (% 46) febril nötropeni atağı gelişti. Bin nötropeni gününe düşen atak oranı 74,2 iken 1000 hasta gününe düşen febril nötropeni oranı 24,4 olarak bulundu. Hastalarda gelişen ataklar primer atak ve sekonder infeksiyon olarak ayrı ayrı kategorize edildi.

Primer FEN atağı görülen olguların % 38,4'lük kısmı AML olguları idi. Bunu % 24,5 ile lenfoma ve % 22,8 ile ALL hastaları izliyordu (Tablo 4.1). Atakların % 72,8'lik grubu atak öncesinde kemoterapi öyküsü tanımlıyordu.

Primer febril nötropeni atağı ile takip edilen hastaların altta yatan hastalıklarının durumu analiz edildiğinde % 47,3'lük kısmı refrakter / relaps olguları. Bunu % 32,7 ile yeni tanı olgular ve % 14,3 remisyon grubu oluştuyordu.

Tüm olgularda risk grubunu belirlemede The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skora sistemi kullanıldı. Ataklar sırasında ortalama MASCC skoru $21,02 \pm 3,9$ (5 - 26) olarak tespit edildi. Hastaların atak sırasında % 35'lik kısmı yüksek riskli grupta iken (skor < 21), % 65'lik kısmı düşük riskli grupta (skor ≥ 21) yer almaktaydı. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri % 97,4, negatif prediktif değeri % 10,8 olarak belirlenmiştir. Duyarlılık % 67,3, özgüllük % 69 olarak saptanmıştır.

Hastalarda febril nötropenik ataklar; nedeni bilinmeyen ateş (NBA), klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (KOTİ) ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (MOTİ) olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Toplam 366 febril nötropenik atağın % 39,3'ünde MOTİ, % 28,4'ünde KOTİ tespit edildi. % 32,2'lik kısmı NBA olarak değerlendirildi. Toplam 366 febril nötropenik atağın 294 tanesi primer febril nötropenik atak olarak belirlenmiş, bunların, % 35,4'ünde MOTİ ve % 25,8'inde KOTİ tespit edilmiş iken % 38,8'lik kısmı NBA olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. FEN atakları sırasında infeksiyon sınıflaması.

Sınıflama	Primer Atak	Sekonder İnfeksiyon	Toplam
	Sayı / Yüzde (%)	Sayı / Yüzde (%)	Sayı / Yüzde (%)
NBA	114 / (38,8)	4 / (5,5)	118 / (32,2)
KOTİ	76 / (25,8)	28 / (38,9)	104 / (28,4)
MOTİ	104 / (35,4)	40 / (55,6)	144 / (39,3)
TOPLAM	294	72	366

Hastaların toplam FEN atakları (primer atak ve sekonder infeksiyonlar) göz önüne alındığında 12 atakta birden fazla olmak üzere 248 atakta 260 adet infeksiyon odağı saptandı. Tespit edilen odaklar incelendiğinde akciğer (% 29), kan dolaşımı infeksiyonu (% 21,8) ve üriner sistem infeksiyonu (% 17,3) en sık görülen üç odak olarak bulundu (Tablo 4.3).

Hastaların primer FEN atak sayıları göz önüne alındığında 8 tane atakta birden fazla odak olmak üzere 180 atakta 188 adet infeksiyon odağı saptandı. Tespit edilen odaklar incelendiğinde akciğer (% 26,1), üriner sistem (% 21,6) ve kan dolaşımı (% 18,8) ile ilgili infeksiyon odakları en sık görülen ilk üç odak olarak bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. FEN atakları sırasında klinik ve mikrobiyolojik olarak tesbit edilmiş infeksiyon odakları

	Primer Atak	Sekonder İnfeksiyon	Toplam
ODAK	Sayı (Yüzde (%))	Sayı /Yüzde (%)	Sayı /Yüzde (%)
Akciğer	47 (26,1)	25 (36,8)	72 (29)
Batın	11 (6,1)	7 (10,3)	18 (7,2)
Orofarenks yumuşak doku	19 (10,5)	8 (11,8)	27 (10,9)
Üriner sistem	39 (21,6)	4 (5,9)	43 (17,3)
Kan dolaşım	34 (18,8)	20 (29,4)	54 (21,8)
Trombofilebit	4 (2,3)	1 (1,4)	5 (2)
Rektal abse	8 (4,4)	-	8 (3,2)
Katater	11 (6,1)	4 (5,8)	15 (6)
Yumuşak doku	12 (6,7)	1 (1,4)	13 (5,2)
Santral sinir sistemi	3 (1,7)	2 (2,9)	5 (2)
TOPLAM	180*	68**	248***

* 180 atakta 188 adet infeksiyon odağı, ** 68 atakta 72 adet infeksiyon odağı, *** 248 atakta 260 infeksiyon odağı.

Toplam 294 primer febril nötropeni epizodu irdelendiğinde atakların 116 tanesinin (% 39,5) profilaksi aldığı belirlendi. Bunlardan 31 tanesinin (% 10,5) sadece vorikonazol profilaksisi aldığı görülürken, 85 tanesinin (% 29) ise asiklovir, flukonazol, trimetoprim sülfometaksazol / kinolon profilaksilerini aldığı görüldü.

Amprik tedavide başlangıçta 182 (% 62) atakta sadece β -laktam / β -laktamaz inhibitörü tercih edilirken 47 (% 16) atakta ise β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile birlikte anti-pseudomonal aminoglikozid kullanımı tercih edilmişti. Tedavi sırasında 149 atakta (% 50,7) modifikasyona gidildiği görüldü. Başlangıçta kullanılan β -laktam / β -laktamaz inhibitörleri ile 85 atakta (% 46,7) başarılı olduğu, 43 atakta (% 23,6) sekonder infeksiyon geliştiği gözlemlendi. β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile birlikte aminoglikozid kullanılan 47 atağın 16 tanesinde (% 34) başarılı olduğu, 16 atakta ise (% 34) sekonder infeksiyon geliştiği görüldü. Modifikasyon yapılan 149 atak baz alındığında 45 atakta (% 30,2) başlangıç tedavisi kesilerek karbapenem ve antifungal kombinasyonu tercih edildiği, 28 atakta (% 18,8) ise tedaviye sadece antifungal eklendiği, 26 atakta ise (% 17,4) başlangıç tedavisinin kesilerek karbapenem grubu antibiyotiklere modifiye edildiği görüldü.

Atak başlangıcında kullanılan amprik tedavinin modifikasyon nedenlerine bakıldığında atakların % 33,6'sında genel durumda kötüleşme, % 31,5'inde akciğer infeksiyonu, % 26,1'lik kısmında ise etkene göre modifikasyon yapıldığı tespit edildi. 35 atakta ise (% 12) birden fazla modifikasyon nedeni olduğu görüldü. Modifikasyon nedenleri Tablo 4.4' de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. 149 atakta yapılan modifikasyonların nedenleri.

MODİFİKASYON NEDENİ	SAYI (n=149)	YÜZDE (%)
Akciğer İnfeksiyonu	47	31,5
Sekonder İnfeksiyon	23	15,4
Etkene Göre	39	26,1
Amprik Antifungal	25	16,8
Genel Durumda Kötüleşme	50	33,6
Total	149*	

- 35 atakta birden fazla modifikasyon nedeni

Febril nötropeni tanımlaması ile tedavi başlanan olguların başlangıç tedavilerine yanıt incelendiğinde 132 atakta (% 45) tedavi yanıtı olduğu, 34 atakta (% 11,5) ise modifikasyon ile başarı sağlandığı belirlendi. 128 atakta (% 43,5) ise başlangıç tedavisi başarısız kabul edildi. Tablo (Tablo 4.5) incelendiğinde dikkati çeken nokta nedeni bilinmeyen ateşi olan ataklarda başarı oranı klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanan infeksiyonlara göre daha yüksek bulunmuş, tedavi başarısızlığına bakıldığında ise mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonlarda oranın daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.5. Primer FEN ataklarında tedaviye alınan yanıtlar.

	BAŞAR I		MODİFİKASYONL A BAŞARI		BAŞARISI Z		TOPLA M	
	n	%	n	%	n	%	n	%
NBA	61	20,8	8	2,7	45	15,3	114	38,8
KOTİ	36	12,2	8	2,7	32	10,9	76	25,8
MOTİ	35	12	18	6,1	51	17,3	104	35,4
TOPLAM	132	45	34	11,5	128	43,5	294	100

Modifikasyon ile başarı nedenleri irdelendiğinde 7 atakta mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış fungal infeksiyon, 15 atakta ise ampirik antifungal tedavi mevcuttu (Tablo 4.6). Başlangıç tedavisinin başarısızlığı (% 43,5) incelendiğinde ise 16 atakta (% 5,4) infeksiyona bağlı ölüm görüldü. En sık başarısızlık nedeni ise antifungal veya antiviral ilaç harici modifikasyon veya ekleme (% 20,4) olarak bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Primer FEN ataklarında tedavide modifikasyon ile başarı nedenleri.

	Sayı (n=294)	Yüzde (%)
Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Fungal İnfeksiyon	7	2,4
Ampirik Antifungal Tedavi	15	5,1

	DİĞER	12	4,1
	Total	34	11,6
Total		294	100,0



Tablo 4.7. Primer FEN ataklarında tedavisiye yanıtıslık nedenleri.

	n	Yüzde (%)
İnfeksiyona bağılı ölüm	16	5,4
Bakteriyeminin devamı	3	1,0
İnfeksiyona bağılı MODS, ŞOK, ARDS gelişmesi	28	9,5
Tedavi sırasında daha önce saptanamayan bakteremi	17	5,8
Tedavi kesildikten sonraki 7 gün içinde ilk infeksiyonun yeniden ortaya çıkması	2	,7
İlaç yan etkisi	2	,7
Antifungal veya antiviral ilaç harici modifikasyon veya ekleme	60	20,4
Total	128	43,5

FEN atağı ile başvuran olguların tedavi başlangıcındaki mutlak nötrofil sayıları ve nötropeni süresi de incelendi; atakların % 36,7'sinde nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$ iken % 27,6'lık kısmında ise blast hakimiyeti vardı (Tablo 4.8). 148 atakta (% 50,3) nötropeni süresi 10 günden fazla olarak bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Primer FEN ataklarında başlangıç nötrofil sayıları.

Mutlak Nötrofil sayısı	Sayı	Yüzde (%)
BLAST	81	27,6
> 1000	-	-
500-1000	16	5,5
100-500	89	30,3
< 100	108	36,7
Total	294	100,0

Tablo 4.9. Primer FEN ataklarında nötropenik gün sayısı.

Nötropenik gün sayısı	Sayı	Yüzde (%)
1-10 GÜN	146	49,7
> 11 GÜN	148	50,3
Total	294	100,0

Olguların primer ataklarında antifungal kullanımı ve mantar infeksiyonu sınıflaması açısından irdelendiğinde; 71 atakta (% 24,2) mantar infeksiyonu bulguları, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak saptandı. Atakların % 14'ünde olasılıklı mantar infeksiyonu, % 9,5'inde yüksek olasılıklı mantar infeksiyonu bulguları tespit edildi. İki olguda kanıtlanmış mantar infeksiyonu vardı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Primer FEN ataklarında mantar sınıflaması.

Mantar Sınıflaması		Sayı (n=294)	Yüzde (%)
	KANITLANMIŞ	2	0,7
	YÜKSEK OLASILIK	28	9,5
	OLASILIKLI	41	14
	AMPIİRİK	50	17,0
	Total	121	41,2
Total atak sayısı		294	100,0

4.3. Sekonder İnfeksiyonlar

Çalışmaya dahil edilen toplam 366 atağın 294 tanesi primer febril nütropeni atağı olup bunların takipleri sırasında 72'sinde (% 24,5) , hasta sayısı dikkate alındığında 188 hematolojik maligniteli hastanın 58'inde (% 30,8) sekonder infeksiyon geliştiği bulunmuştur. Bin nütropeni gününe düşen sekonder infeksiyon atağı oranı 14,6, 1000 hasta gününe düşen sekonder infeksiyon oranı 4,8 saptanmıştır. Sekonder infeksiyon gelişen hastaların 31 tanesi (% 53,4) erkek, yaş ortalaması $46,2 \pm 17,1$ (18 – 75 yaş); 27 tanesi (% 46,6) kadın, yaş ortalaması $45,9 \pm 15,3$ (19 – 72 yaş) idi. Oluşan sekonder infeksiyonlar atak bazında değerlendirildiğinde 38 atakta (% 52,8) primer altta yatan hastalığın AML olduğu bunu 21 atak ile (% 29,1) ALL hastalarının izlediği görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Sekonder infeksiyon atakları sırasında altta yatan hastalıkların dağılımı.

Altta yatan hastalık	Atak Sayısı (n)	Yüzde (%)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
AML	38	52,8	30	51,7
LENFOMA	5	7	5	8,6
ALL	21	29,1	15	25,9
MDS	1	1,4	1	1,7
KLL/KML	4	5,5	4	7
MM	2	2,8	2	3,4
DİĞER	1	1,4	1	1,7
TOPLAM	72	100	58	100

Sekonder infeksiyon gelişen hastaların tanısı ise toplam 72 atağın 28 tanesinde (% 38,9) klinik olarak, 40 tanesinde ise (% 55,6) ise mikrobiyolojik olarak dökümente edilerek konulmuş, 4 atakta ise (% 5,5) ateş nedeni bulunamamıştır.

Sekonder infeksiyon tanımlaması ile tedavi başlanan olguların tedavi yanıtı incelendiğinde 30 atakta (% 41,7) tedavi yanıtı olduğu, 12 atakta (% 16,6) ise modifikasyon ile başarı sağlandığı belirlendi. 30 atakta (% 41,7) ise başlanan tedavi başarısız kabul edildi (Tablo 4.12). Burada dikkati çeken durum mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş olan ataklarda tedavi başarısızlığı oranı klinik ve nedeni bilinmeyen ateş olarak tanımlanan infeksiyonlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.12. Sekonder infeksiyon ataklarında tedaviye alınan yanıtlar.

	Başarı		Modifikasyonla Başarı		Başarısız		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
NBA	3	4,1	0	0	1	1,4	4	5,5
KOTİ	15	20,9	3	4,1	10	13,9	28	38,9
MOTİ	12	16,7	9	12,5	19	26,4	40	55,6
TOPLAM	30	41,7	12	16,6	30	41,7	72	100

Sekonder infeksiyonlar içerisinde klinik ve mikrobiyolojik olarak tespit edilen 68 atakta 72 tane infeksiyon odağı bulundu (4 atakta ise birden fazla odak vardı). Sekonder infeksiyonlarda odak olarak akciğer (% 36,7) ve kan dolaşım infeksiyonları (% 29,4) ön planda idi.

Sekonder infeksiyonların başlangıç tedavisinde % 15,3 atakta karbapenem tercih edilirken, % 15,3 oranında ise karbapenem ile birlikte antifungal kullanımı tercih edilmişti. Tedavi sırasında 27 atakta ise (% 37,5) modifikasyona gidildiği tespit edildi. Modifikasyon olarak glikopeptid grubu antibiyotikler % 25,9 ilk sırada bulundu. Sekonder infeksiyonların başlangıcında tercih edilen antibiyotikler ile % 40,2 başarı elde edilirken, % 43,1 başarısızlık olduğu belirlendi. % 16,7 atakta ise modifikasyon ile başarı vardı. Tedavi başarısızlığında en önemli bulgu ise 72 sekonder infeksiyon atağının % 27,8'lik bölümünde infeksiyona bağlı ölüm oluşması idi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Sekonder infeksiyonlarda tedaviye yanıtızsızlık nedenleri.

	Sayı (n)	(n=72) (%)
İnfeksiyona bağlı ölüm	20	27,8
İnfeksiyona bağlı MODS,ŞOK,ARDS gelişmesi	2	2,7
Tedavi sırasında daha önce saptanamayan bakteremi	1	1,4
Antifungal veya antiviral ilaç harici modifikasyon veya ekleme	3	4,2
Total	26	36,1
TOTAL	72	

Sekonder infeksiyon gelişen 72 hastada fungal infeksiyon görülme oranı % 47,2 olarak bulundu. Ataklarının sadece 12 tanesinde mikrobiyolojik olarak saptanmış mantar infeksiyonu etkenleri mevcuttu. Bu atakların 9 tanesinde serolojik olarak ELISA yöntemi ile galaktomannan testi pozitif idi. 2 tanesinde kan kültüründe, 1 tanesinde kateter kültüründe *Candida sp* üremesi oldu.

4.4. Risk Faktörleri

4.4.1. Sekonder infeksiyon gelişimi üzerine risk faktörlerinin etkisi

Primer FEN atağı ile başvuran olgularda sekonder infeksiyon gelişimi üzerine risk faktörleri incelendi. Yaş, cinsiyet, nötropeni derinliği, nötropeni süresi, altta yatan primer hastalık, altta yatan hastalığın durumu, profilaksi alıp almadığı, MASCC skoru, kemoterapi alıp almaması, infeksiyon sınıflaması, kan dolaşım infeksiyon varlığı, atak sırasında gelişen mantar infeksiyon varlığı, atak sırasında saptanan mikrobiyolojik patojenin grubu gibi faktörler arasında; primer atak sonrası sekonder infeksiyonların gelişmesinde, nötropeni süresinin 10 gün ve üzerinde olması ve primer FEN ataklarında mantar infeksiyonu gelişmesi risk faktörü olarak saptandı (Tablo 4.14).

4.4.2. Mortalite gelişimi üzerine risk faktörlerinin etkisi

Primer FEN atağı ile başvuran olgularda ve sekonder infeksiyon gelişenlerde mortalite gelişimi üzerine risk faktörleri incelendi. Yaş, cinsiyet, nötropeni derinliği, nötropeni süresi, altta yatan primer hastalık, altta yatan hastalığın durumu, profilaksi alıp almadığı, MASCC skoru, kemoterapi alıp almaması, infeksiyon sınıflaması, kan dolaşım infeksiyon varlığı, atak sırasında gelişen mantar infeksiyon varlığı, atak sırasında saptanan mikrobiyolojik patojenin grubu gibi faktörler arasında; primer FEN ataklarında nötropeni süresinin 10 günden uzun olması, MASCC skorunun < 21 olması, yeni tanı olguların remisyonda olup kemoterapi alan hasta grubuna göre mortal seyretmesi anlamlı bulundu. İnfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış infeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olguların daha mortal olduğu saptandı (Tablo 4.15). Sekonder infeksiyonlarda mortaliteyi etkileyen faktörler arasında yaş ve mantar infeksiyonu gelişiminin anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.16).

Tablo 4.14. Binary lojistik regresyon analizi sonucu primer FEN atak sonrası dönemde sekonder infeksiyon gelişimini etkileyen faktörler.

FAKTÖRLER	SEKONDER İNF (-)	SEKONDER İNF (+)	P	OR	GÜVEN ARALIĞI
YAŞ	50,57 ± 18,03	46,2 ± 16,5	0,118		
CİNSİYET					
ERKEK	82	32			
KADIN	48	26			
ALTTA YATAN HASTALIK			0,090		
AML	75	38			
LENFOMA	67	5			
ALL	46	21			
MDS	7	1			
KLL/KML	10	4			
MM	12	2			
DİĞER	5	1			
HASTALIĞIN DURUMU			0,078		
YENİ TANI	69	27			
REMİSYON	39	3			
STABİL	17	-			
REFRAKTER/RELAPS	97	42			
KİT	-	-			
KEMOTERAPİ ALDI MI?			0,691		
ALDI	167	47			
ALMADI	55	25			
NÖTROPENİ DERİNLİĞİ			0,084		
BLAST	53	28			
> 1000	-	-			
500-1000	14	2			
100-500	71	18			
<100	84	24			
NÖTROPENİ SÜRESİ			0,001	3,87	1,892-7,926
1-10 GÜN	130	16			
> 10 GÜN	92	56			
MASCC SKORU			0,154		
< 21 GÜN	69	33			
>= 21 GÜN	109	39			
PROFİLAKSİ			0,381		
YOK	135	43			
KLASİK	67	18			
VORİKONAZOL	20	11			
İNFEKSİYON SINIFLAMASI			0,826		
NBA	86	28			
KOTİ	52	24			
MOTİ	84	20			
KDİ			0,107		
VAR	30	4			
YOK	192	68			
MANTAR İNFEKSİYONU			0,001	7,01	3,87-12,73
VAR	32	39			
YOK	190	33			

4.5. Mikrobiyolojik Analiz

Tüm ataklar değerlendirildiğinde; gelişen 366 FEN atağının 144'ünde (% 39,3) mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş infeksiyon odağı saptandı. Bunlar kendi içinde irdelendiğinde 120 atakta sadece kültür pozitifliği, 18 atakta serolojik pozitiflik, 6 atakta ise hem kültür hem de seroloji pozitifliği bulundu. Bu hastaların kan ve diğer kültürlerinde patojen mikroorganizma olarak 138 bakteri, 4 mantar etkeni izole edildi. İzolatların % 57,8'i gram-negatif bakteriler, % 39,4'ü gram-pozitif bakteriler, % 2,8'lik kısmını ise mantar etkenleri oluşturmuştur. Kültür pozitifliği olan 126 atağın 115 tanesinde monomikrobiyal, 11 atakta ise polimikrobiyal üreme saptandı. Kan dolaşım infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonları sıklık sırasına göre; mikroorganizmaların en sık izole edildiği odaklar olarak bulundu. Tüm ataklardaki mikrobiyolojik analiz kendi içerisinde primer FEN ataklarında ve sekonder infeksiyonlarda olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Gelişen 294 primer febril nötropeni atağının 104'ünde (% 35,4) mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş infeksiyon odağı mevcuttu (89 atakta sadece kültür pozitif, 11 atakta serolojik olarak pozitif, 4 atakta ise hem kültür hem de serolojik olarak pozitif). Bu hastalardan alınan kan ve diğer kültürlerde patojen organizma olarak 93 atakta 101 adet bakteri ve 1 adet mantar etkeni izole edildi. İzolatların 69 tanesi gram-negatif bakteri (% 67,7), 32 tanesi gram-pozitif bakteri (% 31,4) ve 1 tanesi mantar (% 0,9) idi. Seksen sekiz atakta (% 94,6) tek bir bakteri ürerken, 5 atakta polimikrobiyal üreme (% 5,4) saptandı. Üriner sistem infeksiyonları ve kan dolaşım infeksiyonları en fazla üremelerin gösterilebildiği odaklardı. Mikrobiyolojik olarak dökümente edilen 104 atağın 34 tanesinde kan dolaşımı infeksiyonu, 39 tanesinde ise üriner sistem infeksiyonu vardı. Kan dolaşımı infeksiyonu etkenlerinin 31 tanesi monomikrobiyal, 3 tanesi polimikrobiyal özellikte idi. Kanda üreyen toplam 36 mikroorganizmanın 32 tanesi gram-negatif bakteri, 4 tanesi ise gram-pozitif bakteri idi. Üriner infeksiyon etkenlerinin 35 tanesi monomikrobiyal karakterde iken 4 tanesi ise polimikrobiyal özellikte idi. Üriner etkenler içinde üreyen 43 mikroorganizmanın 30 tanesini gram-negatif bakteriler, 13 tanesini ise gram-pozitif bakteriler oluşturmuştu.

Primer FEN ataklarında kültür pozitifliği saptanan örneklerde en çok izole edilen gram - negatif izolatlar sırasıyla *E.coli* (% 33,3), *K.pneumoniae* (% 18,7) ve *P.aeruginosae* (% 10,8) idi. En çok izole edilen gram-pozitif bakteriler ise KNS (% 12,7) ve *E.faecalis* (% 8,8) idi. Elde edilen üremelerdeki mikroorganizma dağılımı Tablo 4.15’de gösterilmiştir. Klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış 180 FEN atağı incelendiğinde 16 tanesinde mantar enfeksiyonu etkenleri kültür ve serolojik olarak tespit edildi. Onbeş atakta galaktomannan testi pozitifliği ve 1 atakta kan kültüründe *Candida sp* üremesi oldu. Yine 3 atakta (% 1,7) *Herpes simplex* enfeksiyonu bulguları görüldü.

Febril nötropeni atakları sırasında elde edilen *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL oranlarına bakıldığında üreyen 34 *E.coli* suşunun 18 tanesinde (% 53), 19 *K.pneumoniae* suşunun 5 tanesinde (% 26) GSBL sentezi olduğu bulundu.

Gelişen 72 sekonder enfeksiyon atağının 40 tanesinde (% 55,6) mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş enfeksiyon odağı mevcuttu (31 atakta sadece kültür pozitif, 7 atakta seroloji pozitif, 2 atakta hem seroloji hem de kültür pozitif). Bu hastalardan alınan kültürlerde patojen organizma olarak 37 adet bakteri ve 3 adet mantar etkeni izole edildi. Kültürde üretilen patojen izolatların 13 tanesi gram-negatif bakteri (% 32,5), 24 tanesi gram-pozitif bakteri (% 60) 3 tanesi (% 7,5) mantar idi. Yirmi dokuz atakta monomikrobiyal üreme (% 88) varken 4 atakta polimikrobiyal üreme (% 12) (bunlardan 3 tanesinde 2 etken patojen, 1 tanesinde ise 3 etken patojen vardı) saptandı. Sekonder enfeksiyonlarda gram-pozitif mikroorganizma olarak *E.faecium* üremeleri dikkati çekmiştir. Elde edilen üremelerdeki mikroorganizma dağılımı Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

Sekonder enfeksiyon ataklarının 12 tanesinde mantar enfeksiyonu etkenleri mikrobiyolojik olarak tespit edildi. Dokuz atakta galaktomannan testi pozitifdi. Atakların iki tanesinde kan kültüründe, bir tanesinde kateter kültüründe *Candida sp* üremesi oldu. Yine 6 atakta *Herpes simplex* enfeksiyonu bulguları görüldü.

Tablo 4.15. FEN atakları sırasında tespit edilen mikroorganizmaların dağılımı.

	Primer atak	Sekonder infeksiyon	Toplam
ETKEN MİKROORGANİZMA	Sayı (Yüzde)(%)	Sayı (Yüzde)(%)	Sayı (Yüzde)(%)
Gram-negatif	69 (67,7)	13 (32,5)	82 (57,8)
<i>E.coli</i>	34 (33,3)	6 (15)	40 (28,2)
<i>K.pneumoniae</i>	19 (18,7)	2 (5)	21(14,8)
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	11 (10,8)	1 (2,5)	12 (8,5)
<i>Enterobacter sp</i>	4 (4)	-	4 (2,8)
<i>Aeromonas sp</i>	1 (0,9)	-	1 (0,7)
<i>Stenotrophomonas maltophiliae</i>	-	3 (7,5)	3 (2,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1 (2,5)	1 (0,7)
Gram-pozitif	32 (31,4)	24 (60)	56 (39,4)
<i>Staphylococcus aureus (SA)</i>	4 (4)	1 (2,5)	5 (3,5)
Kogulaz-negatif stafilokok (KNS)	13 (12,7)	6 (15)	19 (13,4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (8,8)	2 (5)	11 (7,7)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0,9)	15 (37,5)	16 (11,3)
<i>C.jejikum</i>	1 (0,9)	-	1 (0,7)
<i>Streptococcus sp</i>	4 (4)	-	4 (2,8)
Mantar	1 (0,9)	3 (7,5)	4 (2,8)
<i>Candida sp</i>	1 (0,9)	3 (7,5)	4 (2,8)
TOPLAM	102	40	142

4.6. Mortalite

Toplam 294 primer FEN atağının tedavisi sırasında 16 tanesinde (% 5,4) infeksiyona bağlı ölüm tablosu oluştu. Yine 72 sekonder atağın 20'sinde (% 27,8) infeksiyon ile ilişkili ölüm gözlemlendi. Primer FEN atağı ile başvuran olgularda yaş, cinsiyet, nötropeni derinliği, nötropeni süresi, altta yatan primer hastalık, altta yatan hastalığın durumu, profilaksi alıp almadığı, MASCC skoru, kemoterapi alıp almaması, infeksiyon sınıflaması, kan dolaşım infeksiyon varlığı, atak sırasında gelişen mantar infeksiyon varlığı, atak sırasında saptanan mikrobiyolojik patojenin grubu gibi faktörlerin mortalite üzerine olan etkileri incelendiğinde; nötropeni süresinin 10 günden uzun olması mortaliteyi 7 kat arttırırken, MASCC skorunun < 21 olması da mortaliteyi 8 kat arttırdığı saptandı. Yeni tanı olguların

remisyonunda olup kemoterapi alanlara göre 9 kat mortal seyrettiği görüldü (Tablo 4.16). Enfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olguların 8,9 kat daha mortal olduğu saptandı.

Benzer şekilde sekonder enfeksiyon atağı tespit edilen olgularımızdaki enfeksiyon ilişkili mortalite gelişimi üzerine risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, nötropeni derinliği, nötropeni süresi, altta yatan primer hastalık, altta yatan hastalığın durumu, profilaksi alıp almadığı, primer atak sırasındaki MASCC skoru, kemoterapi alıp almaması, sekonder enfeksiyon sınıflaması, etken patojen, sekonder atak sırasında oluşan kan dolaşım enfeksiyon varlığı, sekonder atak sırasında gelişen mantar enfeksiyon varlığı gibi faktörler irdelendi. Yaş sekonder enfeksiyon sonrası gelişen mortalitede risk olarak bulundu ($p=0,029$). Yine sekonder ataklar sırasında gelişen mantar enfeksiyonlarının mortalite üzerinde belirgin etkisi olduğu saptandı ($p=0,001$). Mantar enfeksiyonu gelişen olgularda mortalitenin 17 kat daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.17). Diğer faktörlerin mortalite üzerine istatistiksel olarak bir etkisi bulunamadı.

Tablo 4.16. Binary lojistik regresyon analizi sonucu primer FEN atak sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler.

FAKTÖRLER	SAĞ KALANLAR	ÖLENLER	P	OR	GÜVEN ARALIĞI
YAŞ	48,9 ± 17,51	52,8 ± 19,2	0,320		
CİNSİYET			0,930		
ERKEK	104	10			
KADIN	68	6			
ALTTA YATAN HASTALIK			0,441		
AML	108	5			
LENFOMA	70	2			
ALL	63	4			
MDS	7	1			
KLL/KML	13	1			
MM	12	2			
DİĞER	5	1			
HASTALIĞIN DURUMU			0,921		
YENİ TANI	95	1			
REMİSYON	42	-			
STABİL	13	4			
REFRAKTER/RELAPS	128	11			
KİT	-	-			
KEMOTERAPİ ALDI MI?			0,022	9,005	1,371-59,122
ALDI	207	7			
ALMADI	71	9			
NÖTROPENİ DERİNLİĞİ			0,322		
BLAST	75	6			
> 1000	-	-			
500-1000	14	2			
100-500	87	2			
<100	102	6			
NÖTROPENİ SÜRESİ			0,019	7,519	1,672-33,823
1-10 GÜN	144	2			
> 10 GÜN	134	14			
MASCC SKORU			0,004	8,24	1,955-34,733
< 21 GÜN	91	11			
>= 21 GÜN	187	5			
PROFİLAKSİ			0,454		
YOK	167	11			
KLASİK	81	4			
VORİKONAZOL	30	1			
İNFEKSİYON SINIFLAMASI			0,065		
NBA	111	3			
KOTİ	71	5			
MOTİ	96	8			
KDİ			0,685		
VAR	30	4			
YOK	248	12			
MANTAR İNFEKSİYONU			0,207		
VAR	16	6			
YOK	262	10			
ETKEN PATOJEN			0,479		
BAKTERİ	80	9			
MANTAR	11	-			
POLİMİKROBİYAL	4	-			
ETKEN YOK	183	7			

Tablo 4.17. Binary lojistik regresyon analizi sonucu sekonder atak sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler.

FAKTÖRLER	SAĞ KALANLAR	ÖLENLER	P	OR	GÜVEN ARALIĞI
YAŞ	44 ± 16,38	50,36 ± 15,3	0,029	1,053	1,005-1,103
CİNSİYET			0,898		
ERKEK	22	9			
KADIN	17	10			
ALTTA YATAN HASTALIK			0,743		
AML	30	8			
LENFOMA	3	2			
ALL	11	10			
MDS	1	-			
KLL/KML	4	-			
MM	2	-			
DİĞER	1	-			
HASTALIĞIN DURUMU			0,620		
YENİ TANI	19	8			
REMİSYON	3	-			
STABİL	-	-			
REFRAKTER/RELAPS	30	12			
KİT		-			
KEMOTERAPİ ALDI MI?			0,727		
ALDI	34	13			
ALMADI	18	7			
NÖTROPENİ DERİNLİĞİ			0,904		
BLAST	20	8			
> 1000	-	-			
500-1000	-	2			
100-500	13	5			
<100	19	5			
NÖTROPENİ SÜRESİ			0,426		
1-10 GÜN	11	5			
> 10 GÜN	41	15			
MASCC SKORU			0,144		
< 21 GÜN	21	12			
>= 21 GÜN	31	8			
PROFİLAKSİ			0,416		
YOK	33	10			
KLASİK	10	8			
VORİKONAZOL	9	2			
İNFEKSİYON SINIFLAMASI			0,688		
NBA	4	1			
KOTİ	28	4			
MOTİ	40	15			
KDİ			0,231		
VAR	13	7			
YOK	39	13			
MANTAR İNFEKSİYONU			0,001	17,18	6,35-46,48
VAR	22	12			
YOK	30	8			
ETKEN PATOJEN			0,683		
BAKTERİ	20	10			
MANTAR	3	4			
POLİMİKROBİYAL	-	3			
ETKEN YOK	29	3			

5. TARTIŞMA

Prospektif olarak Hematoloji Kliniğinde 1 Ocak 2007- 31 Aralık 2008 tarihleri arasında FEN atağı gelişimi açısından 795 hasta yatışı izlendi. 4925 nötropeni günü ve 14979 hasta günü boyunca takip edilen 795 yatış atağı sırasında toplam 366 (% 46) febril nötropeni atağı gelişti. Bin nötropeni gününe düşen atak oranı 74,2, 1000 hasta gününe düşen febril nötropeni oranı 24,4 olarak bulundu. Çalışma kapsamında 1000 nötropeni gününe düşen NBA/KOTİ/MOTİ oranları sırasıyla 23,9 / 21,1 / 29,2 olarak saptandı. Yine 1000 hasta gününe düşen NBA/KOTİ/MOTİ oranları sırasıyla 7,8 / 6,9 / 9,6 olarak bulundu. Bu oranlar ile ilgili olarak hematolojik-onkolojik maligniteleri olan hastalarda sınırlı sayıda çalışma mevcut olup özellikle febril nötropenik ataklarda gelişen nozokomiyal infeksiyonlar ile ilgili sürveyans çalışmalarında görülmektedir. Engelhart ve arkadaşlarının Almanya’da yaptıkları 116 erişkin hematoloji ve onkoloji hastasını içeren çalışmalarında nedeni bilinmeyen ateş ve nozokomiyal infeksiyonlu hastaları irdelemişler; 1000 hasta gününe düşen NBA ve nozokomiyal infeksiyon oranını 8,2 ve 11, 1000 nötropeni gününe düşen NBA ve nozokomiyal infeksiyon oranı 15,4 ve 25,3 olarak bulmuşlardır (84). Mevcut çalışma ile oranlarımız benzer gözükmeyle birlikte bizim çalışmamızın en önemli eksikliklerinden biri, saptadığımız infeksiyonları ve etkenleri nozokomiyal ve toplum kökenli olarak ayırmamış olmamızdır.

Çalışmamızda tüm FEN ataklarının % 67,7’sinde klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyon vardı. 2000 yılında hastanemiz verilerine bakıldığında akut lösemili 50 hastada gelişen 94 febril nötropeni atağında, atakların % 54’ünde infeksiyonlar klinik ve mikrobiyolojik sınıflandırılmıştır (85). Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde 2005 yılında yapılmış çalışmada FEN ataklarının % 66’sında klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyon bulguları olduğu görüldü. Yine Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kandemir ve ark.’larının yapmış oldukları çalışmada FEN ataklarında % 69 oranında klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş

infeksiyonlar saptanmıştır. Sonuçlarımız bu konu ile ilgili literatürler ile paralel bulunmuştur (3,86).

Hastaların klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyon odakları irdelendiğinde; 12 tane atakta birden fazla odak olmak üzere 248 atakta 260 adet infeksiyon odağı dökümente edildi. Akciğer (% 29), kan dolaşımı (% 21,8) ve üriner sistem (% 17,3) ile ilgili infeksiyon odakları en sık görülen ilk üç ateş kaynağı olarak bulundu. Gençler ve arkadaşları 2003-2004 yılları arasında 165 hastanın 202 FEN atağını incelemişler, infeksiyon odaklarını sırasıyla pnömoni (% 31), üriner sistem infeksiyonu (% 26), cilt ve yumuşak doku infeksiyonu (% 20) olarak saptamışlardır (87). Kanafani ve arkadaşlarının 2001-2003 yılları arasında Lübnan'da yaptıkları 116 hastanın 177 FEN epizodunu içeren çalışmasında, klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyon oranı % 76,3 olarak bulunmuş, odak olarak sırasıyla gastrointesitinal sistem (GİS) ve batin infeksiyonları % 31,6, solunum sistemi infeksiyonları % 20,9 olarak saptanmıştır (88). Saba ve arkadaşları; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1994-1998 yıllarını kapsayan çalışmasında klinik ve mikrobiyolojik olarak infeksiyon tanımlanan 41 atakta en sık saptanan odakları sırası ile yumuşak doku (15 atak), solunum (6 atak) ve sinüs (6 atak) infeksiyonları olarak belirtmişlerdir (85). Kullanılmakta olan yeni potent myelosüpresif ajanların doğurduğu uzun süren ve derin nötropenik süreçler, daha fazla sayıda kök hücre nakli yapılması, invazif işlem sıklığındaki artışlar FEN ataklarında tedavi başarısı açısından; etyolojiyi kısa sürede aydınlatmak için klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanabilirliğin artması ihtiyacını doğurmaktadır. Bizim hastanemizde bu hasta grubunu takip eden multidisipliner ekibin FEN konusundaki duyarlılığı, ateşli dönemlerde daha sık kültür ve serolojik örnekleme ile beraber tanı koymada daha agresif yaklaşımları, ateşin nedenini tanımlama oranının artışı olarak değerlendirilmiştir.

Kan dolaşım infeksiyonları febril nötropenik olgularda yoğun kemoterapi protokollerini takiben sık görülen bir komplikasyondur. Bakteremi ile birlikte septik şok, multiorgan yetmezliği gibi şiddetli komplikasyonlar görülebilir (89). Son yıllarda kan dolaşımı infeksiyonları ile ilgili olarak gerek Avrupa gerekse Amerika kaynaklı raporlar incelendiğinde bakteremi oranlarında farklılık

gözlenmektedir. FEN olgularında bakteremi atak hızı literatürde % 11 - 38 olarak bildirilmektedir (90). Sigurdardottir ve arkadaşlarının Norveç'te yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada 243 nötropenik hastanın 282 FEN atağında % 34'lük bakteremi epizodu tespit edilmiştir (91). Klastersky ve ark.'ları Belçika'da 1997-2005 yılları arasında takip ettikleri febril nötropeni hastalarında bakteremi oranını % 23 olarak bulmuşlardır (92). Çağatay ve ark.'ları ise 1999 yılında takip ettikleri hematolojik maligniteli hastalarda FEN atağı sırasında % 10 oranında kan kültüründe üreme saptamışlardır (93). Yine ülkemizden Demiraslan ve arkadaşları Erciyes Üniversitesi Hastanesinde % 37,3, Erbey ve arkadaşları Çukurova Üniversitesi Hastanesinde % 17,3 bakteremi epizodu saptamışlardır (94,95). Bizim çalışmamızda hastaların FEN ataklarının % 14'8 lik kısmında kan dolaşım enfeksiyonu vardı ve literatürler ile uyumluydu.

Bin dokuz yüz yetmişli yıllarda febril nötropenik hastalardaki enfeksiyon etkenlerinin dağılımına bakıldığında gram-negatif bakterilerin ön planda olduğu görülürken, 1980'li yıllarda ise koagulaz-negatif stafilokoklar başta olmak üzere gram-pozitif etkenlere bağlı enfeksiyonlarda artış gözlenmeye başlamıştır. Bu artıştan; kalıcı intravenöz kataterlerin yaygın kullanımı, yoğun ve agresif kemoterapi rejimlerinin uygulanması, profilakside kullanılan ajanların daha çok gram-negatifleri kapsamı gibi nedenler sorumlu tutulmuştur (96). 1990'lı yılların sonlarında ise gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler benzer oranlarda izole edilmeye başlanmış, 2000'li yılların başında tekrar gram-negatif etkenler ön plana çıkmıştır. Paul ve arkadaşlarının 1988-2004 yılları arasında İsrail'de yapmış oldukları çalışmada gram-negatif patojenlerdeki artış dikkati çekmektedir. Çalışmanın başlangıcında 1.7 olan gram-negatif/gram-pozitif bakteri oranı ilerleyen yıllarda 2,3'e çıkmıştır (58). Velasco ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada gram-negatifleri % 56, gram-pozitifleri ise % 32 oranında saptamışlardır (97). Kandemir ve arkadaşları ise 2006 yılında yaptıkları çalışmada yine gram-negatif mikroorganizmaları % 50 oranında izole ederken gram-pozitif mikroorganizmaları % 30 oranında bulmuşlardır (3). 2000-2004 yıllarını kapsayan ve 2006 yılında yayınlanan pediatrik hematoloji-onkoloji bünyesinde Celkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise gram-pozitif üreme % 62 iken gram-negatifler ise % 34'lük kısmı oluşturmuştur (98). Bizim

çalışmamızda gelişen toplam 366 FEN atağının % 39,3'ünde mikrobiyolojik olarak kültür pozitifliği saptandı. Bu hastalardan alınan kültürlerde patojen organizma olarak 138 adet bakteri ve 4 adet mantar etkeni izole edildi. Bakteriyel izolatların % 57,8'si gram-negatif, % 39,4'ü ise gram-pozitif idi. Farklı merkezlerdeki farklı sonuçların ortaya çıkışı merkezlerin mikroorganizma florası ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim merkezimizde primer ataklarda gram-negatif mikroorganizmaların, sekonder infeksiyonlarda ise gram-pozitiflerin ön plana çıktığı görülmektedir. Primer FEN ataklarında gram-negatiflerdeki artış, katater infeksiyonlarının özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve önlenmesine yönelik duyarlılığın artması ile açıklanabilir. Sekonder infeksiyonlarda gram-pozitif etkenlerin artma sebebi ise primer infeksiyonlarda gram-negatif bakterilerin geniş spektrumlu olarak kapsanması nedeniyle ortaya çıkan yeni infeksiyonların bu ajanların kapsamadığı etkenler olarak ortaya çıkması olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmaların çoğunda gram-pozitif mikroorganizmalar içerisinde en sık izole edilen etkenler koagulaz-negatif stafilokoklar (KNS)'dir. KNS'ler gram-pozitif infeksiyonların % 40-45'lik kısmını oluşturur. Metisiline direnç oranı % 70-90'dır. Birçok merkezde *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci artmış, bu durum da tedavi şeklini ve başarısını etkilemiştir. Yine enterokoklar arasında vankomisin direnci % 30'ları bulmuş, pnömokolarda ve viridans streptokoklarda penisilin direnci daha sık görülmeye başlamıştır. Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak üretilen mikroorganizmalardan gram-pozitif bakteriler içerisinde literatür ile uyumlu olarak koagulaz-negatif stafilokoklar ilk sırada bulundu. Üreyen KNS'lerin hepsinde metisilin direnci bulunmaktaydı. Gram-pozitif bakteriler içerisinde *Enterococcus faecium* ise ikinci sıklıkla görülen mikroorganizma idi. Çalışmamızda gram-pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda özellikle stafilokoklarda metisilin direncinin yüksek olması, yine sekonder infeksiyonlarda artan oranda görülen *Enterococcus faecium* üremeleri de göz önüne alınacak olursa özellikle sekonder atakların tedavisinde glikopeptidlerin önemini düşündürmektedir.

Etken sıklığı incelendiğinde gram-negatif bakteriler içerisinde ise *E.coli* başta olmak üzere *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* ve *P.aeruginosa* ilk üç sırayı

almaktadır. Gram-negatif bakterilerde de tıpkı gram-pozitiflerde olduğu gibi, direnç sıklığı bölgesel ve üniteler arasında farklılık gösterir (99). Gram-negatif üremelere bakıldığında kliniğimizde ilk üç sırayı *E.coli* (% 28,2), *K.pneumoniae* (% 14,8) ve *P.aeruginosa* (% 8,5) almaktaydı.

Son yıllarda GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonlarda birçok antibiyotiğe direnç nedeniyle tedavide sorun yaşanmaktadır. GSBL'ler mikrobiyolojik olarak 3.kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim gibi) ve monobaktamlara direnç gösteren, sefamisinler ve karbapenemlere duyarlı olan, klavulonik asit, sulbaktam veya tazobaktam tarafından inhibe olan enzimler olarak tanımlanır. Morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (100). GSBL sentezleyen mikroorganizmalar için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Altta yatan ciddi ve ağır hastalık, uzun süreli antibiyotik kullanımı, hastanede geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın kullanımı, intravasküler katater kullanımı, uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatış sayılabilir (101). Tayvan'da Chen ve arkadaşlarının 2002-2006 yılları arasında nötropenik ve nötropenik olmayan hasta grupları arasında yapmış oldukları epidemiyolojik bir çalışmada nötropenik hastalarda *E.coli* ve *K. pneumoniae* suşları için GSBL üretimini % 12 ve % 3 olarak bulmuşlardır (102). Erol ve arkadaşları Gazi Üniversitesi Hastanesinde FEN hastalarında *E.coli* için GSBL oranını % 30,5, *Klebsiella sp.* için ise % 19,4 olarak bulmuşlardır (103). Bizim çalışmamızda etken olarak tespit edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında % 52,5 ve % 28,6 oranlarında GSBL sentezi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların altta yatan hastalıklarının ağır seyirli olması, uzun süreli veya sık aralıklarla hastane giriş çıkışlarının olması, primer hastalıklarına yönelik kullandıkları miyelosüpresif ajanların bir sonucu olan nötropenik dönemde kullanmış oldukları kinolon profilaksisinin, saptanan antibiyotik direncinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Bu artış özellikle yüksek risk grubundaki FEN ataklarında yaşamsal önem taşıyan erken tedavi seçeneklerinin değişimini gündeme getirebilmektedir. Ayrıca infeksiyon kontrolü ve yayılımının önlenmesi açısından bu tür izolatların erken saptanması bu hastaların takip edildiği kliniklerde hayati önem taşımaktadır.

FEN’li hastalarda ateşin varlığı, aksi ispat edilene kadar infeksiyon lehine kabul edilmelidir. Mortalitenin yüksek olması nedeni ile ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir (5). Son yıllarda kombinasyon tedavisi yerine monoterapiye doğru eğilim söz konusudur (77). Avcı ve arkadaşlarının 2003 - 2004 yıllarını kapsayan çalışmasında infeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile takip ettikleri 70 FEN atağının 29’unda (% 41.4) başlangıç ampirik antibiyoterapisinde piperasilin-tazobaktam ve aminoglikozid, 18’inde (% 25.7) sefepim ve aminoglikozid, 7’sinde (% 10) karbapenem ve aminoglikozid, 6’sında (% 8.6) karbapenem ve glikopeptid, 5’inde (% 7.1) piperasilin-tazobaktam ve glikopeptid, 5’inde (% 7.1) seftazidim ve aminoglikozid kullanılmış. Atakların 49’unda (% 70) ampirik olarak başlanan antibiyoterapiye yanıt alınmış, 17’sinde (% 28.3) klinik ve mikrobiyolojik bulgulara göre antimikrobik tedavide modifikasyon yapılmış. Antifungal tedavi olguların 5’inde ampirik, 10’unda kanıta dayalı olarak uygulanmış (104). Bizim çalışmamızda FEN atağı ile başvuran olgulara ampirik tedavide başlangıçta 182 atakta (% 62) sadece β -laktam / β -laktamaz inhibitörü tercih edilirken 47 atakta (% 16) ise β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile birlikte anti-pseudomonal aminoglikozid kullanımı tercih edilmişti. Tedavi sırasında 149 atakta (% 50,7) modifikasyona gidildiği görüldü. Başlangıçta kullanılan β -laktam / β -laktamaz inhibitörleri ile 85 atakta (% 46,7) başarılı olduğu, 43 atakta (% 23,6) sekonder infeksiyon geliştiği gözlemlendi. β -laktam / β -laktamaz inhibitörü ile birlikte aminoglikozid kullanılan 47 atağın 16’sında (% 34) başarılı olduğu, 16 atakta ise (% 34) sekonder infeksiyon geliştiği görüldü. Modifikasyon yapılan 149 atak baz alındığında 45 atakta (% 30,2) başlangıç tedavisi kesilerek karbapenem ve antifungal kombinasyonu tercih edildiği, 26 atakta ise (% 17,4) başlangıç tedavisinin kesilerek karbapenem grubu antibiyotiklere modifiye edildiği görüldü. FEN hastalarında uygulamakta olduğumuz mevcut antibiyotik protokollerimizin sonuçlarını değerlendirdiğimizde yüksek riskli hasta grubunun fazla olması nedeniyle genellemeler yapmanın doğru olmayacağı, tedavi başarısında nötropenik hastalarda ateşin etyolojisinin aydınlatılmasının önemli olduğu, bunu yaparken hastaları yakın takip etmenin, odak ve etken saptanmasında ve tedavi modifikasyonlarının zaman kaybetmeden

yapılmasının mortalite ve morbiditeyi önlemede belirleyici olacağını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda ataklar sırasında ortalama MASCC skoru $21,02 \pm 3,9$ (5 - 26) olarak tespit edildi. Hastaların atak sırasında % 35'lik kısmı yüksek riskli grupta iken (skor < 21), % 65'lik kısmı düşük riskli grupta (skor ≥ 21) yer almaktaydı. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri % 97,4, negatif prediktif değeri % 10,8 olarak belirlenmiştir. Duyarlılık % 67,3, özgüllük % 69 olarak saptanmıştır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada MASCC skoruna göre düşük riskli nütropenik hastaların ayaktan tedavisi değerlendirilmiş, 100 febril nütropeni atağı geçiren 83 hasta incelenmiş, 90 (%90)'ı MASCC skoruna göre düşük riskli saptanmıştır. 75 atakta hastalar oral antibiyotik (%83) kullanmış, 3 hastada (% 3,3) ciddi tıbbi komplikasyon ortaya çıkmıştır. Düşük riskli atak geçiren grupta başarı oranı % 94,5 olarak bulunmuştur. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri % 96,7 olarak belirlenmiştir (105). Yapılan çalışmalarla benzer olarak bizim hastalarımızda da nütropenik ateşli hastaların yönetiminde MASCC risk indeksinin klinik pratikte güvenilir ve uygulanabilir olduğu gözükmemektedir.

Sekonder infeksiyon gelişiminde risk faktörleri incelendiğinde farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürler incelendiğinde mutlak nötrofil sayısının $< 500 \text{ mm}^3$ olduğu ve süre olarak 10 günden fazla olan durumlar, altta yatan primer hastalık ve KİT yapılıp yapılmadığı, santral venöz katater varlığı, amprik tedaviye yanıtızsızlık, uzun süreli antimikrobiyal tedavinin sekonder infeksiyon gelişiminde rol aldığı görülmektedir. Sekonder infeksiyonlar febril nütropenik hastalarda başlangıçta görülmeyen, amprik antibiyotik tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasını takiben bir hafta içinde ortaya çıkan infeksiyonlardır (69,106).

Literatürde sekonder infeksiyonlar ile ilgili febril nütropenik hastalarda sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Sekonder infeksiyon görülme sıklığı bu grup hastada % 12-24 arasında değişmektedir (68). Demirel ve arkadaşlarının İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapmış oldukları çalışmada izlenen 750 febril nütropeni atağının atak sayısı dikkate alındığında % 20'sinde, hasta sayısı dikkate alındığında ise % 28'inde sekonder infeksiyon geliştiği saptanmıştır (107). Feld ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada sekonder infeksiyon gelişme

sıklığı % 24 olarak bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda primer 294 febril nötropeni atağı sonrasında % 24,5 olarak, hasta bazında bakıldığında 188 hematolojik maligniteli hastanın 58 tanesinde (% 30,8) sekonder infeksiyon geliştiği bulunmuştur. Sekonder infeksiyon gelişen hastaların 31 tanesi (% 53,4) erkek, 27 tanesi (% 46,6) kadın olup hastaların altta yatan hastalıkları irdelendiğinde 30 hastanın (% 51,7) AML, 5 hastanın (% 8,6) lenfoma, 15 hastanın (% 25,9) ise ALL olduğu görüldü.

Yapmış olduğumuz çalışmada sekonder infeksiyon gelişen 72 atağın 28'inde (% 38,9) klinik olarak, 40'ında ise (% 55,6) ise mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon tespit edildi. Dört atakta ise (% 5,5) ateş nedeni bulunamadı. Sekonder infeksiyonlar içerisinde klinik ve mikrobiyolojik olarak tespit edilen 68 atakta 72 tane infeksiyon odağı saptandı. Dört atakta ise birden fazla odak vardı. Sekonder infeksiyonlarda odak olarak akciğer (% 36,8) ve kan dolaşım infeksiyonları (% 29,4) ön planda idi.

Hastalardan alınan kültürlerde patojen organizma olarak 37 adet bakteri ve 3 adet mantar etkeni izole edildi. Bakteriyel izolatların 13 tanesi gram-negatif bakteri (% 32,5), 24 tanesi gram-pozitif bakteri (% 60) ve 3 tanesi (% 7,5) mantar idi. Altı atakta (% 8,3) *Herpes simplex* infeksiyonu klinik bulguları görüldü, 27 atakta monomikrobiyal üreme (% 87) varken 4 atakta polimikrobiyal üreme (% 13) saptandı. Sekonder infeksiyonlarda gram-pozitif mikroorganizma olarak *E.faecium* üremeleri dikkati çekmiştir.

Sekonder infeksiyon gelişen 72 hastada fungal infeksiyon görülme oranı % 47,2 olarak bulundu. Ataklarının sadece 12 tanesinde mikrobiyolojik olarak saptanmış mantar infeksiyonu etkenleri mevcuttu. Bu atakların 9 tanesinde serolojik olarak ELİSA yöntemi ile galaktomannan testi pozitif idi. İki tanesinde kan kültüründe, 1 tanesinde kateter kültüründe *Candida sp* üremesi oldu. Hastalarda fungal patojenlerin tespitinde özellikle 2008 yılında galaktomannan testinin hastanemizde çalışılmamış olması nedeniyle yetersiz kaldığımız kanaati oluşmuştur. Sekonder infeksiyon etkenleri dağılımı incelendiğinde mantar infeksiyonlarının oranının yüksek olması bu grup hastalarda kliniğimizde sekonder atakların başlangıç tedavisinde antifungallerin eklenmesinin uygun olacağı sonucunu doğurmaktadır.

Konu ile ilgili olarak diğer çalışmalar incelendiğinde 1991-1994 yılları arasında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonunun alt çalışma grubu olan Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu (EORTC / IATG) tarafından yapılan ve 2005 yılında yayınlanan analizde % 15 oranında sekonder enfeksiyon geliştiği gözlemlenmiştir. Gelişen enfeksiyonların 40 tanesi (% 31) mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, % 9 tek başına viral enfeksiyon, % 30 klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, % 30 nedeni bilinmeyen ateş olarak saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanan enfeksiyonların % 48 gibi büyük bir grupta fungal patojenler etken olarak izole edilmiştir. Saptanan bakteriyel patojenler arasında gram-pozitif mikroorganizma hakimiyeti olduğu görülmektedir (69). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde 2000-2006 yıllarını kapsayan bir çalışmada sekonder enfeksiyon atakların % 37'sinde tanı klinik olarak, % 13'ünde mikrobiyolojik olarak, % 11'inde klinik ve mikrobiyolojik olarak birlikte konulmuştur. Atakların % 37'sinde ise ateşin nedeni bulunamamıştır. Etken dağılımına bakıldığında atakların % 37'sinde gram-negatif, % 32,5'inde gram-pozitif bakteriler, % 25,5'inde fungal patojenler, % 5'inde virüsler sorumlu bulunmuştur (107).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda enfeksiyonlar mortalitenin başında gelen sebepleri arasında önemini korumaktadır. Nötropenik ateşli olgularda gözlenen mortalite oranları % 4-7 oranında değişmektedir. Khan ve arkadaşları enfeksiyona bağlı mortalite oranlarını % 6, Cherif ve arkadaşları ise % 5 olarak bildirmişlerdir (109-111). Gupta ve arkadaşları AML olgularında gelişen 382 febril atak sonrası enfeksiyona bağlı ölüm oranlarını % 4,5 olarak bildirmişler ve ölen 17 olgunun 12 tanesinde mantar enfeksiyonu bulguları olduğunu saptamışlardır (112). Bizim çalışmamızda toplam 294 primer FEN atağı sonrası 16 tanesinde (% 5,4) enfeksiyona bağlı ölüm tablosu oluştu. Göze çarpan en önemli durum ise 72 sekonder atak sonrası 20 atakta (% 27,8) enfeksiyon ile ilişkili ölüm gözlemlenmesidir. Bu sonuç; sekonder enfeksiyonların febril nötropenik hastalarda mortaliteyi ciddi biçimde arttırdığını göstermektedir. Dolayısıyla sekonder enfeksiyon gelişimi ve buna bağlı mortalite gelişimi açısından çeşitli faktörlerin önceden bilinmesi ve buna yönelik uygulanacak tedavi stratejilerinin klinik başarıda önemli olduğu yargısına varılmıştır.

Sonuç olarak; FEN atağı ile başvuran olgularda mortaliteye yatkınlık sağlayan en önemli faktörlerin; nötropeni süresinin 10 günden uzun olması, MASCC skorunun < 21 olması, altta yatan hematolojik hastalığın yeni tanı almış olması olduğu görüldü. Enfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olguların daha mortal olduğu saptandı. Bu durum, nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olgularda mortalitenin enfeksiyon dışı nedenler ile de meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Yine görüldü ki; sekonder enfeksiyon atağı gelişen olgularda mortalite oranlarının arttığı, bu ataklarda mortalite gelişimi üzerine en önemli risk faktörlerinin mantar enfeksiyonları ve yaş olduğu bulundu. Gelişen tüm FEN ataklarında saptanan etken patojen dağılımı bakıldığında primer FEN ataklarında gram-negatif mikroorganizmaların, sekonder enfeksiyonlarda ise gram-pozitif etkenlerin baskın olduğu dirençli suşlarla enfeksiyon gelişiminin arttığı görüldü. Direnç paternindeki bu artışın rasyonel ve kontrollü antibiyotik kullanım politikalarının önemli olduğunu ve sık sık bu politikalarımızı gözden geçirmemiz gerektiğini bir kez daha gösterdi. Tüm bu bilgiler ışığında hematolojik maligniteli hastaların; FEN atakları sırasında enfeksiyon riskleri açısından bireysel olarak değerlendirilmesi, ataklar sırasında muhtemel enfeksiyöz patojenler göz önüne alınarak en kısa zamanda ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması tedavi başarısı açısından önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen hastalar primer atak ve sekonder infeksiyon olarak ayrı kategorilerde değerlendirildi ve sonuç olarak;

- 1) Yirmi dört aylık izlem sonunda 366 febril nötropeni atağı (% 46) gelişti. Bin nötropeni gününe düşen atak oranı 74,3 iken 1000 hasta gününe düşen febril nötropeni oranı 24,4 olarak bulundu. Atakların % 67,7'sinde klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyon saptanmıştır. Febril nötropenik hastalarda infeksiyonların en sık tespit edildiği odaklar akciğer ve kan dolaşımı sistemi ve üriner sistem idi, kan dolaşımı infeksiyonları % 21,8 oranında ateş kaynağı olarak bulundu. Etken olarak tespit edilen patojen izolatların % 57,8'i gram-negatif, % 39,4'ü gram-pozitif olarak bulundu. Atak başlangıcı itibarı ile tüm örneklerde en çok izole edilen gram-negatif bakteri izolatlar sırasıyla *E.coli* (% 28,2), *K.pneumoniae* (% 14,8) ve *P.aeruginosae* (% 8,5) idi. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında % 52,5 ve % 28,6 oranlarında GSBL sentezi saptanmıştır. Üreyen KNS'lerin hepsinde metisilin direnci bulunmaktaydı. En çok izole edilen gram-pozitif bakteriler ise MRKNS (% 13,4) ve *E. faecium* (% 11,3) idi. Tüm ataklarda gelişen infeksiyona bağlı mortalite hızı % 9,8 olarak saptanmıştır.
- 2) Primer atakta nötropenik hastalarda infeksiyonların en sık tespit edildiği odaklar akciğer ve üriner sistem idi. Kan dolaşımı infeksiyonları % 18 oranında ateş kaynağı olarak bulundu. Primer atakta etken olarak tespit edilen patojen izolatların % 67,7'si gram-negatif, % 31,4'ü gram-pozitif olarak bulundu. Atak başlangıcı itibarı ile tüm örneklerde en çok izole edilen gram-negatif izolatlar sırasıyla *E.coli* (% 33,3), *K.pneumoniae* (% 18,8) ve *P.aeruginosae* (% 10,8) idi. En çok izole edilen gram-pozitif bakteriler ise MRKNS (% 12,7) ve *E. faecalis* (% 8,8) idi. *E.coli* ve

K.pneumoniae suşlarında sırasıyla % 53 ve % 26 oranlarında GSBL sentezi saptanmıştır. Üreyen KNS'lerin hepsinde metisilin direnci bulunmaktaydı.

- 3) Primer FEN atağı sırasında enfeksiyona bağlı mortalite hızı % 5,4 olarak saptanmıştır. Nötropeni süresinin 10 günden uzun olması mortaliteyi 7 kat arttırırken, MASCC skorunun < 21 olması da mortaliteyi 8 kat arttırdığı bulundu. Yeni tanı olguların remisyonda olup kemoterapi alanlara göre 9 kat mortal seyrettiği görüldü. Enfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olguların 8,9 kat daha mortal olduğu saptandı.
- 4) Febril nötropeni ataklarının % 24,5'inde sekonder enfeksiyon geliştiği bulunmuştur. Bin nötropeni gününe düşen sekonder enfeksiyon atağı oranı % 14,6 iken, 1000 hasta gününe düşen sekonder enfeksiyon oranı % 4,8 saptanmıştır. Oluşan sekonder enfeksiyonlarda primer altta yatan hastalık en fazla AML olarak görülmüştür.
- 5) Sekonder enfeksiyon atakları gelişen hastaların % 94,5'inde klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon saptanmıştır. Sekonder enfeksiyonlar içerisinde odak olarak akciğer (% 34,7) ve kan dolaşım enfeksiyonları (% 27,8) ön planda idi. Sekonder atakta etken olarak gram-negatif bakteriler % 32,5, gram-pozitif bakteriler % 60 oranında saptandı. Sekonder enfeksiyonlarda gram pozitif bakteri olarak *E.faecium* üremeleri dikkati çekmiştir.
- 6) Sekonder atak sonrası enfeksiyona bağlı mortalite hızı % 27,8 olarak saptanmıştır. Sekonder ataklar sırasında gelişen mantar enfeksiyonlarının mortaliteyi 17 kat arttırdığı görülmüştür.

7. ÖZET

Bu çalışmada 01.01.2007- 31.12.2008 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde FEN atağı gelişimi açısından 795 hasta yatışı izlenmiştir. Bin nötropeni gününe düşen FEN atak oranı 74,3 ve 1000 hasta gününe düşen febril nötropeni oranı 24,4 olarak bulunmuştur. Hastalar primer atak ve sekonder infeksiyon olarak ayrı kategorilerde değerlendirilmiş ve 24 aylık izlem sonunda 188 hematolojik maligniteli hastada toplam 366 (% 46) febril nötropeni atağı gelişmiştir. FEN ataklarının % 67,7'sinde klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümente infeksiyon görülmüş, bunların % 14,7'lik kısmını kan dolaşım yolu infeksiyonları oluşturmuştur. Tüm patojen izolatların % 57,8'i gram-negatif bakteri, % 39,4'ü gram-pozitif bakteri olarak bulunmuştur.

Primer febril nötropeni ataklarının % 24,5'inde sekonder infeksiyon gelişmiştir. Bin nötropeni gününe düşen sekonder infeksiyon atağı oranı 14,6 ve 1000 hasta gününe düşen sekonder infeksiyon oranı 4,8 saptanmıştır. Sekonder infeksiyon atakları gelişen hastaların % 94,5'inde klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyon saptanmıştır. Sekonder atakların % 32,5'inde gram-negatif bakteriler, % 60'ında gram-pozitif bakteriler etken olarak bulunmuştur.

FEN atakları sonrası infeksiyona bağlı mortalite hızı % 9,8 olarak saptanmıştır. Nötropeni süresinin 10 günden uzun olması mortaliteyi 7 kat, MASCC skorunun < 21 olması da mortaliteyi 8 kat arttırmaktadır. Yeni tanı olguların remisyonda olup kemoterapi alanlara göre 9 kat mortal seyrettiği görülmüştür. İnfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış infeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olguların 8,9 kat daha mortal olduğu saptanmıştır. Sekonder atak sonrası infeksiyona bağlı mortalite hızı % 27,8 olarak bulunmuş, sekonder ataklar sırasında gelişen mantar infeksiyonlarının mortaliteyi 17 kat arttırdığı görülmüştür.

Sonuç olarak hastanemizde hematolojik olgularda primer FEN ataklarında gram-negatif organizmaların öne çıktığı ve GSBL sentez oranının yüksek olduğu, sekonder infeksiyonlarda ise gram-pozitif etkenlere bağlı infeksiyonlarda artış olduğu ve mantar infeksiyonlarının mortalite üzerinde etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Febril nötropeni, infeksiyon, sekonder infeksiyon.



8. ABSTRACT

Febrile Neutropenia Episodes and Secondary Infections at Patients with Hematological Malignancies.

A total of 795 hospitalizations at Hematology Unit of Akdeniz University Hospital between January 1, 2007 and December 31, 2008 were observed at this study for development of febrile neutropenia episodes. FEN episode rate per 1000 neutropenia days was found as 74.3 and febrile neutropenia rate per 1000 patient-days was 24.4. Patients were evaluated at different categories as primary episode or secondary infection and after a follow up of 24 months, 188 patients with hematological malignancies had a total of 366 (46%) febrile neutropenia episodes. Of these FEN episodes, 67,7% had clinically or microbiologically documented infection, where 14.7% of these were blood-stream infections. Of all pathogen isolates, 57.8% were Gram-negative and 39.4% were Gram-positive.

Secondary infections were observed at 24.5% of primary febrile neutropenia episodes. Secondary infection episode rate per 1000 neutropenia was 14.6 and secondary infection rate per 1000 patient-days was 4.8. Of all patients with secondary infection episodes, 94.5% had clinically or microbiologically documented infections. Of all agents at secondary episodes, 32.5% were Gram-negative and 60% were Gram-positive.

Infection-related mortality rate after FEN episodes were detected as 9.8%. Neutropenia duration longer than 10 days increased mortality by 7 folds, where having a MASCC score < 21 increased mortality by 8 folds. Compared to patients at remission receiving chemotherapies, newly diagnosed patients had 9-fold high mortality rates. Considering infection classification, cases of fever with unknown origin had 8.9 fold high mortality rates, compared to patients with microbiologically established focus of infection. Infection-related mortality rate after secondary episode was found as 27.8%, where it was observed that fungal infections during secondary episodes increased mortality by 17 folds.

Conclusively, it was observed for our hospital that Gram-negative organisms came forward at primary FEN episodes of hematological cases and synthesis rate of wide-spectrum beta lactamase was high, and for secondary infections there was an increase at Gram-positive agents and fungal infections had influence over mortality.

Key words: febrile neutropenia, infection, secondary infection.



9. KAYNAKLAR

1. Özsüt H, Karadeniz A, İmmünsüpresif Hasta Ne Demek ? Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2007; 46: 1-20.
2. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. N Eng J Med 1999; 341:893-900.
3. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2006; 20(2): 98-102.
4. Kebudi R. Ateşli nötropenide oral antibiyotik tedavisinde gelişmeler. ANKEM Derg 2004; 18(1): 61-6.
5. 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: 730-51.
6. Sharma A, Lokeshwar N, Febrile neutropenia in haematological malignancies. J Postgrad Med 2005; 51(1): 42-8.
7. Türk Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi klavuzu. Flora 2004; 9: 5-28.
8. Akan H. Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi. 6.Febril Nötropeni Sempozyumu 24-27 Şubat 2005, Ankara, s: 100-5.
9. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acut leukemia. Ann Intern Med 1966; 64: 328-40.
10. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: Evolution of current therapeutic approaches. Clin Infect Dis 1997; 24(2): 256-65.
11. Donowitz GR. Fever in the compromised host. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 129-48.
12. Demirkazık A. Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi. 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara, sayfa: 11-4.
13. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 107-111.
14. La Pine TR, Hill HR. Patients with Recurrent Infections or Leucocyte Abnormalities. In: Walter R.Wilson, Merle A.Sande. (eds) . CURRENT Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases 2001: 356-69.
15. Johnson MR, Brown EJ. Cell-Mediated Immunity in Host Defense against Infectious Disease. In: Mandell GL, Bennet SE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 112-46.

16. Babacan F. Enfeksiyon ve bağışık yanıt. Topçu AW, Söyletir G,Doğanay M.(editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 57-98.
17. Serody JS, Kelly M, Cohen MR. Infection in the Immunocompromised Host. In: Brillman JC, Quenzer RW, eds. Infectious Disease in Emergency Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998; 317-37.
18. Şenol E. Kök Hücre Nakiller ve Enfeksiyonlar. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2007; 46: 97-105.
19. Donnley JP, Pauw B. Infections in the Immunocompromised Host: General Principles. In: Mandell GL, Bennet SE, Bennet MD, Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, Pennsylvania; Elsevier Churcill-Livingstone; 2005: 3421-32.
20. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. J Antimicrob Chemother 1998; 41(Suppl D): 1-5.
21. British Society of Haematology. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological Malignancies Br J Haematol 2003; 123: 22–33.
22. Eltahawy AT. Febrile neutropenia: Etiology of infection, empirical treatment and prophylaxis. Saudi Med J 2003; 24 (4): 331-336.
23. Saven A, Piro LD. The newer pürine analogs: Significant therapeutic advance in the manegement of lymphoid malignancies. Cancer Suppl. 1993; 72: 3470-75.
24. Ravandi F, O'Brien S. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies. Blood Reviews 2005; 19: 253–73.
25. Saba R. Hematoloji ve Onkolojide Yeni Tedaviler ve İnfeksiyon Riskleri. ANKEM Derg 2007; 21(2): 109-11.
26. Klein NC, U Go CH, Cunha BA. Infections Associated with Steroid Use. Infectious Disease Clinics of North America. 2001; 15(2): 423-32.
27. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone- enhanced growth of Aspergillus spp: implications for pathogenesis. Microbiology 1994; 140 (9): 2475-9.
28. Guidelines for preventing opportunistic infections hematopoetic stem cell transplant recipients, Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 659-702.
29. Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. Am J Med 1986 28; 81(1A): 27-38.
30. Beşışık SK. Kemik İliği Transplantasyonu ve Enfeksiyon. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2004; 65-74.
31. 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: 730-51.

32. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaptan K, Ataergin S, Başustaoğlu AC. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 168-72.
33. Özsüt H. Febril Nötropenik Hastaya Laboratuvar Desteği. Febril Nötropeni Sempozyumu Antalya 1995: 16-8.
34. Şahin S. Febril Nötropenik Olgularımızda C-Reaktif Proteinin Enfeksiyon ve Mortalite Göstergesi Olarak İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul 2008.
35. Bodey GP, Rolston KVI. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother* 2001; 7: 1-9.
36. Kannangara S. Management of febrile neutropenia. *Common Oncol* 2006; 3: 585-91.
37. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The Rol of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature. *Infection* 2008; 30.
38. Bile J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 87-9.
39. Akan ÖA. Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyolojik Tanıda Laboratuvarı Beklentiler. 6. Febril Nötropeni Sempozyumu 2005: 18-20.
40. Chanock SJ, Pizzo MD. Fever in the neutropenic host. *Infectious Diseases Emergencies. Infectious Diseases Clinics of North America* 1996; 10: 777-96.
41. Taşova Y. Febril Nötropeni. Hastane Enfeksiyonları Eğitim Programı Bursa. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003: 36-53.
42. Özsüt H. Özel Konakta Enfeksiyonlar. Serter D, Ertem E, Gökenegin D (editörler). Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri 2000; 495-512.
43. Palabıyıkoglu İ. Nozokomiyal bakteremilerde laboratuvar tanısı. Kan kültürü alma endikasyonu ve teknikleri. Hastane Enfeksiyonları Eğitim Programı Bursa. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003: 20-7.
44. Çelebi S. Çocuklarda Febril Nötropeni Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 29 (2) 35-41.
45. Çağatay AA. İntravasküler Katater Enfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1027-38.
46. Bjerknes R, Brusearud Q, Solberg CO. Hematologic malignancy. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infections in Immunocompromised Hosts*. London: Mosby Harcourt Publishers 1999; 4:5. 1-5.19.

47. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower a respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(suppl.D): 51-5.
48. E' Azualay. Pulmonary infiltrates in patients with malignancies: why and how neutropenia influences clinical reasoning. *Eur Respir J* 2009; 33: 6-8.
49. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerberger P, et al. Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients and in Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplant Recipients: Use of High-Resolution Computed Tomography. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(3): 796-805.
50. Çolak D. Hızlı Viral Tanı Testleri. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara, sayfa: 58-60.
51. Saltaoğlu N. Nedeni Bilinmeyen Ateş. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 529-41.*
52. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *The Lancet Oncology* 2003; 4: 595-604.
53. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-3051.
54. Paesmans M. Risk factors assesment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 107-11.
55. Kern WV. Risk assesment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Current Opinion Infect Dis* 2001; 14: 415-22.
56. Demirkazık A. Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara, sayfa: 11-4.
57. Glauser M. Empiric Therapy of Bacterial Infections in Patients with Severe Neutropenia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1998; 31: 467-72.
58. Paul M, Givili AG, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The Epidemiology of Bacteremia with Febrile Neutropenia: Expirience from a Single Center, 1988-2004. *IMAJ* 2007; 9: 424-29.
59. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N ve ark. Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989; 22: 227-40.
60. Akova M, Hayran M, Ünal S, et al. Characteristic of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. *Abstract Book of 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 225. September 3-8, 1995. İstanbul, Turkey.*
61. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoğlu K, Hayran M, Ünal S, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the emprical

- treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13: 15-9.
62. Öztürk R. Febril Nötropenide “Yeni” Etkenler ve Antimikrobiklere Karşı Direnç. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara, sayfa: 15-25.
 63. Jackson MA, Swanson DS. Infectious Complications in the Neutropenic Patient. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2000; 11(2): 90-6.
 64. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 16: 93–5.
 65. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 29: 501–9.
 66. Akova M. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Olarak Gram-Negatif Bakterilerin Dönüşü. 4.Febril Nötropeni Simpozyumu, 22-25 Şubat 2001, Antalya, sayfa: 65-8.
 67. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik Hastalarda enfeksiyonlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 2008; 641-50.
 68. Akova M. Febril Nötropenik Hastalarda Sekonder Enfeksiyonlar. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, 24-27 Şubat 2005, Ankara, sayfa: 90-2.
 69. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer–International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 239–45.
 70. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with hametologic malignancies. Host: General Principles. In: Mandell GL, Bennet SE, Bennet MD, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Pennsylvania; Elsevier Churcill-Livingstone; 2005: 3432-41.
 71. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 176–89.
 72. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside containing combinations for emprical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2002; 2: 231-42.
 73. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monoteraphy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric theraphy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 402-9.
 74. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical

- monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 576-83.
75. 1st European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-1). Avrupa Febril Nötropeni Klavuzu. www.febrilnotropeni.net.
 76. Özkalemkaş F. Neden Kombinasyon Tedavisi. 4.Febril Nötropeni Sempozyumu, 22-25 Şubat 2001, Antalya, sayfa: 73-5.
 77. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T, Menichetti F. The need for aminoglycosides in combination with β -lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *E J C Supplements* 2007; 5: 13-22.
 78. Kurt H, Aygün H. Maligniteli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Tedavi. *Flora Dergisi* 2004; 9: Ek 4.
 79. Peacock JE Jr, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Siclaur JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann intern Med* 2002; 137: 77-86.
 80. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. *E J C Supplements* 2007; 5: 23-31.
 81. Talcott J. Outpatient Management of Febrile Neutropenia: Should We Change the Standard of Care? *The Oncologist* 1997; 2: 365-73.
 82. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999; 341: 305-11.
 83. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomized controlled single centre study. *British Journal of Cancer*; 2003; 89: 43-9.
 84. Engelhart S, Glasmacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance For Nosocomial Infections and Fever of Unknown Origin among Adult Hematology-Oncology Patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2002; 23 (5): 244-8.
 85. Saba R, Kurtoğlu E, Günseren F, Karadoğan İ, İnan D, Ündar L ve ark. Akut lösemili hastalarda febril nötropeni atakları: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Deneyimi. *Turkish Journal of Infection* 2000; 14(4): 469-73.
 86. Başaran NÇ. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Servislerinde İzlenen Kanser Hastalarında Görülen Enfeksiyonların, Etkin Mikroorganizmaların Dağılımı ve Enfeksiyon Gelişimi, Bakteremi ve Enfeksiyon Nedenli Mortalite İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, 2005.

87. Gençer S, Özer S, Salepçi T ve ark. Febril Nötropenik Olgularımızın İnfeksiyonlar ve Mortalite Yönünden Değerlendirilmesi. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu. 24-27 Şubat 2005, Ankara, sayfa: 151.
88. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care in Lebanon: a view of the past decade. *International Journal of Infectious Diseases* 2007; 11: 450-53.
89. Penack O, Rempf P, Eisenblätter M, Stroux A, Wagner J, Thiel E, Blau IW. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. *Ann Oncol* 2007; 18(11): 1870-4.
90. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36 (9): 1103-10.
91. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005; 37: 455-64.
92. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International J of Antimicrobial Agents* 2007; 30: 51-9.
93. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, Özsüt H, Eraksoy H, Atamer T ve ark. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropeni Etkenleri. *Klinik Dergisi* 2001; 14(1): 7-9.
94. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2007; 29(5): 376-80.
95. Erbey F, Bayram İ, Alabaz D, Çelik ÜS, Leblebisatan G, Yaman A, ve ark. Malignensili Hastalarda Febril Nötropeni Sonuçları. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, 24-27 Şubat 2005, Ankara, sayfa: 168.
96. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 55: 436-44.
97. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-49.
98. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, Karaman S, Canbolat A, Özkan A ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 4-9.

99. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Netropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 7-10.
100. Akova M. Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. (editörler). *Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004: 85-94.
101. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(8): 1162-71.
102. Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol. Infect.* 2009; Page 1 of 8. Cambridge University Press 2009.
103. Erol Ç, Dizbay M, Tunçcan ÖG, Şenol E. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Gram-Negatif İzolatlardaki Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ve Metallo-Beta-Laktamaz Sıklığı. 8. Febril Nötropeni Sempozyumu, 21-24 Şubat 2008, Ankara, sayfa: 145.
104. Avcı M, Arı A, Özgenç O, Bilgir O, Sop G, Coşkun A ve ark. Febril Nötropenik Atakların Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu ile Değerlendirilmesi 6. Febril Nötropeni Sempozyumu, 24-27 Şubat 2005, Ankara, sayfa: 134.
105. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16: 485–91.
106. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 575–9.
107. Demirel A, Tabak F, Ar C, Mete B, Özaras R, Öngören Ş ve ark. Febril Nötropenik Hastalarda Gelişen Sekonder Enfeksiyonlarda Etyoloji ve Etken Dağılımı: 7 Yıllık Deneyim. 8. Febril Nötropeni Sempozyumu. Ankara 21-24 Şubat 2008, Ankara, sayfa: 150.
108. Feld R, Goodman PJ, Higgins B, et al. Prognostic factors for the development of superinfections in febrile neutropenic cancer patients [abstract 1695]. In: Program and abstracts of the 32th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Anaheim). Washington, DC: American Society for Microbiology 1992: 393.
109. Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(8): 593-600.

110. Khan MA, Siddiqui BK, Shamim A, Yosuf MA, Ahmed U, Zakiullah N, et al. Emerging bacterial resistance patterns in febrile neutropenic patients: experience at a tertiary care hospital in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2004; 54(7): 357-60.
111. Rossini F, Terruzzi E, Verga L, Larocca A, Marinoni S, Miccolis I, et al. A randomized clinical trial of ceftriaxone and amikacin versus piperacillin tazobactam and amikacin in febrile patients with hematological neoplasia and severe neutropenia. *Support Care Cancer* 2005; 13(6): 387-92.
112. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol* 2009; 15.



10. EKLER

EK - 1

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
HASTANE İNFEKSİYONLARI İZLEME PROGRAMI
HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTA İZLEME FORMU

Hasta adı soyadı :..... Tarih :.../.../.....
Cinsiyeti :..... Tanı tarihi:.....
Yaşı :..... Tanı :.....
Yatış tarihi :.....
Dosya no :..... ☐ Yeni tanı ☐ Remisyon
☐ Refrakter/relaps ☐ stabil
Kemoterapi protokolü:.....

☐ DM ☐ KOAH ☐ KHN ☐ Mukozit Evre ☐ GVHH Evre
☐ Nötropeni $\diamond$ Blast $\diamond$ $>1000/mm^3$ $\diamond$ $500-1000/mm^3$ $\diamond$ $100-500/mm^3$ $\diamond$ $<100/mm^3$

Nötropenik Ateş Risk Sınıflaması

- | | |
|---|-------|
| ☐ Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı | |
| Aseptomatik | 5 |
| Hafif semptom | 5 |
| Orta derecede semptom | 3 |
| Ağır derecede semptom veya ölümcül 0 | |
| ☐ Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) | 5 |
| ☐ KOAH olmaması | 4 |
| ☐ Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması | 4 |
| ☐ İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması | 3 |
| ☐ Ateş başlangıcında hastane dışında olma | 3 |
| ☐ Yaş < 60 | 2 |
| Toplam | _____ |

	Takılış/başlangıç Tarihi	Değiştirilme/sonlanma
☐ İdrar sondası	/...../.....	/...../.....
☐ Branül	/...../.....	/...../.....
☐ Santral kateter	/...../.....	/...../.....
☐ Kemopeterapi	/...../.....	/...../.....
☐ Nötropeni	/...../.....	/...../.....
☐		

Profilaksi: ☐ Hayır ☐ Evet
Kullanılan antibiyotikler:.....
.....
.....
.....

İNFeksiyonLAR

Nötropenik Ateş

Tarih:.....

☐ NBA

☐ KOTİ Odak.....

☐ MOTİ Odak.....

Etken

Antifungal kullanımı: ☐ Hayır ☐ Evet

☐ Flukonazol ☐ Vorikonazol ☐ Amp Deo ☐ ABLC ☐ Lipozomal ☐ Caspofungin

Mantar İnfeksiyonu sınıflaması

☐ Kanıtlanmış infeksiyon

☐ Yüksek olasılıklı infeksiyon

Konakçı bölümünden en az bir kriter

VE

bir mikrobiyolojik kriter

VE

İnfeksiyonla uyumlu bulgular saptanan bir vücut bölgesinden bir majör (**veya** iki minör) klinik kriter

☐ Olasılıklı infeksiyon

Konakçı bölümünden en az bir kriter

VE

bir mikrobiyolojik kriter

veya

İnfeksiyonla uyumlu bulgular saptanan bir vücut bölgesinden bir majör (veya iki minör) klinik kriter

Uygulanan başlangıç tedavisine yanıt

1. Başarılı
2. Modifikasyonla başarı
3. Başarısız
4. Değerlendirilemedi

Modifikasyon ile başarı nedeni

1. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış viral infeksiyon
2. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış fungal infeksiyon
3. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış paraziter infeksiyon
4. Ampirik antifungal tedavi
5. Ampirik antiviral tedavi
6. Diğer

Başarısız ise nedeni

1. İnfeksiyon nedeni ile ölüm
2. Baktereminin devam etmesi
3. İnfeksiyona bağlı MODS, şok, ARDS vb ortaya çıkması
4. Tedavi sırasında daha önce saptanmayan bakteremi
5. Tedavi kesildikten sonraki 7 gün içerisinde ilk infeksiyonun yeniden ortaya çıkması
6. İlaç yan etkisi
7. Antifungal veya anti viral ilaç harici ilaç ile modifikasyon veya ekleme

Tedavi altında veya tedavi bitimini izleyen 7 günde yeni bir infeksiyon oldu mu ?

☐ Evet ☐ Hayır

Yanıtınız evet ise

Yeni infeksiyonun başlama günü/...../200..., yeni forma geçiniz

BAŞLANGIÇ REJİMİ		
TARİH -İLAÇ-DOZ	NEDENİ	Kesilme tarihi
MODİFİKASYONLAR(Başlangıç rejiminde sonradan yapılan değişiklikler)		
EKLENEN İLAÇ-DOZ-TARİH	Nedeni	Kesilme tarihi
KÜLTÜRLER		
TARİH	KÜLTÜR YERİ/etken	Duyarlılık
		S:
		R:
		S:
		R:
		S:
		R:
		S:
		R:

EK - 2

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hematolojik Maligniteli Hasta İzlem Formu

Adı-soyadı	Dosya no	Yatış tarihi	Çıkış tarihi	Tanısı	FN	Nötropenik gün sayısı