

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK ONKOLOJİ BİLİM DALI

107579

KANSERLİ ÇOCUKLARDA ATEŞLİ NÖTROPENİK ATAKLARDA
İZLEM ve TEDAVİ

Pediyatrik Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Funda Çorapçioğlu

107579

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu

İzmir-Temmuz 2001

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İçindekiler	I-II
Tablolar Dizini	III
Şekiller Dizini	IV
Ekler Dizini	V
Kısaltmalar	VI
Özet	1
Summary.....	2
1. Giriş ve Amaç.....	3
1.1. Giriş	3
1.2. Amaç	3
2. Genel Bilgiler	4-41
2.1. Kanserli Çocuklarda İnfeksiyonların Genel Özellikleri.....	4
2.1.1. Kanserli Çocuklarda İnfeksiyona Zemin Hazırlayan Faktörler.....	4
2.1.2. Nötropenik Hastada Ateş.....	9
2.1.3. Nötropenik Hastada İnfeksiyon.....	9
2.2. Kanserli Çocuklarda İnfeksiyon Etkenleri.....	10
2.2.1. Bakteriyel Etkenler.....	10
2.2.2. Fungal Etkenler.....	11
2.2.3. Viral Etkenler.....	12
2.2.4. Paraziter Etkenler.....	12
2.3. Nötropenik Hastalarda İnfeksiyon Odakları.....	12
2.3.1. Bakteriyemiler.....	13
2.3.2. Nötropenik Hastalarda Kateter İlişkili İnfeksiyonlar.....	14
2.3.3. Kulak, Burun ve Sinüs İnfeksiyonları.....	15
2.3.4. Alt Solunum Sistemi İnfeksiyonları.....	16
2.3.5. Gastrointestinal Sistem İnfeksiyonları.....	18
2.3.6. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları	21
2.3.7. Genitoüriner Sistem İnfeksiyonları.....	21
2.3.8. Kardiyovasküler Sistem İnfeksiyonları.....	22
2.3.9. Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları.....	22
2.4. Ateşli Nötropenik Hastaya Tanısal Yaklaşım.....	22
2.4.1. Fizik Muayene.....	22
2.4.2. Tanısal İncelemeler.....	23
2.5. Febril Nötropenide Tedavi Prensipleri.....	26
2.5.1. Ampirik Anti-mikrobiyal Tedavi.....	26
2.5.2. Febril Nötropenide Risk Grupları.....	26

	II
2.5.3. Ampirik Anti-bakteriyel Tedavi.....	27
2.5.4. Antibiyotik Tedavi Süresinin Belirlenmesi.....	33
2.5.5. Ampirik Anti-fungal Tedavi.....	33
2.5.6. Anti-viral Tedavi.....	35
2.6. Ampirik Tedavinin Yönlendirilmesi ve Modifikasyonu.....	35
2.6.1. Yetmiş İkinci Saatte Ateşi Düşen Hastalarda Tedavi.....	35
2.6.2. Yetmiş İkinci Saatte Ateşi Devam Eden Hastalarda Tedavi.....	36
2.7. Febril Nötropeniye Destek Tedaviler.....	38
2.7.1. Büyüme Faktörleri.....	38
2.7.2. Granülosit Transfüzyonu.....	39
2.8. Ateşsiz Nötropenik Hastalarda Koruyucu Önlemler.....	39
2.9. Febril Nötropeni ve Farmako-ekonomi.....	39
3. Hastalar ve Yöntem.....	42-47
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	42
3.2. Nötropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi.....	42
3.2.1. Nötropenik Ateş Ataklarının Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	42
3.2.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Fizik İnceleme Bulgularının Değerlendirilmesi.....	43
3.2.3. Nötropenik Ateş Ataklarında Laboratuvar Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	43
3.2.4. Nötropenik Ateş Ataklarında Enfeksiyonun Dökümantasyon Şeklinin Belirlenmesi.....	43
3.2.5. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Değerlendirmesi.....	44
3.2.6. Tedaviye Bağlı Yan Etkilerin Değerlendirilmesi.....	46
3.2.7. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyetinin Değerlendirilmesi.....	46
3.3. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Değerlendirme.....	47
4. Bulgular.....	48-63
4.1. Nötropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi.....	48
4.1.1. Nötropenik Ateş Ataklarının Genel Özellikleri.....	48
4.1.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Enfeksiyon Odaklarının Değerlendirilmesi.....	51
4.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Değerlendirmesi.....	54
4.2.1. Başlangıç Ampirik Anti-mikrobiyal Tedavinin Değerlendirilmesi.....	54
4.2.2. Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	56
4.3. Tedaviye Bağlı Yan Etkilerin Değerlendirilmesi.....	62
4.4. Destek Tedaviler.....	62
4.5. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyeti.....	63
5. Tartışma.....	64-70
6. Sonuçlar.....	71
7. Kaynakça.....	72-77
8. Ekler.....	78-92

TABLOLAR DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
1	Kanserli çocuklarda infeksiyona zemin hazırlayan faktörler.....	5
2	Kanserli hastalarda görülen immün bozukluklarla infeksiyon etkenleri arasındaki ilişki	8
3	Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen infeksiyon odakları.....	13
4	Febril nötropenik hastalarda başlangıçta uygulanacak ampirik tedavi şemaları ve endikasyon grupları.....	28
5	Ateşli nötropenik hastada ampirik amfoterisin-B ekleme endikasyonları.....	35
6	Kanserli hastalarda infeksiyonların önlenmesinde alınacak bazı önlemler.....	40
7	Nötropenik ateş atağı nedeniyle izlenen hastalara ait özellikler.....	48
8	Nötropenik ateş ataklarına ait bazı özellikler.....	49
9	Nötropenik ateş ataklarında beyaz küre ve absolü nötrofil sayıları.....	50
10	Absolü nötrofil sayılarına göre klinik infeksiyon odaklarının dağılımı.....	52
11	Absolü nötrofil sayısına göre infeksiyonun dökümantasyonu.....	52
12	İnfeksiyon odaklarının altta yatan hastalık ve dökümantasyona göre dağılımları.....	53
13	Doksan altı nötropenik ateş atağında mikrobiyolojik olarak dökümante edilen etkenler.	54
14	Nötropenik ateş ataklarında uygulanan tedavi şemaları.....	55
15	Klinik infeksiyon odakları ile ampirik tedavi şemalarının ilişkisi.....	55
16	Nötropenik ateş ataklarında uygulanan modifikasyonlara ait özellikler.....	57
17	Ampirik tedavi şemalarına göre modifikasyon oranları.....	58
18	Çalışma grubundaki hastaların bazı özelliklerine göre tedavi modifikasyon oranları.....	58
19	Yıllara göre hematopoetik büyüme faktörü kullanım oranları.....	60
20	Tedavi yanıt kriterlerinin bazı faktörlere göre değerlendirilmesi.....	60
21	Tedaviye bağlı yan etkiler.....	62
22	Tedavi maliyet parametreleri üzerine çeşitli faktörlerin etkisi.....	63
23	Bölümümüzde görülen infeksiyon etkenlerinin diğer merkezlerle karşılaştırılması.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Kanser hastalarında immün sistem disfonksiyonu.....	5
2	Pulmoner infiltrasyonu olan nötropenik hastaya yaklaşım.....	17
3	Nötropenik ateş ataklarının yıllara ve tümör tiplerine göre dağılımı.....	50
4	Ateş kontrol süresi ve nötropeni süresi arasındaki ilişki.....	61



EKLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
Ek-1a	Veri Toplama Formu.....	78
Ek-1b	Hastalara Ait Tanıtıcı Özellikler ve Kodlamalar.....	81
Ek-2	Hastalara ve Nötropenik Ateş Ataklarına Ait Tanıtıcı Özellikler.....	86
Ek-3	Kemoterapi protokolleri.....	87



KISALTMALAR

EORTC	: "European Organization for Research and Treatment of Cancer"
EORTC-IATCG	: "The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC"
IDSA	: "Infection Disease Society of America"
IHS	: "Immunocompromised Host Society"
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ANS	: Absolü nötrofil sayısı
AMS	: Absolü monosit sayısı
AFS	: Absolü fagosit sayısı
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	: Metisine dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>
FUO	: "Fever unknown origin" - Odağı bilinmeyen ateş
BAL	: Bronkalveolar lavaj
CRP	: C-reaktif protein
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
USD	: Amerikan doları
BSB	: Bağıışıklık sistemi baskılanmış (immün süprese)

ÖZET

KANSERLİ ÇOCUKLARDA ATEŞLİ NÖTROPENİK ATAKLARDA İZLEM ve TEDAVİ

Dr. Funda Çorapçıoğlu

AMAÇ: Kanserli çocuklarda nötropenik ateş ataklarında temel tedavide ilkeleri belirlenmekle birlikte infeksiyon etkenlerinde zamanla ve merkez bağlı ortaya çıkan değişiklikler nedeniyle her merkez belirli periyodlarla kendi verilerini gözden geçirmelidir. Bu çalışmanın amacı son beş yılda merkezimizde izlenen nötropenik ateş ataklarını; infeksiyon etkenleri, tedavi şemalarının başarısı ve maliyetleri yönünden değerlendirerek gelecek yıllar için yerleşik bir tedavi protokolü oluşturulmasına katkıda bulunmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM: 1 Ocak 1996-31 Mayıs 2001 tarihleri arasındaki sürede tanımlanan 96 nötropenik ateş atağı incelendi. Tüm ataklar; infeksiyon odakları ve etkenler, başlangıç ampirik tedavi şemaları, tedavi modifikasyonları, destek tedaviler, tedavi toksisitesi ve maliyeti yönünden değerlendirilerek, tedavi başarısı ve maliyeti üzerine etkili faktörlerin analizi yapıldı.

BULGULAR: Belirtilen periyotta lenfoproliferatif ve solid tümörlü grupta izlenen eşit sayıdaki atakların %87'sinde absolü nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında saptandı. Solid tümörlü hastalarda atak sıklığının giderek arttığı ve beklenen nötropeni süresinin uzun olduğu belirlendi. Atakların %34'ünde infeksiyon odağı bulunmazken, en sık rastlanan infeksiyon odakları oral mukoza ve gastrointestinal sistemdi. Atakların %15'inde etken mikrobiyolojik olarak tanımlandı ve %56 oranında etken Gram (-) bakterilerdi. Bakteriyemi tanımlanan beş ataktan üçünde etken Gram (+), ikisinde Gram (-) idi. En sık uygulanan ampirik tedavi ikili kombine antibiyotik şeması (%70) olup bu grupta 44 atakta seftazidim ve amikasin, 18 atakta karbapenem ve amikasin kombinasyonlarının kullanıldığı, atakların %6'sında monoterapi, %4'ünde glikopeptid, %18'inde anti-fungal ve %2'sinde anti-viral ilaç ilaveli şemaların başlandığı belirlendi. Ampirik tedavi başarısı %51 olup bu yanıt solid tümörlü grupta yüksekti. İlk 72 saatte hastaların %59'unda, ilk 5 günde %80'inde ateşin kontrol edildiği saptandı. İzlem döneminde hiçbir hasta kaybedilmedi. Lenfoproliferatif tümörlü ve nötropeni süresi uzun hastalarda ateşin kontrol süresinin uzun olduğu, hematopoetik büyüme faktörü uygulanan tedavinin tedavi yanıtına ek katkısı olmadığı saptandı. Hasta başına düşen toplam ortalama tedavi maliyeti 1506 USD bulundu. Lenfoproliferatif tümörlü, bakteriyemi saptanan, karbapenem ve amikasin ile anti-viral ajanların, büyüme faktörlerinin uygulandığı ataklarda tedavi maliyeti yüksek bulundu.

YORUM: Merkezimizde izlenen kanserli çocuklarda gözlenen nötropenik ateş ataklarında ampirik tedavi başarı oranı %51 ve hasta kaybedilmemesi nedeniyle genel tedavi başarı oranı %100 olup seftazidim ve amikasin kombinasyonu etkinliği ve düşük maliyeti nedeniyle bugün için uygun bir kombinasyondur.

Anahtar kelimeler: Nötropenik ateş, çocukluk çağı kanserleri, nötropeni

SUMMARY

MANAGEMENT AND TREATMENT OF FEBRILE NEUTROPENIC EPISODES IN CHILDREN WITH CANCER

Funda Çorapçıoğlu, MD

OBJECTIVES: Although main therapy principles of febrile neutropenic episodes in childhood cancers are determined, each institution has to overview its own data, periodically in aspects of changes upon infectious influences and institution depended factors. The objective of this study is to evaluate our data on febrile neutropenic episodes, infectious agents, success of treatment algorithms and treatment costs to form a more accurate treatment protocol for forthcoming years.

PATIENTS AND METHODS: 96 febrile neutropenic episodes, diagnosed between January, 1st, 1996 and May, 31st, 2001, have been overwiewed. Factors affecting treatment success and cost have been analysed by evaluating infection focuses, infectious agents, first step empirical treatment algorithms, modifications on treatment, supportive therapies, success and cost of treatment modalities used for all 96 febrile neutropenic episode cases.

RESULTS: Within mentioned period, equal number of episodes were observed in both lymphoproliferative and solid tumor groups. In 87% of those cases, absolute neutrophil counts were below 500/mm³. In solid tumor group, episodes were more frequent and estimated neutropenic period was longer. In 34% of episodes, no infection focus was detected whereas most focuses were on mucosal surfaces and gastrointestinal system. Infectious agents were microbiologically identified in 15% of the cases and Gram negatives, which were responsible for 56% of the identified causes. Five cases had bacteremia, and three of them were Gram positives. Empirical therapy mostly were used, double combined therapy (70%), including, ceftazidime and amikacin in 44 episodes, carbapenem and amikacin in 18 episodes. In 6% of episodes, monotherapy was used. In 4%, glycopeptide, in 18% antifungal and in 2% antiviral drug was added to empirical treatment. Empirical treatment success was 51% and higher in the solid tumor group. Fever was controlled in 59% of the patients in first 72 hours, 80% of them in five days and none of the patients of died in the study group. In lymphoproliferative tumor and longer neutropenic period group, control of fever took more time. Applying haematopoietic growth factor added no benefit. Mean treatment cost for each patient was 1506 USD. Treatment costs were much more in patients, who had lymphoproliferative tumor, accompanied bacteremia, for which carbapenem and amikacin used and antiviral drugs added, growth factors used in therapy and modification on treatment was made.

CONCLUSION: Empirical treatment success was 51% in our study group and overall treatment success was 100% because no death occurred. The most appropriate treatment modality included ceftazidime and amikacin combination which has more effect and low cost.

Key words: Neutropenic fever, childhood cancers, neutropenia.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1 Giriş

Çocukluk çağı kanserlerinde 1970'lerden itibaren etkin tedavi şemalarıyla sağlanan kür oranlarındaki başarı, tedaviye bağlı yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Primer hastalık ve uygulanan anti-kanser tedavilerin, özellikle kemoterapinin neden olduğu miyelosupresyon zemininde gelişen nötropenik infeksiyonlar günümüzde de kanserli çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Nötropenik infeksiyonlarda ana tedavi ilkeleri belirlenmekle birlikte, infeksiyon etkenlerinin zamana ve merkeze bağlı değişimleri, ampirik antibiyotik rejimlerinin neden olduğu rezistan suşların ortaya çıkması, hastanede uzun süreli yatış periyodunda gözlenen komorbidite ve yüksek maliyeti azaltmayı amaçlayan çalışmaların son yıllarda gündeme gelmesiyle belirlenen risk grupları, düşük riskli hastalarda kısa süreli ve ayaktan tedavi alternatiflerinin tartışılması bu konuda yeni hedef ve yaklaşımları zorunlu hale getirmiştir (1). Nötropenik infeksiyonlar mevcut yenilik ve değişikliklerle "Sürekli Değişen Febril Nötropeni Sendromu" başlığı altında irdelenmektedir (3). Bu bakış açısı, her onkoloji merkezinin kendi verilerini belirli periyodlarla değerlendirmeyi ve tedavi şemalarını gözden geçirmeyi zorunlu kılmaktadır.

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı; Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda izlem ve tedavisi sürdürülen kanserli çocuklarda febril nötropeni sorununu tüm yönleriyle incelemek ve elde edilen sonuçlar ışığında tedavi etkinliği ve başarısı yüksek, endikasyon ve zamanlaması doğru, düşük maliyetli güncel tedavi rejimleri oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kanserli hastalarda infeksiyonlar; gerek primer hastalığa ve gerekse uygulanan anti-kanser tedaviye bağlı immünosupresyon nedeniyle sağlıklı bireylere oranlara çok daha ciddi seyretmektedir. Çocuklarda kombine onkolojik tedavilerin uygulanmaya başlanmasından sonra infeksiyon ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almıştır. Son yıllarda yeni antibiyotik ve destek tedavilerdeki büyük gelişmeler karşın özellikle lenfoproliferatif malignansilerde en önemli morbidite ve mortalite nedeni infeksiyonlardır (1-3). Bu nedenle kanserli nötropenik hastalarda infeksiyon medikal bir acil durum olarak kabul edilmektedir. Infeksiyonun neden olduğu yüksek mortalite yanında her infeksiyon atağı anti-kanser tedavide aksamaya neden olarak genel yaşam oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir (3).

2.1. Kanserli Çocuklarda İnfeksiyonların Genel Özellikleri

2.1.1. Kanserli Çocuklarda İnfeksiyona Zemin Hazırlayan Faktörler

Kanserli hastalarda primer hastalık ve tedaviye bağlı ortaya çıkan infeksiyona yatkınlık durumunun temelinde immünosupresyon yatmaktadır. Bununla birlikte uygulanan tanısal ve terapötik girişimlerle anatomik bariyerlerin hasarlanması, tümöre bağlı obstrüktif olaylar ve santral sinir sistemi patolojileri, infeksiyondan korunma amaçlı geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımları da infeksiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır [Tablo 1] [Şekil 1] (2,4-6).

2.1.1.1. Kanserli Hastalarda İmmün Sistem Patolojileri

Hücrel ve Humoral İmmünite Bozukluğu

Kanserli hastalarda altta yatan hastalığa ya da antikanser tedaviye ikincil gelişen hücrel ve humoral immünite bozuklukları görülebilir. İmmün yanıtın efektör hücreleri; PMNL, T ve B lenfositler, doğal öldürücü ("natural killer") lenfositler, monositler ve sabit doku makrofajlarıdır. Hodgkin hastalığı ya da non-Hodgkin lenfomada görülen hücrel immünite bozukluğunun viral ve fungal infeksiyon riskini artırması gibi bazı malign tümörlerde immün sistemdeki bozukluklar hastayı belirli enfeksiyöz etkenlere duyarlı kılmaktadır (2). Kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelomali hastalarda humoral immünitede önemli değişiklikler oluşmaktadır. Kortikosteroidler, kemoterapi

Tablo 1

Kanserli çocuklarda enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler (5)

- A. Primer hastalığa bağlı nedenler**
1. Lösemilerde hastalığa bağlı granülositopeni
 2. Primer hastalığa bağlı immün yetmezlikler (Hodgkin hastalığında hücresel immün yetmezlik, Langerhans hücreli histiyositoz'da immün sistemde genel disregülasyon, immün yetmezlikli hastalarda ortaya çıkan tümörler v.b.)
 3. Tümörlerin neden olduğu obstrüksiyonlar (üriner, gastrointestinal ve solunum sistemlerinde tümörlerin yarattığı tıkanıklı sonucu gelişen enfeksiyonlar)
 4. Mukoza ve deri bütünlüğünü bozan tümörler (deri ve mukozada geniş defekt ve ülserasyon oluşturan tümörler)
- B. Tedaviye bağlı nedenler**
1. Cerrahi tedavi
 - a. Post-operatif enfeksiyonlar (menenjit, pnömoni, üriner enfeksiyon, sepsis v.b.)
 - b. Cerrahinin geç komplikasyonları (üriner diversiyonun enfeksiyöz komplikasyonları, postsplenektomik enfeksiyonlar v.b.)
 2. Radyasyon tedavisi
 - a. Miyelosüpresyon (geniş alan ışınlamaları)
 - b. Doğal bariyerde hasarlanmalar (deri ve mukozal ülserasyonları)
 - c. Obstrüksiyona bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar
 3. Kemoterapi
 - a. Granülositopeni
 - b. İmmünoşüpresyon (hücresel ve humoral)
 - c. Lökosit fonksiyon bozuklukları
 - d. Doğal bariyerlerde hasarlanmalar
 - Mukozit ve deri ülserasyonları (dermatolojik ve gastrointestinal sistem toksisitesi)
 - Kateterler ve yabancı cisim enfeksiyonları
 - e. Kemik iliği transplantasyonunun enfeksiyöz komplikasyonları

Bariyer hasarı

- Deri ve mukozal bütünlüğün bozulması
- Endojen florada değişiklikler
- Vasküler kateterler

CERRAHİ**Molekül tanıma paterninde bozukluk**

- Kompleman
- Akut faz reaktanları
- Sitokin ve interferon üretiminde bozukluklar

RADYOTERAPİ**KANSER TEDAVİSİ****STEROİDLER****Hücresel aracı
immün disfonksiyon**

- Lenfositopeni
- T-hücre disfonksiyonu

Antikor oluşumunda defektler

- B-hücre sayısında azalma
- İmmüoglobülin oluşumunda eksiklik

Doğal öldürücü hücreler

- Eksiklik
- Disfonksiyon

SİTOTOKSİK AJANLAR**Fagositik hücreler**

- Nötrofil ve monositlerde azalma
- Kemotaksiste bozukluk
- Yetersiz fagositik aktivite

Şekil 1. Kanser hastalarında immün sistem disfonksiyonu (6)

ve/veya radyoterapi uygulaması da hücrel immünite bozukluklarına yol açabilmektedir. Hücrel immünite bozukluğu olan hastalarda fungal, viral ve *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* türleri gibi hücre içinde çoğalma özelliği gösteren bakterilerle infeksiyon riski artmaktadır. PMNL nitel ve nicel bozuklukları bakteriyel ve özellikle kandida ve aspergillus gibi fungal etkenlere duyarlılığı arttırmaktadır. Sitomegalovirüs infeksiyonu gibi viral infeksiyonlar immün baskılanmayı daha da arttırarak bakteriyel ve fungal süperinfeksiyonlara zemin hazırlayabilmektedir. Splenektomi infeksiyona yatkınlık oluşturan ayrı bir risk faktörüdür. Humoral immünite bozukluklarında özellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* gibi kapsüllü bakterilerle oluşan infeksiyonlara yatkınlık artar (1-6).

Nötropeni*

Kanserli hastalarda nötropeni, lösemilerdeki gibi hastalığa bağlı ya da sıklıkla kemoterapi ve radyoterapiye ikincil olarak gelişmektedir (1). İlk defa 1966 yılında Bodey ve arkadaşları (7) nötropeni derinliği ve altta yatan maliyn hastalığın durumuyla infeksiyon görülme riski arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Nötropeni derinliği ve süresi infeksiyon gelişme riski ve prognozu etkileyen en önemli parametreler olarak bildirilmektedir (2).

Nötropeni tanımı için IHS kriterleri kullanılmaktadır (8-10). Antikanser tedavi ya da altta yatan maliyn hastalığa bağlı olarak $ANS [(\%PMNL + \% band) / 100]$ 'nın $1000/mm^3$ 'ün altında olması "infeksiyona yatkınlık yaratan nötropeni" olarak tanımlanmaktadır. Anti-kanser tedavi uygulanmakta olan hastalarda kemoterapi uygulandıktan sonra ANS'nin infeksiyon riskini arttıran düzeylere inmesine kadar geçen süre "potansiyel nötropeni dönemi" olarak tanımlanır. Ateş nedeniyle başvuran kanserli bir hasta başvuru anında potansiyel nötropeni döneminde bulunuyorsa, nötropenik olmamasına karşın nötropenik ateş ilkelerine göre izlenmektedir (1,3,9). Beklenen nötropeni süresi; uygulanan kemoterapötik ilaçlara bağlı değişmek üzere son kemoterapi siklusunun ilk gününden itibaren ANS'nin en düşük düzeylerde saptanması beklenen gündür (2,9-12). Bu süre indüksiyon kemoterapileri gibi yoğun tedavi alan hastalarda bir sonraki kürün başlangıcına kadar devam etmektedir (2).

Dolaşan nötrofil sayısının yanı sıra nötrofillerin düşüş hızı ve nötropeni süresi de infeksiyon riskinin önemli belirleyicilerindendir. Nötrofil sayısında hızlı düşüş ve 10 günden uzun süre ANS'nin $500/mm^3$ 'ün altında seyretmesi infeksiyon riskini arttırmaktadır (9,11).

Lösemilerde nötropenik ateş gelişme riski, yaygın kemik iliği tutulumu olması ve yoğun kemoterapi protokollerinin uygulanması nedeniyle, solid tümör grubuna göre daha yüksek, prognoz daha kötüdür. Lösemili ateşli nötropenik hastalarda prognoz aynı zamanda altta yatan hastalığın remisyon durumuyla ilişki göstermektedir. Hastalığın durumu, tedavi protokolünün fazını ve

*Klinik tıpta nötropeni; ANS'nin $1500/mm^3$ 'ün altında bulunması olarak tanımlanmaktadır. Ancak ANS $1000/mm^3$ 'ün üzerinde kaldığı sürece infeksiyonlara eğilim artmaz (7). Bu nedenle bu çalışma boyunca nötropeni tanımı ile infeksiyona eğilim yaran $1000/mm^3$ 'ün altındaki ANS ifade edilmiştir.

yoğunluğunu belirlemekte olup remisyonda ve daha az yoğun kemoterapi alan hastalarda prognoz, relaps ve dirençli hastalıkta ve yoğun kemoterapi uygulanan gruba oranla daha iyidir (1,12). Tablo 2'de kanserli hastalarda görülen immün defektlerle infeksiyon etkenleri arasındaki ilişki verilmiştir (1).

2.1.1.2. Anatomik Engellerin Zedelenmesi

Deri ve mukoza dış kaynaklı etkenler için ilk savunma hattını oluştururlar. Deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması infeksiyona duyarlılığı artırabilir. Bütünlük; lokal tümör invazyonu, cerrahi girişim, kemoterapi ya da radyoterapi, intravenöz girişimler gibi invaziv olaylar ile bozulabilir ve bu bölgeler kolonizasyon için odak oluşturabilirler. Infeksiyon gelişimi sırasında ilk olay etkenin epitel hücrelerine tutunmasıdır. Bu olay etkenin yüzeyindeki adezyon molekülleri ile epitel hücrelerindeki reseptörlerin etkileşimiyle oluşur. BSB hastalarda ortaya çıkan kolonizasyon değişiklikleri epitel hücrelerinde oluşan reseptör değişiklikleriyle açıklanmaktadır (2).

2.1.1.3. Obstrüktif Olaylar

Safra yolları, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, solunum sistemi pasajlarının primer ya da metastatik tümör kitleleri tarafından obstrüksiyonları bakteri ve fungusların kolonizasyonunu kolaylaştıran faktörlerdir. Sitotoksik ilaçlar, barsak epitelinin tümör infiltrasyonu ile zedelenmesi durumlarında büyük tehlike oluşturmaktadırlar (1,2).

2.1.1.4. Geniş Spektrumlu Antibiyotiklerin Uzun Süre Kullanımı

Oral anti-mikrobiyal ajanlarla infeksiyon profilaksisi uygulanan hastalarda normal floranın bozulacağı, yine hastanede uzun süre yatma sonucu endojen floranın yerini nozokomial patojenlerle kolonizasyonun alacağı bilinmektedir (1,2). Nötropenik infeksiyonlar sırasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı fungal ya da dirençli bakteriyel etkenlerle süperinfeksiyonlara yol açabilmektedir.

2.1.1.5. Santral Sinir Sistemi Fonksiyon Bozukluğu

Öğürme refleksinin lokal nöral infiltrasyona ikincil olarak ya da bilinç bozukluğu sonucu azalması ya da kaybı ile aspire edilen faringeal floradaki Gram (-) aeroblar gibi etkenler pulmoner odakta kolonize olarak aspirasyon pnömonisi riskini artırırken antikanser tedaviye ikincil mukoza hasarı da katkıda bulunmaktadır (2).

Tablo 2

Kanserli hastalarda görülen immün bozukluklarla infeksiyon etkenleri arasındaki ilişki (1)

İmmün defekt	Bakteriler	Mantarlar	Parazitler	Virüsler
Nötropeni	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Corynebacterium jeikeum</i> , <i>Bacillus sp</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Aspergillus sp</i> , <i>Candida sp</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>Trichosporon sp</i> , <i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Fusarium sp</i>		<i>Herpes simplex</i>
Anormal immünglobülin sentezi (B hücre defektleri)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitis</i> , <i>Salmonella sp</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida species</i> , <i>Blastomyces dermatitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Penicillium marnefi</i> , <i>Aspergillus species</i>	<i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Giardia lamblia</i>	<i>Echovirus</i>
Hücre sel aracıli immün defektler (T hücre defektleri)	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , atipik <i>mycobacterium</i> , <i>Nocardia sp</i> , <i>Legionella sp</i> , <i>Salmonella sp</i> , <i>Rhodococcus equi</i>	<i>Candida sp</i> , <i>Blastomyces dermatitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Penicillium marnefi</i> , <i>Aspergillus sp</i>	<i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora belli</i> , <i>Microsporidia</i> <i>Babesia microti</i>	<i>Herpes virüs ailesi</i> , kızamık, adenovirüs respiratuar sinsityal virüs, <i>influenza</i> , <i>parainfluenza</i>
Splenektomi	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitis</i>			

2.1.2. Nötropenik Hastada Ateş

Kanserli nötropenik hastalarda ateş mutlak bir medikal acildir. Ateş, infeksiyon dışında primer hastalık, tümör nekroz ve kanaması, kemoterapi, radyoterapi ve kan ürünlerinin yan etkisi veya santral sinir sistemi metastazı olan hastalarda santral sinir sisteminden salınan pirojenlere bağlı olabilirse de aksi ispat edilene kadar infeksiyon hastalığı yönünde bir bulgu olarak kabul edilmelidir. Nötropenik ateşli hastaların %80'inde infeksiyon mevcut olduğu halde, %48-60'ında infeksiyon odağı tanımlanamaz (12-14). Kanserli hastada ateş dört saat aralarla ölçülme koşuluyla, 12 saatlik periyodda oral vücut ısısının iki veya daha fazla ölçümde 38,0-38,5 °C ya da bir kez 38,5 °C'nin üzerinde saptanmasıdır (3,9). Son yıllarda IDSA'nın kriterlerine göre oral vücut ısısının bir kez 38,3 °C'nin üzerinde ölçülmesi veya bir saat süreyle 38 °C'nin üzerinde seyretmesi de ateş olarak kabul edilmektedir (9). Bununla birlikte EORTC-IATCG'un özellikle çocukluk yaş grubu için kabul gören ateş tanımı; aksiller ölçümle bir kez 38,5°C'nin üzerinde veya 12 saatlik periyodda iki veya daha fazla ölçümde 38°C'nin üzerinde saptanmasıdır (13).

2.1.3. Nötropenik Hastada İnfeksiyon

2.1.3.1. İnfeksiyonla İlgili Tanımlar

Mikrobiyolojik dökümantasyon; infeksiyon odağının (bakteriyel, fungal, viral) klinik olarak gösterilmesi ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmasıdır.

Bakteriyemi; infeksiyon odağının var olup olmamasına bakılmaksızın etkeninin kandan izole edilmesidir. Bakteriyemiler infeksiyon odağı klinik olarak saptansa bile ayrı grupta incelenirler.

Fungemi-viremi; fungal veya viral infeksiyonun kandan izole edilmesidir.

Mikst infeksiyon; bakteriyel ve non-bakteriyel patojenlerin aynı odakta ve aynı zamanda mikrobiyolojik olarak dökümantasyonudur.

Klinik dökümantasyon; mikrobiyolojik dökümantasyon olmaksızın lokalize infeksiyon bulgularının saptanmasıdır.

Olası infeksiyon (FUO); klinik ve mikrobiyolojik dökümantasyon yapılamayan infeksiyon ataklarıdır (2,11,15).

2.1.3.2. Nötropenik Hastada İnfeksiyon Tanısında Güçlükler

Kanserli hastalarda nötropenik ateş ataklarının %60'ında altta yatan nedenin bakteriyel bir infeksiyon olduğu kabul edilir. Ancak nötropenik infeksiyonlarda hastanın bozulmuş inflamatuvar yanıtı nedeniyle fizik muayenede ağrı, eritem, şişlik gibi inflamasyonun olayın klasik belirti ve bulguları saptanamamakta, ateş infeksiyonu tek belirtisi olabilmektedir (2,3). $ANS \leq 100/mm^3$ olan

hastalarda farenjit varlığında pürülan balgam %22, idrar yolu infeksiyonunda dizüri, sık idrara çıkma, piyüri sırasıyla %44, %33, %11 oranında görülmektedir. Ağır nötropenik pnomonili hastalarda %67 oranında öksürük, %59 ince raller, %58 balgam çıkarma ve %8 oranında pürülan balgam görülebilmektedir. Yine aynı hastalarda balgam materyali gibi tanısal incelemeler için gerekli materyallerin elde edilmesi güçleşmekte, radyolojik incelemelerde klasik infeksiyon kanıtları saptanamamaktadır. Menenjitli bir hastada klinikte meninks irritasyon kanıtları ve BOS incelemesinde pleositoz saptanamayabilmektedir. Gaz çıkarma sırasında ağrı yakınması %6 oranında görülmekte ve perianal sellülit ya da absenin tek belirtisi olabilmektedir (1,2).

2.2. Kanserli Çocuklarda İnfeksiyon Etkenleri

Febril nötropenik hastada uygun ampirik anti-mikrobiyal tedavilerin seçiminde her onkoloji merkezinin bakteriyel izolatlarının tipi, sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte genel olarak nötropenik infeksiyonlarda sık görülen etkenlerin bilinmesi gerekmektedir. Nötropenik ateş nedeniyle izlenen hastaların yaklaşık %60'ında infeksiyon etkeni endojen floradan kaynaklanmaktadır (2,15).

2.2.1. Bakteriyel Etkenler

Nötropenik infeksiyonlarda sorumlu etkenlerde geçen yıllarla önemli değişiklikler kaydedilmiştir. 1970'li yılların sonlarına kadar özellikle *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* gibi Gram (-) etkenler bakteriyemilerin 2/3'ünden fazlasında sorumlu patojenler olarak izole edilen ve letal infeksiyonlara yol açan etkenler olarak bildirilmekteydi (16). Bununla birlikte 1980 yılından başlayarak 1995 yılına kadar koagülaz (-) *Staphylococcus*, *S. aureus* ve *S. viridans* gibi Gram (+) etkenlerin görülme sıklığında belirgin bir artış saptandı (1-3). EORTC-IATCG'nin 1990 yılı kayıtlarında Gram (+) etkenlere bağlı bakteriyemi oranı %60 olarak bildirilmiştir (16). Bu değişikliğin ana nedeni; onkolojide daha yoğun kemoterapi protokollerin uygulanmaya başlamasıyla özellikle yüksek doz metotreksat, ara-C, siklofosamid ve antrasiklinlere bağlı olan ciddi mukozitle hasarlanmış mukozal bariyerde ve yanı sıra giderek kullanımı artan santral venöz kateterlerde Gram (+) bakterilerin kolonizasyonudur. Bu değişikliğin diğer nedenleri Gram (-) spektrumlu üçüncü kuşak sefalosporin ve özellikle erişkinlerde profilaktik olarak kinolonların ve trimetoprim-sülfometaksazolün yaygın kullanımıyla normal gastrointestinal floranın değişmesi, ampirik tedavi rejimlerinde kullanılan antibiyotiklerin çoğunun Gram (+)'lere zayıf etki göstermesi, H₂ reseptör antagonistlerin ve anti-asitlerin uygulanımı durumunda gastrik ve özefageal florada streptokokların kolonizasyonunun artmasıdır (1,2,14). Ülkemizde de 1995-1996 yıllarında Hacettepe, Ankara, Marmara ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakülteleri'nde erişkin yaş grubundaki nötropenik hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada bakteriyemi etkenlerinin

%69'unun Gram (+) olduğu belirlenmiştir (17). Ancak son beş yılda yapılan çalışmalarda Gram (-) bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklıkları yeniden artış göstermiştir. İtalyan Pediatrik Hematoloji Onkoloji Grubu'nun 1997 yılında yaptıkları değerlendirmede nötropenik ve non-nötropenik kanserli çocuklarda izole edilen patojenlerin %46'sı Gram (-), %44'ü Gram (+) bakterilerdir (16,18). EORTC-IATCG'nin henüz yayınlanmamış XIV. Çalışmasının ön sonuçlarına göre Gram (-) bakteriyemilerin oranı bir önceki çalışmaya göre %50 oranında artmıştır. EORTC-IATCG'nin çalışmasında dikkati çeken bir başka nokta da profilaktik kinolon kullanımının azalmış olmasıdır. Ancak kinolon kullanmayan hastalarda da Gram (-) bakteriyemilerin sıklığındaki artış dikkat çekici olup 1994-1996 yıllarında kinolon profilaksisi almayan hastalarda Gram (-) bakteriyemi oranı %6,2 iken, 1997-2000 yıllarında bu oran %14,5'e yükselmiştir.

Gram (-) bakteriler arasında en sık izole edilenler *E. Coli* ve *K. pneumonia*'dır. Özellikle son on yılda bu iki bakteri suşlarında giderek artan oranda genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz sentezi nedeniyle tüm 3. kuşak sefalosporinlere direnç gelişimi artmıştır. Ayrıca enterobakter, sitrobakter ve psödomonas türlerinde kromozomal β -laktamaz enzimleri nedeniyle yüksek oranda β -laktam direnci saptanmıştır (19,20). Yine son yıllarda nötropenik kanserli hastalarda *Stenotrophomonas maltophilia* ve asinobakter türleri ciddi bir sorun haline gelmiştir (21). Gram (-) bakteriyemilerin hastalarda neden olduğu mortalite, Gram (+)'lere oranla çok daha yüksektir (2-12).

Bakteriyemilerde izole edilen etkenlerin %1'ini oluşturan anaerob etkenler klinikte sıklıkla perianal sellülit ve nekrotizan gingivitis gibi mist infeksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1,2).

2.2.2. Fungal Etkenler

İnvaziv fungal infeksiyonlar, kanserli çocuklarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. A.B.D.'de Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon İzleme Sistemi verilerine göre 1980-1990 yılları arasında nozokomial fungal infeksiyon görülme oranının %2'den %4,3'e yükseldiği bildirilmiştir (22). Lösemili erişkin hastalarda bu oranın %11'e ulaştığı bildirilmektedir (7). Bu birincil infeksiyon olabileceği gibi daha sık olarak geniş spektrumlu antibiyotiklere sekonder ikincil infeksiyon şeklinde gözlenmektedir. *Candida albicans* en sık rastlanan ajandır. Ancak son yıllarda *non-albicans* kandida türleri de belirlenmiştir. Almanya'da otopsi çalışmalarında daha önce insanda tanımlanmayan filamentöz funguslara bağlı infeksiyonlar tanımlanmıştır. Fungal infeksiyon sıklığının artmasında cerrahi işlemler, kateterler, kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotikler, total parenteral beslenme ve kemoterapötik ajanlar suçlanmaktadır. Derin ve uzamış nötropeni, uzun süre hastanede yatış, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı, altta yatan hastalığın kontrol altında olmaması derin mikotik infeksiyonlar için risk faktörleridir (2,12,23). Özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda derin mikotik infeksiyon sıklığı yaklaşık olarak %30 olarak bildirilmektedir (1). Kandidiazis; kanserli çocuklarda en sık görülen nazokomiyal mikotik infeksiyondur. Gustav Roussy Enstitüsü'nde 1983-1987 yılları arasında kandidiazis sıklığının üç kat arttığı bildirilmiştir. Bu artışın özellikle ALL'li hastalarda vankomisin ve

imipenem kullanımıyla gastrointestinal sistemde kandidaların aşırı çoğalmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). Geçmişte kandida infeksiyonlarında %80 etken *Candida albicans* iken günümüzde sadece %45-60'ını oluşturmaktadır. Çocuklarda ikinci sıklıkta saptanan kandida türü *C. parapsilosis*'dir. *C. tropicalis* ve *C. glabrata* da bazı hemotoloji ve yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir. Bu farklı türlerin sıklığındaki artıştan flukonazol profikasisi uygulanımı sorumlu tutulmaktadır (22-24).

2.2.3. Viral Etkenler

BSB hastalarda *Herpes simplex virus* reaktivasyonu sıklıkla sınırlı infeksiyon şeklinde kalmakta, nadiren yaygın hastalık görülmektedir. Klinikte oral kavite infeksiyonu ve özefajit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hücrel immünite bozukluğu olan kanserli çocuklarda *Varicella zoster virus* infeksiyonları, suçiçeği (primer varisella) ya da zona şeklinde görülmektedir. Lenfomalı hastalar *Varicella zoster* infeksiyonları için risk grubunu oluşturmaktadır. Asiklovirin tedavide kullanılmaya başlamasından önceki yıllarda su çiçeğine bağlı mortalite oranı %7 ile %20 arasında iken, günümüzde asiklovir tedavisi ile sifıra yaklaşmıştır (2). BSB hastalarda *Herpes zoster* sıklıkla latent hastalığın reaktivasyonu şeklinde görülmektedir. Sitomegalovirüs infeksiyonları, özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılan BSB hastalarda belirgin morbidite ya da mortaliteye yol açmaktadır. Klinikte en sık olarak interstisyel pnömoni şeklinde görülmektedir (2,24).

2.2.4. Paraziter Etkenler

Pneumocystis carinii pnömonisi özellikle hematolojik malign hastalığı olan çocuklarda en sık görülen paraziter hastalıktır. BSB hastada *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium* nadir görülen etkenlerdir (24).

2.3. Nötropenik Hastalarda İnfeksiyon Odakları

Kanserli hastalarda birincil infeksiyon yerleri sıklıkla kanser kemoterapisinin yol açtığı mukoza hasarının, fırsatçı etkenlerin invazyonuna olanak tanıdığı sindirim kanalıdır. BSB hastalarda sık görülen infeksiyon odakları Tablo 3'de özetlenmektedir (1,2). En sık görülen infeksiyon odakları oral kavite ve gastrointestinal sistemdir. İnfeksiyon odaklarının sıklık sıralamaları merkezden merkeze, malign tümör tipi ve uygulanan tedavilere göre değişiklikler gösterebilmektedir (13).

Tablo 3

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen infeksiyon odakları (1,13)

1. Bakteriyemi, fungemi, viremi
2. Kateter ilişkili infeksiyonlar
3. Kulak, burun ve sinüs infeksiyonları
4. Alt solunum sistemi infeksiyonları
5. Gastrointestinal sistem infeksiyonları
 - Oral kavite infeksiyonları
 - Özefajit
 - Hepatit
 - İntra-abdominal infeksiyonlar
 - Peri-anal infeksiyonlar
6. Santral sinir sistemi infeksiyonları
 - Şant infeksiyonları
 - Meningoensefalit ve meninjit
 - Ensefalit
 - Beyin absesi
7. Genitoüriner sistem infeksiyonları
8. Kardiyovasküler sistem infeksiyonları
9. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları

2.3.1. Bakteriyemiler

Bakteriyemi; bakterinin geçici olarak kanda bulunması, sepsisemi; bakterinin kanda aktif çoğalması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sistemik belirtileri tanımlamaktadır. Ateşli nütropenik hastalarda %20-25 oranında bakteriyemi saptanmaktadır. Pizzo ve arkadaşları (25) çalışmalarında bakteriyemili hastalarda yapılan fizik muayenede ateş dışındaki infeksiyon belirtilerinin %45 oranında saptandığını bildirmişlerdir. Akciğerler (%25), perianal sellülit (%10), gastrointestinal sistem (%5) ve giderek artan oranda kateterler en sık görülen bakteriyemi kaynakları olarak bildirilmektedir (6). Infeksiyon odağı gösterilemeyen bakteriyemili hastalarda, infeksiyon etkenlerinin gastrointestinal sistemde antikanser kemoterapi sonucu gelişen mukozal ülserasyonlar yoluyla bakteriyemiye yol açtıkları ileri sürülmektedir (1,2,26,27).

2.3.2. Nötropenik Hastalarda Kateter İlişkili İnfeksiyonlar

Santral venöz kateter kullanımı özellikle çocuk hastalarda kemoterapi, kan ve kan ürünleri, parenteral beslenme preparatlarının uygulama kolaylıklarının yanı sıra kan örneklerinin alınmasında da kolaylık sağlamış, fizik ve psikolojik travmayı azaltmıştır. Santral venöz yol oluşturmada eksternal lümen içine yerleştirilen kateterlerin (Hickman-Broviac tipi) yanı sıra tünel olmaksızın periferik vene yerleştirilen kateterler ve tümüyle giriş kısmı cilt altında bulunan portlar kullanılabilirse de tünelsiz kateterler kanserli hastalarda uygulama zorluğu ve komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemektedir. Kateterlerin tek veya birden çok lümenli olma özelliklerine göre seçimlerinde, çok lümenli olanlar daha çok yoğun kemoterapi alacak hastalarda veya kemik iliği ve kök hücre transplantasyonu yapılacak hastalarda tercih edilmektedir (28).

Santral venöz kateterlerin uygulama kolaylıkları yanında dezavantajları; kanserli nötropenik hastalarda kateterle ilişkili infeksiyonlarda morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olmasıdır. Katetere bağlı infeksiyon oranları değişik serilerde %2,7-60 oranında bildirilmektedir (29). Kateter infeksiyonlarının sıklığı kateter takılımdan sonraki ilk bir haftada yüksektir. Kateter ilişkili infeksiyonlarda; nötropeni süresi ve derecesi, uygulanan profikasinin tipi, kateter bakımı sırasında aseptik şartlara uyulmaması, hastanın yaşı ve hastalık durumu, manüplasyon sıklığını doğrudan etkilemesi nedeniyle kateter lümen sayısı, kateter tipi, kateter uzunluğu, tünel uzunluğu ve kateterden lipid içeren parenteral beslenme ürünlerinin uygulanımı infeksiyon sıklığını etkileyen risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Kateterin tam veya kısmi tıkanması durumlarında, çok lümenli kateterlerde, femoral ven yerleşimli kateterlerde, kateter lümeninden VP-16, heparin ile eş zamanlı amikasin, kalsiyum-fosfor tuzları uygulanması durumlarında da kateter infeksiyonu riskinin arttığı bildirilmektedir (1,2,9,28,29).

Kateter bakımlarında heparine ek olarak vankomisin, siprofloksasin ve teikoplanin uygulanımının kateter ilişkili infeksiyon sıklığını azalttığı bildirilmektedir. Henrickson ve arkadaşları (28) pediatrik yaş grubundaki kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada vankomisin, heparin ve siprofloksazin içeren yıkama solusyonlarının kateter infeksiyon riskini ve tıkanma oranını azalttığını saptamışlardır. Bununla birlikte vankomisin uygulamalarının vankomisin dirençli enterokok sıklığında artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar nedeniyle bu konu henüz tartışmalıdır.

Kateter ilişkili infeksiyonlar;

A. Kateter ilişkili bakteriyemi; kateterden elde edilen kan kültüründe mikrobiyolojik olarak dökümente edilen infeksiyona karşılık periferik kan kültüründe üreme saptanmamasıdır. Kantitatif değerlendirme yapılan merkezlerde katetere bağlı bakteriyemi tanısı için etkenin kateterden elde edilen kan örneğindeki koloni sayısının periferik kandaki koloniden 10 kat fazla olması tanımı kullanılmaktadır. Kateter ilişkili olası infeksiyon tanımı kapsamında ise iki farklı durum tanımlanmıştır;

- a. Kateterden alınan kan kültüründe üreme saptanmasına rağmen eş zamanlı periferik kan kültürünün alınamadığı durumlar,

- b. Gerek kateterden ve gerekse periferik kandan alınan kan kültüründe aynı etken üretilmesine rağmen kantitatif değerlendirmenin yapılamadığı durumlar,

Kantitatif oranın düşük veya eşit olduğu hastalarda katetere bağlı olmayan bakteriyemi tanımı kullanılmaktadır.

B. Kateter çıkış yeri infeksiyonu; kateterin yerleştirildiği bölgedeki eritem, duyarlılık ve / veya pürülan akıntının klinik olarak saptanması ve bulguların anti-mikrobiyal tedavi ile gerilemesi durumu olası kateter çıkış yeri infeksiyonu olarak tanımlanmakta, bu bölgeden alınan kültürde mikrobiyolojik dökümantasyonla etkenin gösterilmesi kateter çıkış yeri infeksiyonu şeklinde adlandırılmaktadır.

C. Kateter tünel infeksiyonu; kateter tüneli boyunca eritem ve / veya duyarlılığın varlığıdır.

Çoğu kateter ilişkili infeksiyonda etken, %50 oranında Gram (+) mikroorganizmalar ve özellikle de koagülaz (-) *staphylococcus*'dur. Bununla birlikte Gram (-) mikroorganizmalar da kateter ilişkili infeksiyonların %28'inden sorumlu bulunmaktadır. Tüm katetere bağlı infeksiyonların %5'inde anaerob, %5-7'sinden fungal etkenler sorumludur (2,28,29).

2.3.3. Kulak, Burun ve Sinüs İnfeksiyonları

Nötropenik ateşli hastalarda kulak, burun ve sinüslerin ayrıntılı muayenesi ve süregelen ateş durumunda bu muayenenin tekrarı kritik önem taşımaktadır (2). Rabdomiyosarkom gibi primer tümöre ya da radyoterapi gibi antikanser tedaviye bağlı dış ve orta kulak ya da östeki kanalında oluşan anatomik değişiklikler sık yineleyen infeksiyon ataklarına neden olmaktadır. Orta kulak infeksiyonlarında klinik bulgular, nötropeni derecesine göre hafif timpanik eritem gibi hafif belirtilerden ağrı, akıntı, ateş, huzursuzluk gibi ciddi belirtilere dek değişebilmektedir. *S.pneumoniae*, *H.influenzae* gibi etkenler dışında orofarinks ve nazofarinkste kolonize olmuş Gram (+) ya da Gram (-) etkenler de saptanabilmektedir. Ateşli nötropenik hastalarda mastoidit nadir görülen bir tablo olmakla birlikte özellikle rabdomiyosarkomların anatomik lokalizasyonuna göre mastoidit gelişme riski artar (1, 2).

Lösemili hastalar ve uzamış nötropenide özellikle *Aspergillus*, *C.albicans*, *Mucormycosis* gibi fungal sinüs infeksiyonlarına yatkınlık görülmektedir. Sinüslerin nazofarinks karsinomu, Burkitt lenfoma, rabdomiyosarkoma gibi tümörler, Langerhans hücreli histiositoz nedeniyle tıkanmış hastalarda özellikle akut ya da kronik sinüzit gelişme riski artmaktadır. Küçük çocuklarda tüm sinüsler gelişmediği için sinüzit nadir görülmektedir. Fizik muayenede genellikle yüz ağrısı, lokal duyarlılık, hasta nötropenik değilse ve pasaj açıksa pürülan akıntı saptanmaktadır. Etmoid sinüsün olaya katılmasıyla göz kapaklarında ödem ve aşırı gözyaşı sekresyonu görülebilmektedir. Küçük çocuklarda prodüktif olmayan öksürük, nefes kokusu sinüziti düşündürebilirse de nötropenik hastada bu belirtilerin çoğunun olmayacağı unutulmamalıdır. Nötropenik olmayan kanserli çocuklarda *S. pneumonia*, *H. Influenza* ve *Moraxella catarrhalis* en sık saptanan patojenlerdir (2).

2.3.4. Alt Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Erişkin yaş grubundaki kemik iliği transplantasyonu yapılmış lösemili hastalarda yapılan araştırmalarda pulmoner enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı %60-75'dir. BSB hastalarda üst solunum yollarındaki kolonizasyon paterninin değişmesi, silier fonksiyonların azalması, mukozal ve salgısal immünglobulinlerin azalması gibi hümmoral immün sistemdeki değişiklikler; fagositik hücre fonksiyonlarındaki bozukluklar lokal enfeksiyonlara yatkınlığı artırmakta ve mikro-organizmaların hematojen yayılımını kolaylaştırmaktadır. Yapılan incelemelerde erişkin nütropenik hastaların yaklaşık %30'undan fazlasında dinleme bulguları ya da konsolidasyon belirtilerin saptamadığı ve bakteriyel pnömonilerin yaklaşık %50'sinin bakteriyemiyle birlikte görüldüğü belirtilmektedir (2,14). Bazı hastalarda sepsis bulguları pnömoni bulgularını maskeleyebilmektedir.

Nütropenik hastalarda infiltratif lezyonun pulmoner lokalize ya da yaygın olmasına göre olası etkenler ve tedavi yaklaşımları belirlenmiştir (2).

2.3.4.1. Lokalize Plumoner İnfiltrasyonla Seyreden Pnömoniler

Nütropenik hastalarda lokalize pulmoner infiltrasyona yol açan etkenler; Gram (+) ve Gram (-) bakteriler, viral, fungal ajanlar, parazitik etkenler, mikoplazmalar ve mikobakterilerdir. Nütropenik ateşli hastalarda erken dönemde saptanan pulmoner infiltratlar genellikle bakteriyel olup Gram (+) kok ve Gram (-) basil enfeksiyonlarına bağlıdır. Gram (-) bakteriyemilerde pnömöni varlığında ilk 24-48 saatte mortalite yüksektir (1,2).

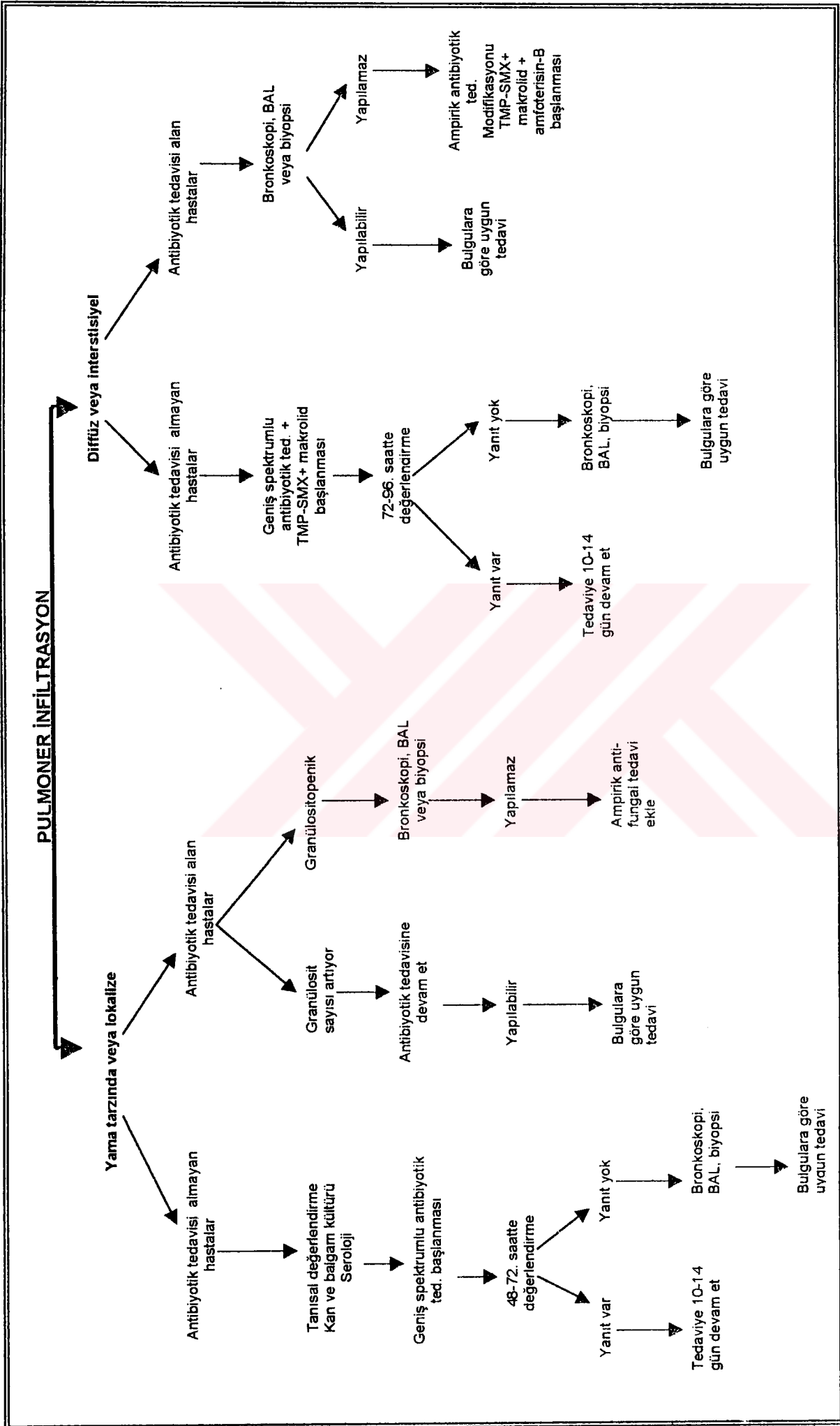
M. tuberculosis enfeksiyonunun BSB hastalardaki sıklığı bilinmemektedir. Diğer mikobakteri türleri olan *M. avium*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. haemophilium* enfeksiyonları da özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda görülebilen etkenlerdir.

On dört günden kısa süren nütropenide bakteriyel etkenlerin daha sık görüldüğü, iki haftadan uzun süren nütropenide ya da allojenik kemik iliği transplantasyonu gibi zemin hazırlayan faktörlerin varlığında kandida, aspergillus gibi fungal ya da sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir (2).

Legionella pnömonisi nadir görülen, kontamine suların kaynak oluşturduğu, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi de etkileyen enfeksiyon tablosudur. Hastaların yaklaşık %30'unda başağrısı, letarji, konvülsiyonlar ya da ensefalopati gibi nörolojik bulgular görülmektedir (2).

Nocardia enfeksiyonları nadir görülen, lokalize plumoner infiltrasyonlar, kavitasyon, abseler ya da miliyer infiltrasyonlarla seyreden, deri lezyonları ve beyin abseleri gibi bulguların eşlik edebildiği bakteriyel etkenler arasında incelenen aktinomikozlardır. (2).

Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ateş ve iki haftadan uzun süren nütropeni tanımlanan hastalarda ortaya çıkan lokalize plumoner infiltrasyonlar fungal pnömonileri düşündürmelidir. *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* pnömonilerinde daha çok diffüz ya da nodüler infiltrasyonlar saptanmaktadır. Kandida pnömonileri



Şekil 2. Pulmoner infiltrasyonu olan nötropenik hastaya yaklaşım (2)

sıklıkla ilerleyici iki yanlı plmoner infiltrasyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. Etkenin gastrointestinal sistemden hematojen yayılımla enfeksiyona yol açtığı bildirilmektedir. *Aspergillus* pnömonileri etkenin solunum yoluyla alınmasıyla oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %30'unda yaygın enfeksiyon tablosu bulunmaktadır. (2,24).

2.3.4.2. Yaygın Pulmoner İnfiltrasyonla Seyreden Pnömoniler

Nötropenik hastalarda yaygın ya da interstisyel pulmoner infiltrasyon ile seyreden enfeksiyonlar; *P. carinii*, *Cytomegalovirus*, Gram (+) ve Gram (-) bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır.

Nötropenik hastalarda yaygın pulmoner infiltrasyona yol açan etkenler arasında sık görülen protozoal enfeksiyon, latent kistlerin yeniden aktivasyonu ile oluştuğu düşünülen *P. carinii* pnömonisidir. Görülme sıklığının merkezler arasında farklılık gösterdiği bildirilmektedir (24). Lenfoma ve lösemili hastalarda *P. carinii* pnömonisi riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Hastalık akut, fulminan ya da kronik seyir gösterebilmektedir. Hastalarda ateş, öksürük, takipne, hipoksi bulguları saptanmakta ancak genellikle dinleme bulguları bulunmamaktadır (2, 25).

Viral pnömoniler arasında en sık görülen sitomegalovirüs pnömonileri genellikle kemik iliği transplantasyonu sonrasında görülmektedir. Latent virüsün yeniden aktivasyonu ve seronegatif hastalarda seropozitif kan ürünleriyle etkenin aktarılması en önemli risk faktörleridir. *Herpes simplex virus*, *Varisella zoster virus* gibi diğer herpes virüslere bağlı pnömoniler daha nadir görülmektedir (2). Şekil 2'de pulmoner infiltrasyonu olan nötropenik ateşli çocuğa yaklaşım özetlenmiştir (2).

2.3.5. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Lokal tümör invazyonu, cerrahi girişim, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenlerle gastrointestinal sistem mukoza bütünlüğünün bozulması; safra yolları, gastrointestinal sistem pasajının primer ya da metastatik kitleler tarafından tıkanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması bakteri ve fungusların kolonizasyonuna zemin hazırlayarak enfeksiyon riskini artırmaktadır. Özellikle ara-C ve yüksek doz metotreksat gibi sitostatik ilaçlar ya da tümör infiltrasyonu ile barsak epitelinin zedelendiği hastalar yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (1,2).

2.3.5.1. Oral Kavite Enfeksiyonları

BSB hastalarda sık görülen yüzeysel kandida enfeksiyonları sistemik yayılım için kaynak oluştururken aynı zamanda ağrı ve yutma güçlüğü nedeniyle beslenme bozukluklarına yol açmaktadırlar (1,2,30). Klinik bulgular ağız mukozasında derinden hafif kabarık, beyaz renkli, sınırları belirgin, birleşmeye eğilimli, boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye varan plaklar şeklindedir.

Herpetik stomatit, BSB hastalarda en sık görülen viral mukozal enfeksiyondur. Klinikte eritemli zeminde gruplar oluşturan berrak veziküler lezyonlar, ağrı ve yutma güçlüğü saptanmaktadır. Herpetik stomatit zemininde toksisitesiyle karışabilmekte ve ayırıcı tanıda tanısal testlerin desteği gerekmektedir (30).

Gingivitis ve periodontitis gibi sıklıkla anaerop etkenleri yol açtığı periodontal hastalıklar immünbaskılı çocuklarda nadir görülen oral kavite enfeksiyonlarıdır (2).

2.3.5.2. Özefajit

Nötropenik hastalarda enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak özefajit gelişebilmektedir. Toraks ya da mediastene uygulanan radyoterapi ya da bazı kemoterapi rejimleri mukozal toksisiteye yol açarak özefajite neden olmaktadır. Enfeksiyöz özefajit uzun süre geniş spektrumlu antibiyotikler kullanan nötropenik hastalarda daha sık görülmektedir. Fungal, viral, bakteriyel etkenler rol oynayabilmektedir (1,2,30,31). Klinik bulgular; yanıcı retrosternal ağrı ve yutma güçlüğü şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kandida özefajitinde hastaların yalnızca %50'sinde orofaringeal lezyonların bulunacağı, oral lezyonların saptanmamasının kandida özefajitini ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır.

2.3.5.3. İntra-abdominal Enfeksiyonlar

Clostridium difficile ile ilişkili Kolit

Gastrointestinal sistemde *C. difficile*'nin kolonizasyonu ve aşırı çoğalmasıyla karakterizedir. Antibiyotik kullanımıyla ilişkili kolit, klindamisin, ampicillin ve geniş spektrumlu betalaktam antibiyotiklerin barsak florası üzerindeki olumsuz etkileri sonucu *C. difficile* kolonizasyonu ve toksin üretimine bağlı olarak gelişmektedir. Antikanser kemoterapide kullanılan ilaçlar ve antibiyotikler *C. difficile*'nin yolaçtığı kolit riskini artırmaktadırlar. Psödomembranöz kolit tanısı alan hastaların tümünde ve antibiyotik kullanımına bağlı ishal gelişen hastaların yaklaşık olarak %20'sinde *C. difficile* enfeksiyonu saptandığı bildirilmektedir (1). Uzun süreli hastanede yatan hastalarda ayaktan tedavi alanlara göre 3000 kat fazla görülür. Geniş klinik spektrumu içinde diyare en sık görülen bulgudur. Klinikte akut başlayan yaygın karın ağrısı ve ateş görülmektedir. Lökositöz eşlik edebilir. En ağır formu toksik megakolondur. Seyrek görülen ancak patognomonik bulgusu psödomembranöz plaklardır.

Nötropenik hastalarda appendisit ya da enfeksiyöz gastroenteritler farklı tablolar şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Lenfomaya bağlı gastorintestinal pasaj obstrüksiyonu, rabdomiyosarkoma bağlı ekstrahepatik bilier obstrüksiyonu ya da maliyın hastalığının barsak duvarını infiltre etmesiyle kronik abdominal ağrı ve ishaller görülebilmektedir. İntra-abdominal yakınmaları olan hastaların ayrıntılı abdominal, pulmoner ve rektal muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeler,

direkt batin grafileri, ultrasonografi, abdominal tomografi gibi gerekli görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilmesi önerilmektedir (1,2, 30).

Nötropenik Enterokolit (Tiflitis)

Çekum ve çıkan kolonun nekrozu ile karakterize bir sendromdur (1). Sıklıkla uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanan lösemili nötropenik hastalarda görülmektedir. Etiyolojisinde özellikle klostridya türleri gibi anaeroblar ve *P. aeruginosa* gibi Gram (-) etkenler rol oynamaktadır (1,2). Klinikte bulgular sağ alt kadranda ağrı, ateş, ishal şeklinde ortaya çıkmaktadır. Karın ağrısı kortikosteroid alan hastalarda maskelenebilir. Tiflitiste %30-50 arasında mortalite oranları bildirilmektedir. Ayırıcı tanıda apandisit, intramezenterik hemoraji ve iskemik kolit düşünülmelidir

Klostridyalara bağlı peritonit ve bakteriyemi daha nadir görülen intra-abdominal infeksiyon tablosudur. *C. perfringes* ve *C. septicum* en sık izole edilen etkenlerdir. Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotikler kullanan nötropenik hastalar risk grubunu oluşturmaktadırlar. İnfeksiyon kaynağı gastrointestinal sistemdir (2).

Anorektal Komplikasyonlar

Perirektal infeksiyonlar öncesinde hemoroidal problemi olan nötropenik hastalarda daha sık görülür. Son yıllarda perirektal sellülit görülme sıklığındaki azalma, nötropenik ateş tanısıyla izlenen hastalarda erken dönemde ampirik anti-mikrobiyal tedavi başlanmasıyla açıklanmaktadır. Özellikle yedi günden uzun süren derin nötropeni ataklarında görülme riski yüksektir. Kemoterapi, lokal radyoterapi, hemoroid, anal fissür, baryumlu grafi, sigmoidoskopi gibi rektal girişimler, kabızlık perirektal sellülit riskini arttırmaktadır (1,5). En sık görülen etkenler, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *E. coli* gibi aerobik Gram (-) basiller, D-grubu streptokoklar ve anaeroblardır. Perianal ağrı ya da duyarlılık genellikle ilk ve tek infeksiyon belirtisidir. Klinikte hastanın tek yakınması gaz çıkarma sırasında ortaya çıkan perianal ağrı olabilmektedir (2,5).

Mycobacterium tuberculosis ve *M. avium-intracellulare* nadir görülen gastrointestinal infeksiyon etkenlerindendir. İntestinal nematodlardan *Strongiloides stercoralise* bağlı hiperinfeksiyon subtropikal iklimde ve endemik bölgelerde görülür. İntestinal invazyon sonucu sepsis gelişebilir. Klinikte ateş, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı bulguları saptanmaktadır (1,2).

Hepatik Kandidiazis

Hepatik kandidiazis, BSB hastaların yedi günden uzun süren nötropeni ataklarından çıkış dönemlerinde ortaya çıkan infeksiyon tablosudur. Nötropeniden çıkan hastada inatçı ateş, bulantı, sağ üst kadranda duyarlılık saptanmaktadır (1, 2).

BSB hastalarda sekonder hepatit seyrinde görülen hepatik fonksiyon bozuklukları daha hafif olmakla birlikte özellikle herpes virüslerle oluşan hepatitlerde fluminan hepatik nekroz ve

koma bildirilmektedir. Karaciğer enzim yükseklikleri ya da hiperbilirubineminin viral infeksiyonlar dışında bakteriyle sepsis, özellikle kandida ve aspergillus gibi fungal infeksiyonlar, toksoplazmozis sırasında da görülebileceği unutulmamalıdır (2).

2.3.6. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Kanserli çocuklarda santral sinir sistemi infeksiyonları nadir görülmektedir. Intraventriküler şantlar ve Ommaya rezervuarı olan hastalarda santral sinir sistemi infeksiyon riski artmaktadır. Şant infeksiyonlarında sık görülen etkenler; koagülaz-pozitif ve koagülaz-negatif stafilokoklar, kornebakteriler, enterokoklardır. Asemptomatik hastalarda tanı yinelenen BOS kültürlerinde aynı etkenin üretilmesiyle koyulabilmektedir. Menenjit ya da meningoensefalit, genellikle hücrel immünite bozukluğu olan hastalarda görülen *Listeria monocytogenes* gibi bakteriyel ya da *Cryptococcus neoformans* gibi fungal etkenlerle oluşan infeksiyonlardır. *Cryptococcus neoformans* infeksiyonunda başlangıç sessizdir; ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, nadiren meninks irritasyon bulguları görülmektedir. Özellikle T-hücre fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Gram (+) etkenlerden *Listeria monocytogenes*'e bağlı santral sinir sistemi infeksiyonu görülme riski yüksektir. BSB hastalarda geçiş şekli bilinmemekte, klinikte ateş, kişilik değişiklikleri ve fokal nörolojik belirtilerle seyreden subakut şekli sık görülmektedir (1,2). Nötropenik hastalarda menenjit sıklığının arttığına dair yeterli veri olmaması ve nötropenik hastalarda genellikle ciddi trombositopeninin varlığı nedeniyle klinik bulgu olmaması durumunda lomber ponksiyon yapılması mutlaka gerekli değildir (1)

2.3.7. Genitoüriner Sistem İnfeksiyonları

BSB hastalarda genitoüriner sistem infeksiyonları nadir görülmektedir. Tümöre bağlı obstrüksiyon; spinal kord basısı ya da vinkristin gibi ilaçlarla tedaviye bağlı nörolojik fonksiyon bozuklukları; radyoterapi, cerrahi girişimler, idrar sondası uygulaması gibi lokal girişimler genitoüriner sistem infeksiyonlarına yatkınlık yaratan nedenlerdir. Nötropenik hastada ateş, idrar yapma sırasında ağrı, sık idrara çıkma gibi belirtiler görülebilmektedir (1, 2,30).

Genitoüriner sistemin fungal infeksiyonları sessiz seyredebilmektedir. Genitoüriner sistemde fungal etkenlerin kolonizasyonu ayırt edilmesi güçtür. Üriner kateteri olan ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda sıklıkla fungal kolonizasyon görülmektedir. Ancak ateş, böbrek fonksiyon bozuklukları ve nadiren yan ağrısı ile birlikte tekrarlanan kültürlerde *C. albinans*, *C. tropicalis*, ya da *C. glabrata* gibi kandida türleri saptanıyorsa tedaviye başlanması önerilmektedir (2).

2.3.8. Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonları

Kanserli hastalarda kardiyovasküler sistem enfeksiyonları nadir görülmektedir. Diş abseleri, kardiyak anormalliklerin bulunması enfeksiyona yatkınlık yaratan nedenlerdir. Kateterli hastalarda endovasküler enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. *Enterococcus*, *S. viridans*, β -hemolitik streptokoklar, *S. aureus* gibi Gram (+) bakteriler, Gram (-) basiller ve funguslar sık görülen etkenlerdir. BSB hastalarda endokardit ateş, üşüme, titreme, halsizlik, gece terlemesi, kilo kaybı, kardiyak üfürümler, splenomegali gibi klinik bulgularla seyretmektedir. Kapak yetmezlikleri ve böbrek yetmezliği en önemli komplikasyonlardır. Fungal endokarditte büyük damar embolisi görülebildiği bildirilmektedir (2).

2.3.9. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Deri enfeksiyonları, primer ya da bakteriyemi, fungemi, viremiye eşlik eden enfeksiyonlar şeklinde gelişebilmektedir. Deri enfeksiyonlarına en sık yol açan etkenler bakteriyel etkenler *P. aeruginosa*, *Aeromonas hydrophilia*, *S. Marcescens*'dir. Fungal etyolojide sıklıkla aspergillus, kandida, mukor, kriptokok ve histoplazma türleri, viral etyolojide de *Herpes simplex virus*, *Varisella zoster virus*, *Cytomegalovirus* suçlanmaktadır.

Primer varisella enfeksiyonlarında, tedavi edilmeyen hastalarda yaygın sistemik enfeksiyon riski ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle tedavi uygulanması gerekmektedir. Kemoterapiye başlanmadan önce varisella geçirme öyküsü ve antikor titrelerinin bilinmesi önem taşımaktadır (2, 30).

2.4. Ateşli Nötropenik Hastaya Tanısal Yaklaşım

2.4.1. Fizik Muayene

Nötropenik enfeksiyonlarda tanısal yaklaşım özellik taşımaktadır. Nötropenik ateş nedeniyle başvuran her hastada ayrıntılı öykü alınmalı ve enfeksiyona özel fizik muayene yapılmalıdır. Enfeksiyon odağı açısından derideki girişim bölgeleri, alt solunum sistemi, perioral ve perianal alanlar özenle incelenmelidir. Ateşli nötropenik hastaların yarısından azında ilk muayene sırasında enfeksiyon odağı saptanabilmektedir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonun klasik klinik bulguları beklenmeceğinden hafif perirektal eritem, kateter çevresindeki deride hafif eritem ve akıntı enfeksiyon belirtileri olarak kabul edilmektedir (1, 2). Kan örnekleri alınırken oluşturulan travmalar deri florasında bulunan stafilokoklar ya da nozokomial çevredeki *C. jeikeum*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* gibi etkenlerle oluşan bakteriyemilere yolaçabilmektedir. BSB erişkin hastalarda *P. aeruginosa* bakteriyemisi sırasında sıklıkla koltuk altı, kalçalar ve genital bölgelerde ektima

gangrenozum adı verilen lezyonlar görülmektedir. Mukormikoz ya da aspergilloz gibi mikotik infeksiyonlarda damakta ya da nazal mukozada görülen siyah renkli kabuklanma gösteren lezyonlar altta yatan kanama diyatezi ile ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilmektedir. Nötropenik hastalarda görülen fungal infeksiyonlar deride papüller, derialtı nodülleri gibi lezyonlara yolaçabilmektedir. Yine erişkin hastalarda aspergillus infeksiyonu sırasında gelişebilen damar trombozları sonucunda ekstremiteler uçlarında ortaya çıkan nekrozlar görülebileceği belirtilmektedir (1).

2.4.2. Tanısal İncelemeler*

2.4.2.1. Mikrobiyolojik İncelemeler

Ampirik antibiyotik tedavisine başlanmadan önce her hastadan kan, idrar, balgam ve gaita, BOS, aspirasyon materyali kültürleri gibi klinik olarak olası infeksiyon odaklarından kültür örneklerinin alınması önerilmektedir. Kan kültürleri için iki ayrı periferik venden iki kan örneği, venöz kateter kültürleri için kateterin tüm lümenlerinden kültür örnekleri alınması, bakteriyel ve fungal kültürlerin yapılması, izole edilen etkenlerin invitro duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir (1,2,5,11). Eğer kateter çıkışında akıntı varsa alınacak materyalin Gram boyama ile incelenmesi, bakteriyel ve fungal kültürlerin yapılması, lezyonlar persistan ya da kronik karakter kazanırsa mikrobakteri kültürlerinin alınması ve gerekli boyamaların yapılması önerilmektedir. Peltola ve arkadaşları (32) BSB çocuklarda bakteriyemi ile seyreden infeksiyonların göstergesi olarak CRP'nin değerli bir test olduğunu belirtmektedirler.

Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen nötropenik infeksiyonlarda bir kan kültüründe etkenin izole edilmesi, koagülaz-negatif stafilokoklar ya da JK dışı kornebakteri türleri gibi sık karşılaşılan deri kontaminantlarının izole edildiği ataklarda en az iki kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi bakteriyemi olarak değerlendirilmektedir. Yaygın kandida infeksiyonlarının yalnızca yaklaşık %35'inde etkenin kandan izole edilebildiği bildirilmektedir (20).

Kateter bakteriyemilerinin tanısı kateter lümen(ler)inden ve periferik kandan alınan kan kültürlerinde aynı etkenin izole edilmesine dayanmaktadır. Kantitatif kan kültürleri yapılabiliyorsa lümenden alınan örneklerde koloni sayısının daha fazla olması tanımlayıcıdır.

Prediktif değeri az olmakla birlikte, MRSA ya da aspergillus türleri ile infeksiyon riski yüksek olan merkezlerde kolonizasyonları göstermek için burun, *Pseudomonas aeruginosa*, çoklu-dirençli *Enterobacteriaceae*, kandida ve salmonella türlerini belirlemek için rektal sürüntü kültürlerinin alınması önerilmektedir (1,2,9).

***Tez Danışmanı Notu:** Nötropenik ateşli hastalarda hematolojik tetkikler, kan, kateter ve idrar kültürleri dışındaki hiçbir tetkik rutin olmamalıdır. Tıpta tanısal yöntemlerin gereksiz kullanıldığı hastaların başında nötropenik ateşli hastalar gelmektedir.

BSB hastalarda alınan idrar kültürlerinin sonuçları değerlendirilirken patojen ve kolonize olmuş etkenin ayrılması önemlidir. IDSA idrar kültürlerinin, üriner sistem infeksiyon belirti ve bulguları olan, üriner kateteri olan ya da rutin idrar incelemesinde anormallik olan hastalarda yapılmasını önermektedir (9). Nötropenik hastalarda ağırlı idrar yapma, sık idrara çıkma, ateş gibi belirtiler varsa tek etken için koloni sayımı 1000/ml'nin üzerinde bulunduğunda üriner infeksiyon tanısı koyulabilmektedir. İdrarda lökosit olup olmaması nötropenik hastalarda tanısal değer taşımamaktadır (1, 2).

Pnömoni hastalarda arteriyel kan gazlarının ve serolojik testler için akut dönem serum örneklerinin alınması, PPD yapılması gerekmektedir. Nötropenik ateş tanısı alan çocuklar genellikle balgam çıkaramamaktadırlar. Pulmoner infiltrasyonu olan nötropenik hastalardan çok azında invaziv olmayan yöntemlerle tanı koyulabilmektedir (2). Pnömoni tanı ve tedavisi sırasında endikasyona göre BAL, transtrakeal ya da transtorasik aspirasyon ve açık akciğer biyopsisi gibi tanısal yöntemler uygulanmaktadır. BAL ile tanı koyulamayan hastalarda sonraki tanı yöntemi açık akciğer biyopsisidir. Transbronşial biyopsinin trombosit sayısı $50.000/mm^3$ 'ün altında olan hastalarda yapılması önerilmemektedir. *P. carinii* tanısı için elde edilen materyalde "Gomori methenamine silver nitrate" ya da "toluidine blue" boyaması yapılarak kist ya da trofozoidlerin gösterilmesi gerekmektedir. Balgam örneklerinde immünfloresan monoklonal antikor boyaması da hızlı ve güvenilir sonuç veren yöntemdir. Sitomegalovirüs pnömonisi düşünülen hastalarda kan, idrar ya da solunum sistemi sekresyon kültürlerinde etkenin üretilmesi tanı için yeterli olmamakta BAL, açık akciğer biyopsisi gibi yöntemlerle alınan örneklerde "shell vial" kültürleri, "in situ nucleic acid hybridization" ve PCR gibi hızlı tanı yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir. Alınan doku örneklerinde tipik çekirdek içi inklüzyonları saptanabilmektedir. Aspergillus sinüziti ve pnömonisi gibi infeksiyonların tanısında doku biyopsisi ve kültürü yapılması gerekmektedir (1,2). *C. albicans* pnömonilerinde balgam kültürünün pozitif olmasının tanısal değerinin olmadığı belirtilmektedir. Tanı etkenin histopatolojik olarak gösterilmesine dayanmaktadır (2).

Özefagoskopi, özellikle çocuklarda bakteriyemi ve kanama gibi komplikasyonları nedeniyle özefajit tanısında sık kullanılan bir yöntem değildir. Özefajit bulguları olan, ampirik tedaviye yanıt vermeyen ya da renal yetmezlik gibi nedenlerle ampirik amfoterisin-B kullanılmayan hastalarda endoskopik biyopsi önerilmektedir (1,2,5,11). Gastroenteritli nötropenik hastalarda *Clostridium difficile* toksini ve bakteriyel, viral ve protozoal etkenlerin araştırılması gerekmektedir (1).

Santral sinir sistemi infeksiyonnu düşünülen hastalarda alınan BOS örnekleri bakteriyel ve fungal kültürler, Gram boyama, viral ve mikotik infeksiyonlar için testler, sitolojik ve biyokimyasal incelemeler yapılır (1,2).

İnfekte olduğu düşünülen deri lezyonlarının sitolojik inceleme ve kültür için aspirasyon ya da biyopsi yapılabileceği belirtilmektedir. Veziküler lezyonlardan tabanı kazınarak örnek alınması, alınan örneklerden yayma ve boyama, kültür gibi incelemeler yapılması önerilmektedir (2).

2.4.2.2. Radyolojik İncelemeler

Ateşli nötropenik hastalarda akciğer grafilerinin çekilmesi ilk 24 saat içinde pulmoner lezyonların araştırılması ve daha sonraki incelemeler için kontrol oluşturması açısından önerilmektedir (17). Bazı araştırmacılar klinik bulgusu olmayan hastalarda akciğer grafisi çekilmesini önermemektedirler (1,2,33). Seçilmiş hastalarda infeksiyon odağının saptanması için abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRI), sintigrafik incelemeler gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (1,2,5,12).

Yüzde ağrı ya da şişlik ve burun tıkanıklığı gibi sinüziti düşündüren bulgular varsa sinüs grafilerinin çekilmesi önerilmektedir. Özellikle sesiz fungal sinüs infeksiyonları sırasında oluşabilecek kemik erozyonları, mastoidit ve kronik sinüzitin görüntülenmesinde ek radyolojik incelemeler gerekebilmektedir (2).

Yineleyen ya da süregen ateşi olan, klinik olarak solunum sistemi infeksiyonu düşünülen, akciğer grafileri normal nötropenik hastalarda pnömoni tanısı açısından toraks tomografisi çekilmesi önerilmektedir. *Pneumocystis carinii* pnömonisinde radyolojik incelemelerde hiluslardan periferik yayılan iki yanlı alveolar infiltrasyonlar saptanmaktadır. *Legionella* pnömonisi radyolojik incelemelerde genellikle yama şeklinde, tek lobu içeren infiltrasyon saptanmaktadır (2.5.8).

Hepatik kandidiazis tanısı serum alkalen fosfataz düzeyinde artış, yapılan batin ultrasonografisi, abdominal tomografisinde öküz gözü diye tanımlanan (bull's eye) lezyonlarının saptanmasına dayanmaktadır. Lezyonlar, yangısal hücre reaksiyonu ile çevrelenmiş nekroz alanları ve en dışta yer alan fibröz halkadan oluşan granülomlardır. Bu lezyonların nötropenik dönemde görülmediği, ANS artarken ortaya çıktıkları ve tedaviyle kalsifiye oldukları bildirilmektedir (2).

2.4.2.3. Diğer İncelemeler

Destek tedavinin planlanması ve olası ilaç toksisitelerinin saptanması için tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, serum elektrolitleri, protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, serum üre, kreatinin, total protein, albumin, total bilirubin, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, serum SGOT ve SGPT düzeylerinin saptanması ve tedavi sırasında haftada iki kez yinelenmesi önerilmektedir (9). Ampirik antibiyotik tedavisine yanıtız, ateşi devam eden hastalarda kan tültürlerini her gün yinelenmesi, 48 saatte bir akciğer grafilerinin çekilmesi gerektiği belirtilmektedir.

2.5. Febril Nötropenide Tedavi Prensipleri

2.5.1. Ampirik Anti-mikrobiyal Tedavi

İnfeksiyona ilişkin başka bir belirti bulunmamasına rağmen ateşli nötropenik hastaların %60'ında daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen bakteriyel infeksiyonun ortaya çıkması nedeniyle tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi halinde hastalarda morbidite ve mortalitenin kabul edilemeyecek ölçüde artması söz konusudur. Bu nedenle nötropenik bir hastada acilen geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotik tedavisine ampirik olarak başlanma zorunluluğu vardır (1-5,8-12). Ampirik tedavi için belirlenmiş ideal bir rejim yoktur. Her merkez benzer hastalarda saptanan bakteriyel izolatların tipi, sıklığı ve antibiyotik duyarlılıklarını göz önünde bulundurarak en uygun tedavi protokolünü oluşturmalıdır (5).

Ampirik tedavi rejimini belirlemede göz önünde bulundurulması gereken hastalara ait özelliklerden biri ilaçların aditif toksisiteLERİDİR. Sisplatin ve ifosfamid alan hastalarda aminoglikozid ve amfoterisin-B gibi ilaç uygulamalarında nefrotoksisite ciddi bir sorun olabilir(13).

2.5.2 Febril Nötropenide Risk Grupları*

Nötropenik ateşli çocuklarda risk faktörlerinin belirlenmesi uygulanacak anti-mikrobiyal tedavinin seçiminde ve yönlendirilmesinde yol gösterici olmaktadır. Risk faktörlerinin belirlenmesinde amaç; hastaların intravenöz tedavi sürelerini kısaltarak hastanede yatış periyodunu ve bu dönemde ortaya çıkan ek komplikasyonlar ve maliyeti en aza indirmek ve hastaların yaşam kalitesini yükseltmektir (34-37). Çeşitli parametreler gözönüne alınarak febril nötropenide düşük ve yüksek risk grupları oluşturulmuştur. Risk gruplarının en önemli belirleyicisi bakteriyemi riski oranıdır (35).

Düşük risk grubundaki hastalar**:

- beklenen nötropeni süresi 10 günden kısa olan hastalar,
- erken evre non-Hodgkin Lenfoma veya konvansiyonel kemoterapi şemaları uygulanan solid tümörler, komplet remisyonda olan lösemiler,
- klinik sepsis bulguları olmayan hastalar,
- ampirik antibiyotik tedavisinin ilk 48 saatinden sonra ateş yüksekliği olmayanlar,
- kan kültüründe üreme saptanmayanlar,

***Tez Danışmanı Notu:** Ülkemizin sosyo-kültürel-ekonomik koşulları gözönüne alındığında nötropenik ateşli pediyatrik hastaların risk gruplarına göre ayaktan ampirik tedavisinin güvenilirliği konusunda bugün için yeterli veri yoktur. Bununla birlikte 48 veya 72 saat sonundaki verilerle hastaların yukarıdaki parametrelere göre risk gruplarının belirlenip intravenöz tedavilerinin erken kesilmesi tartışılabilir. Gerçekte bu gruba giren hastalar bakteriyel infeksiyon odağı ve bakteriyemisi olmayan hastalardır. Büyük olasılıkla non-bakteriyel infeksiyon veya infeksiyon dışı nedenlerle ateşli olan hastaları kapsayacaklardır. Bu bağlamda gereksiz başlanılan antibiyotiklerin erken kesilmesi söz konusudur.

****Tez Danışmanı Notu:** Risk gruplarını belirlemede ana amaç poliklinikte görülen hastanın ayaktan mı yoksa yatırılarak mı tedavi edileceğinin belirlenmesidir. Bu ayırım da ampirik antibiyotik tedavisinin seçimini değiştirecektir. Yukarıda sayılan bazı düşük risk kriterleri ancak hastanın izlemi ile belirlenebilmektedir (tedavinin 48. saatinde ateş, kan kültüründe üreme, hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi gibi). Bu konuda yukarıdaki gruplama literatüre uygunsa da mantıklı bulunmamaktadır.

- ANS 48. saatin sonunda $>100/\text{mm}^3$ olanlar veya lökosit, ANS veya trombosit sayılarından birinin en az bir gün süreyle yükselmeye başladığı hastalar,
- AMS veya AFS $>100/\text{mm}^3$ olan hastalar,
- deri ve mukoza bütünlüğünü bozan (mukozit, kateter ve yakın zamanda uygulanmış cerrahi girişim, splenektomi) ek patolojisi bulunmayan hastalar,
- kateter infeksiyon bulguları olmayan hastalar,
- eşlik eden ek komorbidite faktörü (respiratuvar distres, hipotansiyon, kontrolsüz kanama, dehidratasyon, nutrisyonel yetersizlik, renal yetmezlik, mental fonksiyonlarda bozukluk, metabolik bozukluklar) bulunmayan hastalar (3,34-36,38).

Çocukluk yaş grubunda AMS'nın kemik iliğinin iyileşme periyodunun iyi bir göstergesi olduğu ve $100/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olduğunda bakteriyemi riskinin azaldığı bildirilmektedir (34,38). Çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda serum interlökin-6 düzeyinin olumsuz bir prognostik faktör olarak Gram (-) bakteriyemilerin bir göstergesi olduğu ve risk gruplarını belirlemede yol gösterici olacağı savunulmuştur (39).

Çocukluk yaş grubunda risk gruplarını belirlemede geniş hasta gruplarında yeterli sayıda çalışma olmamakla birlikte yukarıdaki şartları taşımayan hastalar yüksek risk grubunda kabul edilmektedir.

2.5.3. Ampirik Anti-bakteriyel Tedavi

Başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi seçiminde IDSA ve EORTC tarafından esas olarak üç alternatif rejim önerilmektedir. Bu iki kuruluşun önerileri arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte dayandığı temel noktalar benzerdir [Tablo 4] (3,4,9)

2.5.3.1. Monoterapi

1970'lerin sonunda yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavilerinin başta *P. aeruginosa* olmak üzere Gram (-) infeksiyonların kötü sonuçlarını belirgin olarak iyileştirdiğinin gözlenmesi ile birlikte bu tedavi febril nütropenide kabul edilen standart tedavi haline gelmiştir. Bununla birlikte 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıma girmesi ve infeksiyon etkenlerinin zamanla değişmesi ile daha az maliyetli ve aminoglikozid kombinasyonlarından daha az toksik monoterapilerin febril nütropenideki etkinliği araştırılmaya başlanmıştır (4). Bir çok çalışma, infeksiyonun etyolojisi henüz belli değilken, nütropenik hastalardaki komplikasyonsuz ateşli epizodların tedavisine yönelik başlangıç başlangıç antibiyotik tedavi düzenlemeleri bakımından tekli tedavi ile çoğul ilaç kombinasyonları arasında kesin farklılıklar olmadığını ve monoterapinin standart tedavi olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (9). Monoterapinin avantajları; uygulama kolaylığı, düşük tedavi maliyeti ve toksisite riskinin az olmasıdır. 1980'lerin ortalarından itibaren infeksiyon etkenleri arasında Gram (+)'lerin

Tablo 4

Febril nötropenik hastalarda başlangıçta uygulanacak ampirik tedavi şemaları ve endikasyon grupları (3,4,9)

Monoterapi

Granülosit $> 100/\text{mm}^3$ - $< 1000/\text{mm}^3$

Beklenen nötropeni süresi < 10 gün

Komplikasyon yok

Kombine Tedavi

Granülosit $< 1000/\text{mm}^3$ ve $< 100/\text{mm}^3$

Beklenen nötropeni süresi > 10 gün

Komplikasyon yok

Kombine Tedavi + Glikopeptid

Granülosit $< 1000/\text{mm}^3$ ve $< 100/\text{mm}^3$

Beklenen nötropeni süresi > 10 gün

Aşağıdaki koşullardan biri veya daha fazlasının varlığı

- hipotansiyon,
- respiratuvar distres bulguları
- inflamasyonlu kateter giriş yeri veya tünel infeksiyonu,
- rekürren febril nötropenik atak,
- ağır mukozit,
- kinolon profilaksisi,
- penisilin ve sefalosporine dirençli pnömokok veya metisiline dirençli stafilokoklar kolonizasyonu

daha çok yer almaya başlamasına rağmen, yapılan çalışmalarda tedavinin başlangıcında ampirik ilacın stafilokokları kapsamasının şart olmadığı, tedavinin gerekirse etken gösterildikten sonra modifiye edilmesinin mortaliteyi artırmaksızın iyi sonuçlandığını göstermiştir (1,4,9). Ancak son yıllarda yüksek mortalite ile seyreden viridans streptokok infeksiyonları ve beta-laktam ajanlara dirençli Gram (-)'ler, monoterapi seçeneğinin yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır.

Febril nötropenik hastaya yaklaşım için hazırlanan IDSA'nın klavuzunda seftazidim, sefepim, imipenem ve meropenem monoterapide kombinasyon tedavisine alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (9). Sefoperazon-sulbaktam, sefpirom, piperasilin tazobaktam ve yüksek doz siprofiloksazinin de bu amaçla kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (40,41,42). Düşük ve orta riskli hastalarda monoterapinin yeterli olduğu kabul edilmekle birlikte, KİT yapılmış, şiddetli mukoziti olan, viridans streptokoklarla gelişen bakteriyemi riski taşıyan ve

önceden antibiyotik tedavisi veya profilaksisi almış olup dirençli mikroorganizma ile gelişen enfeksiyon riski olan hastalarda monoterapi seçeneğinin çok dikkatle kullanılması önerilmektedir.

Monoterapi kullanılan hastalarda ateşin kontrolünden sonra yeniden ateşin yükselmesi dirençli bir Gram (-) patojenin işareti sayılmalı ve uygun antibiyotik değişikliği veya ilavesi yapılmalıdır. Monoterapilerde başlangıçta iyi yanıt alınmasına karşın değişiklik gereken atak oranlarının yüksek olması, başlangıç ANS 500-1000/mm³ olan ve ateş öyküsü kısa olan seçilmiş hastalarda iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Ampirik monoterapi başlanan hastaların tedaviye yanıt, ikincil enfeksiyon gelişmesi ve ilaca dirençli etkenlerin gelişmesi açısından yakından izlenmesi gerekmektedir (9).

Üçüncü kuşak sefalosporinler içinde yalnızca seftazidim ve sefoperazon yeterli antipsödomonal etkiye sahiptirler (43). Çeşitli çalışmalarda seftazidim monoterapisinin kombinasyon tedavileri kadar etkin olduğu gösterilmiştir (44-46). Bucaneve ve arkadaşları (44) seftirakson ve imipenem monoterapisi arasında etkinlik farkı saptamadıklarını belirtmektedirler. De Pauw ve arkadaşları (45) nötropenik enfeksiyonlarda seftazidim monoterapisi ile piperasilin ve tobramisin kombinasyonunun yanıt oranlarını sırasıyla %62 ve %61 olarak bildirmişlerdir. Ağır ve uzun süren nötropenide seftazidim monoterapisi ile piperasilin ve tobramisin kombinasyonunun etkinlik oranları benzer bulunmuştur (46). Nötropenik enfeksiyonlarda seftazidim monoterapisi uygulanan bir pediatrik kanser merkezinde seftazidime dirençli ("plasmid-mediated") *K. pneumoniae* ve *E. coli* gibi Gram (-) bakterilerle oluşan enfeksiyon salgını tanımlanmıştır (47). *Enterobacter cloacae*, *Serratia sp.*, ya da *P. aeruginosa* gibi Gram (-) etkenlerin sık görüldüğü merkezlerde üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucu gelişen kromozomal beta-laktamazların direnci önemli bir sorun olduğu için bu merkezlerde ampirik tedavide seftazidim / amikasin kombinasyonu ya da imipenem kullanılmasının uygun olacağı savunulmaktadır (21,48).

Ayrıca Gram (-) ve Gram (+) bakterilere karşı güçlendirilmiş aktiviteye sahip 4. kuşak sefalosporin olan sefepimde monoterapide kullanılabilir bir ilaçtır (40).

β -laktam antibiyotiklere aşırı duyarlılığı olan hastalarda tedavide aztreonam kullanılabilir. Ancak yalnızca Gram (-) spektrumu olması Gram (+) spektrumu olan antibiyotiklere kombine edilerek kullanılmasını gerektirmektedir (49).

İmipenem monoterapisi ile diğer antibiyotik kombinasyonlarının karşılaştırılmasına dayanan sonuçlarında imipenem monoterapisinin yüksek klinik etkinliğine dikkat çekilmiş, ancak MRSA, MRSE, *Pseudomonas sp.*, *Xanthomonas maltophilia* ve fungal etkenlerle gelişen süper enfeksiyonlar tanımlanmıştır (50). Nötropenik ateşli çocuklarda imipenem kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. İmipenem kullanımının gastrointestinal sistem anaerobik florası üzerine etkisinin az olması nedeniyle süperenfeksiyon riskini azaltacağı ileri sürülmektedir. Miller ve arkadaşları (52) imipenem monoterapisi uygulanan hastalarda seftazidim ve tobramisin kombinasyonuna göre ilaç yan etkilerinin daha sık görüldüğünü bildirmektedirler. Petrilli ve arkadaşları (50) imipenem monoterapisi uygulanan lösemi ve lenfomalı hastalarda %45 oranında antibiyotik değişikliğinin gerektiğini bildirmişlerdir. Huijgens ve arkadaşları (53) imipenem

monoterapisi ile tüm ataklarda %70,7, dökümanite infeksiyonlarda %67,8 başarı oranları bildirmişlerdir.

Nötropenik çocuklarda ciddi Gram (-) infeksiyonları tedavisinde imipenem ve aminoglikozid kombinasyonunun iyi tolere edilen etkin bir tedavi olduğu ileri sürülmektedir. İmipenem ve seftazidim ile yapılan en geniş çalışma Rolston ve arkadaşlarının (54) çalışmasıdır. Bu çalışmada, imipenem, seftazidim, imipenem / amikasin, seftazidim / amikasin etkinliği karşılaştırılmış, genel yanıt oranları sırasıyla imipenem / amikasin ve imipenem grubunda %76 ve %72, seftazidim / amikasin ve seftazidim grubunda %71 ve %59 bulunmuştur. Sonuçta; ampirik tedavide imipenem monoterapisinin kombinasyon tedavileri kadar etkili olduğu, amikasin eklenmesinin yalnızca seftazidim grubunda yanıt oranlarını artırdığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada derin nötropenili ve solid tümörlü hasta oranlarının sırasıyla %30 ve %33 olması sonuçları dikkatle yorumlamayı gerektirmektedir. Diğer antibiyotik tedavilerine yanıtsız hastalarda ikinci ilaç olarak uygulanan imipenem tedavisine genel yanıt oranları %68 olarak bildirilmiştir (55). İlaç yan etkileri imipenem kullanımını sınırlamaktadır (56). Ancak nefrotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkilerinin olmaması vankomisin, amfoterisin-B gibi nefrotoksik ilaçların uygulandığı ya da KIT yapılan hastalarda avantaj sağlamaktadır.

Meropenem ve seftazidim karşılaştırıldığı bir çalışmada; tedavi sonunda değişiklik yapılmadan elde edilen başarı oranları sırasıyla %48 ve %38, değişiklik yapılarak elde edilen başarı oranları %39 ve %50 olarak bildirilmiştir. Değişiklik gereken atak oranının yüksek olmasına karşın nötropenik ateşli hastalarda meropenem monoterapisinin uygun ampirik tedavi olduğu ileri sürülmüştür (46).

Pediyatrik yaş grubunda nötropenik infeksiyonlarda inhibitörlerin kullanımıyla ilgili yeteli çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte erişkin yaş grubunda Sefoperazon / sulbaktam, piperasilin / tazobaktam ile yapılan çalışmalarda β -laktamaz inhibitörün eklenmesi ile beta laktamazlarla ortaya çıkan direncin önleendiği savunulmaktadır (57,58). Sefaperazon antipseudomonal etkili bir 3. kuşak sefalosporindir. β -laktamaz sentezlemeyen enterik Gram (-)'lere ve P. aeruginosa'ya karşı yüksek aktivite gösterir. Ancak bu mikro-organizmalar çoğunlukla çeşitli β -laktamazlar sentezleyerek sefoperazona karşı direnç geliştirirler. Sefaperazon / sulbaktam ile kombine edildikten sonra β -laktamaz üreten pek çok mikroorganizmaya karşı yeniden etkin hale geçer (59). Bu kombinasyon etkin bir anti-anaerobik spektrum da sağlamaktadır. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda Gram (-) enterik bakterilerde bu kombinasyona direnç oranı %4 saptanmıştır. Benzer şekilde tikarsilin / klavulanat ve piperasilin / tazobaktam kombinasyonlarında da bu oran sırasıyla %14 ve %21 bulunmuştur. Akova ve arkadaşlarının (60) sefaperazon / sulbaktam ile seftazidim tedavisi alan febril nötropenik hastaların karşılaştırıldığı çalışmada tedavi başarısı, yan etkiler ve tedavi maliyetinin benzer olduğu, sefaperazon / sulbaktam grubunda tedavi modifikasyon oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir.

Kinolonların erişkinlerde nötropenik infeksiyon ataklarında tek ajan olarak kullanımlarıyla %33-82 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir. Kinolonlar içinde in- vitro olarak tek anti-pseudomonal etkili ilaç siprofloksasindir. Giamarellou ve arkadaşlarının (61) erişkin febril nötropeni

hastalarında yaptıkları çalışmada yüksek doz siprofloksasin ile seftazidim + amikasin alan hastalar arasında da tedavi başarısı ve yan etkiler yönünden farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte eklem toksisitesi çocuklarda önemli bir ya etki olacağı düşünülmekte olup, çocukluk yaş grubunda güvenle kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (62).

2.5.3.2. Duoterapi (Beraberinde Glikopeptid Olmaksızın İkili Antibiyotik Kombinasyonları)

Bir aminoglikozid grubu antibiyotikle β -laktam antibiyotiklerden birinin kombine olarak kullanılmasıdır (48). En sık kullanılan ampirik tedavi rejimi; antipsödomonal etkili beta-laktamlar ya da üçüncü kuşak sefalosporinlerle aminoglikozidlerin kombinasyonudur. Bu tedavinin avantajları; geniş etki spektrumu olması, yüksek bakterisidal aktivite ve sinerjistik etki göstermesi, *P. aeruginosa* infeksiyonlarında etkili olması ve direnç gelişimini ve süper-infeksiyon görülme sıklığını azaltmasıdır. Dezavantajları ise penisilin dirençli viridans streptokok ve β -laktam dirençli Gram (-) bakterilerdeki sıklığın artmasıdır (2,4,9,13).

Kombinasyon tedavilerinde seftazidim güçlü bir anti-pseudomonal aktiviteye sahip olup seftazidim+aminoglikozid kombinasyonu iyi bir standart rejim olarak kabul edilmektedir. EORTC-IV çalışma raporunda seftazidim ve kısa süreli amikasin (üç gün) uygulanan hastalarda başarılı yanıt ve ölüm oranları sırasıyla %48 ve %14 saptanırken seftazidim ve uzun süreli amikasin (en az 9 gün) uygulamasında bu oranlar %81 ve %8 bulunmuş, ikinci grupta nefrotoksiste görülme oranında artış bildirilmemiştir (8). Aynı çalışmada azlosilin ve amikasin kombinasyonu uygulanan hastalarda Gram (-) bakteriyemilerde başarı oranının %40, ölüm oranının %18 bulunması üreidopenisilinlerin uzun süreli kullanımı sonucu direnç gelişmesiyle açıklanmıştır. Özellikle *E.coli* ve *P.aeruginosa* gibi Gram (-) mikroorganizma bakteriyemilerinde, uzun süreli ve derin nötropenili hastalardaki gibi uzun süreli aminoglikozid kullanımının gerekli olduğuna dikkat çekilmiştir (2,8).

İmipenem ve meropenem gibi karbapenem grubu antibiyotikler febril nötropenik ataklarda monoterapi veya kombinasyon tedavilerinde etkinliği gösterilmiş ilaçlardır. Gram (-) bakterilere, koagülaz (-) stafilokoklara ve MRSA dışındaki tüm Gram (+) koklara ve anaeroblara etkilidirler. Karbapenemlerin başlangıç tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabildikleri gösterilmiş olmasına rağmen diğer tedavilerle karşılaştırıldığında geniş spektrumları nedeniyle beklenen daha az modifikasyon ihtiyacını sağlamadıkları gösterilmiştir. Bu nedenle daha çok modifikasyona ihtiyaç duyulan rejimlerde kullanılmaktadırlar. Bu sayede hastane patojenlerindeki direnç gelişimi de gözönüne alındığında başlangıç tedavisi yerine modifikasyon tedavisinde kullanılmaları uygun olmaktadır. İmipenemin bulantı, kusma ve konvülsiyona yol açtığı, meropenemde bu yan etkilerin daha az olduğu bildirilmektedir (4,9,13).

Aminoglikozidlerin eşzamanlı uygulanan nefrotoksik, sitostatikler, vankomisin, amfoterisin-B gibi ilaçlarla artan nefrotoksiste, ototoksiste riskini azaltmak üzere günde tek doz uygulaması gündeme gelmiştir (63). Bu uygulama sonucunda aminoglikozid kan düzeyi izleminin gerekmeyeceği ve tedavi maliyetinin azalacağı ileri sürülmektedir (16).

EORTC-IATCG'un çocukluk çağındaki hastaları da içeren çok merkezli çalışmasında; kanserli nötropenik ateşli hastalarda ampirik tedavi için tek doz amikasin ve seftriakson kombinasyonunun üç doz amikasin ve seftazidim kombinasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Sonuçta; bu kombinasyonun ağır mukoziti ya da *P.aeruginosa* kolonizasyonu olan hastalar gibi *P.aeruginosa* bakteriyemisi gelişme riski yüksek ataklarda kullanılması önerilmektedir (64).

Son yıllarda özellikle hastane suşlarında ortaya çıkan β -laktam direncinin yanısıra aminoglikozidlere de enzimatik direnç ve permeabilite direnci mekanizmalarıyla direnç gelişimi söz konusu olmuştur. Yarı sentetik bir aminoglikozid olan isepamisin amikasinin inaktive eden enzim için zayıf bir substrat olup amikasine dirençli suşlarda alternatif bir antibiyotik olabileceği savunulmaktadır (65).

2.5.3.3. Başlangıç Tedavisine Glikopeptid Eklenmesi

Son on yıl içinde Gram (+) bakterilerdeki artış ve β -laktam dirençli stafilokok ve enterokoklardaki artışlar nedeniyle vankomisin veya teikoplanin gibi glikopeptid grubu antibiyotikler klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (1,2,4).

Ateşli nötropenik hastaların başlangıç antimikrobial düzenlemesinde glikopeptidlere yer verilip - verilmemesi konusunda önemli tartışmalar vardır. Glikopeptidlerin bir grup Gram (+) koklara bağlı genel mortaliteyi etkilemediği savunulmakla birlikte viridans streptokokların yol açtığı enfeksiyonlara bağlı mortalite, başlangıç tedavisine glikopeptid eklenmeyen grupta yüksektir. Bununla birlikte glikopeptid dirençli enterokokların ortaya çıkışı genellikle glikopeptid kullanım oranıyla paralel gitmektedir (9,16,66). Bununla birlikte fulminan Gram (+) bakteriyel enfeksiyonların yaygın olduğu kurumlarda yüksek riskli hastaların ampirik tedavisinde glikopeptidlere yer verilebilir. Ancak kültür sonuçları negatif çıkan hastalarda glikopeptidlerin 3-4 gün sonra kesilmesi önerilmektedir. Klinik olarak aşikar kateterle ilişkili ciddi enfeksiyonu olanlar, belirgin mukozal hasara yol açan ve *S. viridas* sıklığını arttıracak yüksek doz ara-C tedavisi alanlarda, ateşli epizodun başlangıcından önce kinolon profilaksisi uygulananlarda, penisilin veya sefalosporin dirençli pnömokok veya *MRSA* ile kolonize oldukları bilinen hastalarda ve kan kültüründe henüz tanımlanmamış Gram (+) bakteri üreyenlerde, hipotansiyon ya da kardiyovasküler yetersizliğe ilişkin bulguları olanlarda başlangıç tedavisine glikopeptid eklenmesi önerilmektedir (9,67-70).

Glikopeptidler monoterapi veya duoterapi şemalarına eklenebilirler. Bu kombinasyonlardan vankomisin ve seftazidim kombinasyonu en çok incelenen kombinasyon olup, geniş etki spektrumu ve güvenlik sınırları nedeniyle tercih edilmektedir (3,16).

Vankomisin ve teikoplanin etki spektrumu benzer olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda allerjik cilt döküntüsü, nefrotoksiste, ototoksiste, ilaca bağlı ateş ve hipotansiyon gibi yan etkilerin teikoplanin kullanan grupta daha az olduğu bildirilmektedir. Teikoplaninin birim fiyat bazında yüksek maliyetine rağmen tedavi yan etkilerine yönelik maliyetler de gözönüne alındığında iki ilaç arasında belirgin bir maliyet farkı olmadığı savunulmaktadır. Bununla birlikte glikopeptid içeren

kombinasyon tedavilerin en önemli dezavantajlarından biri glikopeptidlere dirençli Gram (+) enterokokların sıklığının artmasıdır (67).

2.5.3.4. Diğer İlaçlar

Trimetoprim-sulfametoksazol: Ani olarak dispne ve radyolojik olarak interstisyel pnömoni bulgularının ortaya çıkması ampirik trimetoprim-sulfametoksazol başlama endikasyonudur.

Anti-anaerob ilaçlar: Nekrotizan gingivit, ağır oral mukozit, perianal duyarlılık ve tiftitisi düşündüren akut abdominal ağrı varlığında ampirik tedaviye metronidazol ya da klindamisin eklenmesi gerekmektedir (1,2,16). Karbapenemlerin anti-anaerob spektrumu nedeniyle imipenem ve meropenem alan hastalarda anti-anaerob eklenmesi gereksizdir.

2.5.4. Antibiyotik Tedavi Süresinin Belirlenmesi

Antibiyotik tedavi süresinin tek başına en önemli belirleyicisi hastanın nötrofil sayısıdır. Hastanın nötrofil sayısı 7. günde $500/\text{mm}^3$ 'ü aşarsa ve hasta üçüncü günden itibaren ateşsiz hale gelirse antibiyotik tedavisi hemen kesilebilir (9). Tedavinin ilk üç gününde ANS yükselme eğiliminde olan hastalarda ateş devam etse bile intravenöz antibiyotik tedavisinin 48-72. saatinde hastaların oral antibiyotik tedavileri verilerek taburcu edilmelerini öneren yayınlar mevcuttur (71). Hastanın ateşsiz hale geldiği ancak nötropeninin devam ettiği durumlarda uygun antibiyotik süresi çok iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte ağır nötropenisi olan, mukozal lezyonları olan, hemodinamik bulguları stabil olmayan hastalarda nötropeni dönemi boyunca antibiyotik tedavisine devam edilmesi önerilmekle birlikte bu tür risk faktörleri olmamasına rağmen nötropenisi devam eden hastalarda antibiyotik toksisitesi, dirençli bakteri ve fungal infeksiyonlara bağlı süper infeksiyon ve hastanede yatış süresini artırması nedeniyle 5-7. günde ateşi düşmüş, klinik açıdan iyi ve infeksiyon ile uyumlu radyolojik ve laboratuvar bulgusu olmayan hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (9,16). Ateşi ve nötropenisi süren ve mikrobiyolojik olarak dökümanite infeksiyonu olan hastalarda tedavi süresi hastanın yanıtına göre en az 14 güne tamamlanmalıdır.

2.5.5. Ampirik Anti-fungal Tedavi

ANS $500/\text{mm}^3$ 'e ulaşan hastalarda geniş spektrumlu anti-bakteriyel tedaviye rağmen ateşin devam etmesi fungal infeksiyonu düşündürmektedir (9). Uzun süreli nötropeni, cerrahi girişimler, santral venöz kateter uygulamaları, kortikosteroid alımı, parenteral nutrisyon ürünlerinin kullanımı ve geniş spektrumlu anti-bakteriyel ajanlar fungal infeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadırlar (1). Nötropenik çocuklarda invaziv fungal infeksiyonların erken tanısının güç olduğu, ateşin infeksiyonunun tek belirtisi olabileceği bilinmektedir. Uluslararası otopsi çalışma raporunda lösemili ve lenfomalı hastalarda sırasıyla %25 ve %12 oranında transplantasyon

yapılan hastalarda %25 oranında fungal infeksiyon saptandığı bildirilmektedir (4). Nötropenik hastalarda persistan ya da yineleyen ateş ataklarında ampirik anti-fungal tedavinin invaziv fungal infeksiyon sıklığı, morbidite ve mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. Klinik olarak kuşkuyla ve kanıtlanmış fungal infeksiyon bulguları olmayan, birkaç gün içinde nötropenini düzelmesi beklenen hastaların amfoterisin-B başlanmadan yakından izlenebileceği belirtilmektedir (16). Ampirik antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda yedi günden uzun süren ateş ve nötropeni varlığında yaklaşık %33 oranında invaziv fungal infeksiyon görüldüğü bildirilmektedir. Yedi günden uzun süreyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı fungal infeksiyon riskini artırmaktadır. Tablo 5'de nötropenik infeksiyonlarda ampirik anti-fungal tedavi endikasyonları görülmektedir (23).

İnvaziv fungal infeksiyon ve uzamış nötropeni riski yüksek olan hastalarda tedavinin birinci günü gibi daha erken dönemde ampirik anti-fungal tedavinin eklenebileceği belirtilmektedir. EORTC'nin çalışma sonuçlarına göre; antibiyotiklere yanıt alınamayan, özellikle nötrofil sayısı $< 1000 /\text{mm}^3$ olan, anti-fungal oral profilaksi almayan ya da fungal infeksiyonun klinik kanıtları olan hastalarda 4. günde ampirik amfoterisin-B tedavisine başlanması önerilmektedir (16). Pizzo ve arkadaşları (24) anti-fungal tedavinin yedinci günde ateşi ve nötropenisi devam eden hastalarda eklenmesini önermekte bu şekilde toksisite riski ve maliyetin azaltılacağını ileri sürmektedirler.

Ampirik anti-fungal tedavide ilaç seçimi konusunda prospektif randomize çalışmalar sürdürülmektedir. Kandidal ve kriptokokal infeksiyonlarda flukonazolün etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bununla birlikte flukonazol, *Candida krusei* ve *Candida glabrata*'nın bazı tiplerine ve aspergillus gibi filamentöz funguslara etkin değildir. Bu nedenle flukonazol sadece flukonazol profilaksisi almayan ve aspergillus için düşük riskli hastalarda kullanılabilir. İtrakonazol oldukça geniş bir anti-fungal spektruma sahip olmasına rağmen nötropenik hastada aspergillozis tedavisindeki yeri sınırlı olup yeterli klinik çalışma yoktur (16,72). Geniş etki spektrumu nedeniyle ampirik anti-fungal tedavinin temel ilacı amfoterisin-B'dir. Amfoterisin-B tedavisi sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu bozukluğun derecesi hastadan hastaya değişmekle birlikte verilen total dozla doğru orantılıdır. Total dozun 75 mg/kg'a çıkılması durumlarında ciddi renal hasar oranı %80'dir (48-72). Amfoterisin-B'nin lipid formülasyonlarının uygulama alanına girmesiyle toksisite azaltılarak daha yüksek dozlarda uygulama imkanı yaratılmıştır. Amfoterisin-B'nin amfoterisin-B-lipid kompleks, amfoterisin-B kolloidal dispersiyonu ve liposomal amfoterisin-B olmak üzere üç farklı lipid formülasyonu bulunmaktadır. Bu formların birbirlerine çeşitli üstünlükleri varsa da gerek nefrotoksisite ve gerekse infüzyon ilişkili yan etkilerin en az olduğu form liposomal amfoterisin-B'dir. Bununla birlikte anti-fungal tedavide altın standart konvansiyonel amfoterisin-B formları olup, liposomal amfoterisin-B yüksek maliyeti nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilmektedir (72-74).

Tablo 5

Ateşli nötropenik hastada ampirik amfoterisin-B ekleme endikasyonları (23)

-
- Bir haftadan uzun süren ateş,
 - Uzun süreli nötropenisi olan hastada bir hafta ya da daha sonra ateşin yinelenmesi,
 - Nötropeninin düzelmesi sırasında süregelen ya da yineleyen ateş (hepatosplenik kandidiazis olasılığı),
 - Sinüs duyarlılığı ve yüzde şişlik,
 - Nazal mukozada siyah kabuklu, ülseratif lezyonlar (*aspergillus* ya da *mukor* türleri),
 - Azollerle kontrol edilemeyen mukozal kandidiazis,
 - Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına karşın devam eden pulmoner infiltrasyonlar ya da yeni fokal lezyonlar.
-

Anti-fungal tedavi sırasında antibiyotikler kesilmemesi gerektiği, aksi halde fatal bakteriyemilerin görülebileceği unutulmamalıdır. Ampirik tedaviye yanıt alındıktan sonra hasta nötropenik kaldığı sürece tedaviye devam edilmesi gerekmektedir (2). Ateşin devam etmesi ya da yeniden ortaya çıkması bakteriyel, viral süper-infeksiyonlar ya da *aspergillus*, *trichosporon*, *fusarium*, *mucomycoses* gibi amfoterisin-B'nin ampirik tedavide kullanılan dozlanna dirençli fungal etkenlerin araştırılmasını gerektirmektedir (2).

2.5.6. Antiviral Tedavi

Viral infeksiyon kanıtı bulunmayan ateşli nötropenik hastaların tedavisinde antiviral ajanların ampirik olarak kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte *Herpes simplex virus* ya da *Varisella zoster virus* deri ya da mukoz membran lezyonları varsa veya anti-fungal ajanlara yanıt vermeyen retrosternal yanma ve ağrı varlığın da herpes virüs infeksiyonlarını düşündürmelidir ve hastalar ateşli olmasalar bile asiklovir tedavisi endikasyonu vardır. Amaç nötropeni döneminde bakterilere ve mantarlara giriş kapısı işlevi gören bu lezyonların iyileşmesini hızlandırmaktır (2,9).

2.6. Ampirik Tedavini Yönlendirilmesi ve Modifikasyonu**2.6.1. Yetmiş İkinci Saatte Ateşi Düşen Hastalarda Tedavi****2.6.1.1. Etken İzole Edilen Hastalarda Tedavi**

Ampirik antibakteriyel tedavinin 72. saatinde ateşi kontrol altına alınan, kültürlerinde etken izole edilen hastalarda, yan etkiler ve tedavi maliyetinin azaltılması amacıyla, geniş spektrumu

korunarak tedavinin değiştirilebileceği bildirilmektedir. Antibiyotik tedavisine kültürlerle etkenin eradikasyonu gösterilinceye, tüm infeksiyon belirti ve bulguları düzelinceye kadar en az yedi gün devam edilmesi önerilmektedir. Antibiyotikler kesilmeden önce $ANS > 500/mm^3$ olması beklenmektedir. Ancak nötropeni süresi uzamış olan hastalarda; kültürlerle etken eradikasyonu gösterilmiş, tüm infeksiyon belirti ve bulguları düzelmiş, hasta yakından izlenebilecekse, $ANS > 100/mm^3$, mukozit, ülserasyonlar, kateter infeksiyonu, kanama alanları gibi deri ve mukoza bütünlüğünü bozan olaylar yoksa, yakın dönemde invaziv girişimler ve yoğun antikanser kemoterapi uygulanmayacaksa antibiyotik tedavisinin en az yedi güne tamamlanarak $ANS 500/mm^3$ 'e ulaşmadan kesilebileceği belirtilmektedir (1,3,9,16). Yedinci günden sonra tedaviye devam edilen yüksek riskli hastalarda $ANS 500/mm^3$ 'e ulaştıktan iki gün sonra risk faktörleri yoksa antibiyotiklerin kesilebileceği bildirilmektedir (4). Bu hastalarda tedavi 14 güne tamamlandığında $ANS 500/mm^3$ 'e ulaşmamışsa tedavinin kesilmesi ve hastanın izlenmesi önerilmektedir (13,16).

2.6.1.2. Etken İzole Edilemeyen Hastalarda Tedavi

Ampirik antibakteriyel tedavinin yetmişikinci saatinde ateşi kontrol altına alınan, infeksiyon etkeni izole edilemeyen hastalarda, aminoglikozid içeren ampirik antibiyotik kombinasyonu uygulanıyorsa aminoglikozidin kesilmesi, diğer antibiyotiklere en az yedi gün devam edilmesi önerilmektedir (8).

Nötropenisi düzelmeyen hastalarda antibiyotik tedavisine daha uzun süre devam edilmesinin gerekebileceği, ancak tüm infeksiyon belirtileri düzelmişse, hasta yakından izlenebilecekse ve risk faktörleri yoksa $ANS 500/mm^3$ 'e ulaşmadan tedavisinin kesilebileceği belirtilmektedir (1,3,9,16). Cohen ve arkadaşları (75), ateşi kontrol altına alındıktan sonra 24 saatten uzun süre ateşsiz kalan, 48. saatte kültürlerinde üreme olmayan, yakın izlemi olanaklı hastalarda ANS'na bakılmaksızın antibiyotik tedavisinin kesilebileceğini savunmaktadırlar.

İlk görüşün yanısıra nötropeni düzelene kadar antibiyotik tedavisinin kesilmemesi, 7-13. günler arasında ateşi ve nötropenisi düzelen hastalarda $ANS 500/mm^3$ 'e ulaştıktan sonra iki gün içinde, nötropenisi devam eden hastalarda 14. günde tedavinin kesilmesi gerektiğini savunanlar bulunmaktadır (2). Bu hastaların izleminde %30 oranında yeniden tedavi gerekeceği belirtilmektedir.

2.6.2. Yetmiş İkinci Saatte Ateşi Devam Eden Hastalarda Tedavi

Yetmişikinci saatte ateşi devam eden hastalarda ayırıcı tanıda (a) uygulanan antibiyotiklere dirençli bakteriyel infeksiyon; (b) antibiyotiklerin yetersiz serum ya da doku konsantrasyonu; (c) ikinci bir bakteriyel infeksiyon gelişmesi; (d) kateteri olan hastalarda kateter infeksiyonu, abse gibi avasküler alanlarda infeksiyon; (e) ilaç ateşi; (f) bakteriyel olmayan infeksiyonlar düşünülmelidir.

Ampirik antibiyotik tedavisinin 72. saatinde ateşi devam eden nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olan hastalarda fungal ya da viral infeksiyon olasılıklarının düşünülmesi ve araştırılması gerekmektedir (2).

2.6.2.1. Infeksiyon Odağı Saptanmayan / Etken İzole Edilmeyen Hastalarda Tedavi

Ateş odağı bulunamayan hastalarda endikasyonlara göre; (a) ampirik antibiyotik tedavisine devam edilebilmekte; (b) antibiyotik değişikliği yapılabilen; (c) tedaviye ampirik amfoterisin-B eklenebilmektedir (2,16). Başlangıçta nötropenik infeksiyon düşünülen, izlemde ateşin infeksiyon dışı nedenlere bağlı olduğu kanıtlanan hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmektedir (2,5).

a) Ampirik antibiyotik tedavisinin devam edilmesi

İlk 4-5 gün içinde hastanın klinik durumu iyiye ve yeniden değerlendirmelerde bu durum devam ediyorsa, nötropeninin birkaç gün içinde düzelmesi bekleniyorsa tedavinin değiştirilmesi önerilmemektedir (2).

b) Antibiyotik değişikliği yapılması

Ampirik tedavi sırasında ağır mukozit, kateter infeksiyonu, pnömoni, tiflitis gibi ilerleyici hastalık bulguları ya da ilaçlara bağlı toksisite saptanırsa antibiyotiklerin değiştirilmesi gerektiği savunulmaktadır. İlk antibiyotik tedavisi aminoglikozidler ve antipsödomonal penisilinler, monoterapi ya da iki β -laktam kombinasyonundan oluşuyorsa ve *S.epidermidis*, *MRSA* gibi Gram (+) infeksiyon kanıtları varsa glikopeptid eklenmesi önerilmektedir (2,5,48).

c) Amfoterisin-B eklenmesi

Ampirik antibiyotik tedavisi uygulanan, 72. saatte ateşi devam eden nötropenik hastalarda 96. saatte ampirik amfoterisin-B tedavisinin eklenmesini savunan araştırmacılar bulunmaktadır (4,72). Ancak sıklıkla uygulanan, ampirik antibiyotik tedavisi alan hastalarda yedi günden uzun süren ateş ve nötropeni varlığında ampirik amfoterisin-B eklenmesidir. Başlanan ampirik amfoterisin-B tedavisinin iki hafta sürdürülmesi, bu sürenin sonunda yapılan incelemelerde fungal infeksiyon kanıtları yoksa anti-fungal tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (17). Ancak olası fungal lezyonlar varsa ya da yakın dönemde yoğun kemoterapi uygulaması planlanıyorsa amfoterisin-B tedavisinin sürdürülmesi gerektiği savunulmaktadır (72).

Ampirik antibiyotik tedavisinin 72. saatinde ateşi devam eden, infeksiyon kanıtları saptanmayan nötropenik çocuklarda diğer bir yaklaşım; dördüncü gün tedavi kesilerek hastanın yakından izlenmesidir.

2.6.2.2. Klinik veya Mikrobiyolojik Dökümanite Infeksiyonlarda Tedavi

Nötropenik ateş nedeniyle izlenen, klinik ya da mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen hastaların tedavisi saptanan infeksiyon odağına ve etkene göre yönlendirmektedir.

Başlanan tedaviye 72. saatte alınan yanıt ve izole edilen etkenin duyarlılığına göre gerekiyorsa antibiyotik değişikliği yapılması ve tedaviye en az 14 gün süreyle devam edilmesi

önerilmektedir (2,16). Uzamış nötropeni varlığında daha uzun süreli tedavi uygulaması gerekebilmektedir. Enfeksiyon etkeni belirlenmiş nötropenik hastalarda önceden başlanan geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına devam edilmesiyle ikincil bakteriyel enfeksiyonların gelişmesi önlenebilmekte ya da baskılanabilmektedir. Ancak dirençli bakteri ve fungusların çoğalmasına yol açarak yeni bir bakteriyemi ya da yaygın fungal enfeksiyonla sonuçlanabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu bölümde özellik arz etmesi nedeniyle kateter ilişkili enfeksiyonların tedavi ayrıntısı verilmiştir. Diğer enfeksiyon odaklarına yönelik tedavilere, ilgili bölümlerde ve konunun genel akışı içinde değinilmiştir.

Kateter İlişkili Enfeksiyonlarda Tedavi

Kateter enfeksiyonları genellikle kateter çıkarılmadan uygun anti-mikrobiyal tedavi ile kontrol edilebilmektedir. Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmadığı sürece lokal giriş yerinde enfeksiyon ya da kateterle ilişkili koagülaz (-) stafilokok veya *S. aureus* bakteriyemisi saptanmış olsa bile, hastaların çoğunda antibiyotik tedavisi sırasında kateterler çıkarılmayabilir. Enfekte kateterlerde mikro-organizmaların sekestrasyonunu engellemek için antibiyotiklerin kateter lümeninden- birden fazla lümenlilerde her lümen- verilmesi önerilmektedir. Santral venöz kateterlerin aşağıdaki durumlarda mutlaka çıkarılmaları gerekmektedir (1,2,9,28,29,48).

- uygun antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda 48. saatte klinik bulguların devam etmesi veya mikro-organizmanın hala üretiliyor olması,
- uygun antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda hemodinamik bozuklukların varlığı (hipotansiyon, taşikardi),
- kateter tünel enfeksiyonları,
- endokardit gelişimi,
- sepsik emboli,
- fungemi-kateter ilişkili fungal enfeksiyon,
- atipik mikobakteri, *Bacillus sp.* , *P. Aeruginosa* , *C. Jeikeum*, *Stenotrophomonas maltophilia*, asinobakter ve kandida'ya bağlı kateter enfeksiyonlarında

2.7. Febril Nötropenide Destek Tedaviler

2.7.1. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörlerinin, nötropeni gelişmesini önlemek, nötropeni gelişmiş hastalarda nötropeni süresini kısaltmak, enfeksiyon sıklığını azaltmak; nötropenik enfeksiyonlarda ateş, hastanede yatma süresi, antibiyotik kullanımı ve tedavi maliyetini azaltmak, sonuçta sitostatik

kemoterapinin devamlılığını sağlamak ve doz yoğunluğunu arttırabilmek amacıyla kullanımına ilişkin erişkinlerde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (76).

Pediyatrik yaş grubunda febril nötropenik epizodlar sırasında antibiyotik tedavisine ek olarak hematopoetik büyüme faktörü rutin olarak önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda büyüme faktörlerinin nötropeni süresini, hastanede yatış süresini ve bunlara bağlı olarak tedavi maliyetini azalttığını savunulmakta ise de; mortalite oranlarında düşüş sağladıklarına dair yeterli kanıt yoktur (9,77). Bununla birlikte pnömonisi olan hastalarda, hipotansif epizod, ağır sellülit ve sinüzit, sistemik mantar infeksiyonu ve çoklu organ disfonksiyonu varlığında, ileri derecede nötropenik olan ve uygun anti-mikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen infeksiyonlarda kullanılmaları önerilmektedir. Büyüme faktörlerinin kullanımı nötropeni $500-1000/\text{mm}^3$ nötrofil sayısında stabilize edildiğinde kesilmelidir (77,78).

2.7.2. Granülosit Transfüzyonu

Son yıllarda daha etkili antibiyotikler, intravenöz gammaglobulin ve büyüme faktörlerinden oluşan alternatif tedavilerin uygulamaya girmesiyle granülosit transfüzyonlarının kullanımının kısıtlandığı görülmektedir (9,79). Ağır ve uzun süreli nötropenisi olan, antibiyotiklere yanıt alınamayan sepsisli hastalarda, antibiyotiklerin değiştirilmesi, büyüme faktörlerinin uygulanmasına karşın ilerleyen bakteriyel ya da fungal infeksiyon varlığında granülosit transfüzyonlarının uygulanabileceği bildirilmektedir.

2.8. Ateşsiz Nötropenik Hastalarda Koruyucu Önlemler

Nötropenik hastalarda infeksiyondan korumaya yönelik önlemler Tablo 6'da verilmektedir (4,5). Bu konu genel olarak tezin konusu kapsamında olması nedeniyle ayrıntılı olarak tartışılmayacaktır.

2.9. Febril Nötropeni ve Farmako-ekonomi

Kanserli hastalarda nötropenik infeksiyonların önemli bir yönü de ekonomik boyutudur. Febril nötropeni nedeni ile tedavi edilen hastalarda maliyetle ilgili çalışmalar azdır. Bu hastalarda verilen tedavide maliyeti etkileyen başlıca faktörler aşağıda belirtilmiştir (80);

- hastanede yatış maliyeti
- antibiyotik tedavi maliyeti
 - ilaç alım fiyatı
 - tedavi süresi

Tablo 6

Kanserli hastalarda infeksiyonların önlenmesinde alınacak bazı önlemler (4,5)

-
1. Hastanın genel direncinin artırılması
 - a. Aşılama (influenza, pnömokok, hepatit-B)
 - b. Beslenmenin düzeltilmesi
 - c. Lökosit transfüzyonları (sınırlı etki)
 2. İnvaziv girişimlerin azaltılması
 - a. Uzun süreli intravenöz kateterden kaçınılması
 - b. Kesin endikasyonlar dışında idrar sondası takılmaması
 - c. Kan alınması, kemik iliği aspirasyonu, torasentez, parasentez, ince iğne aspirasyonu gibi işlemlerde azami sterilizasyona dikkat edilmesi
 3. Potansiyel patojenlerle kontaminasyonun azaltılması
 - a. Basit ama etkili önlemler
 1. Hasta ve personelin el yıkamaya dikkat etmeleri
 2. Genellikle pişmiş yemeklerin yenilmesi
 3. Suların kaynatılarak içilmesi
 4. Evde genel temizliğe dikkat edilmesi
 - b. Pahalı ve zor önlemler
 1. Laminar hava akımı odalarının kullanılması
 2. Floranın kolonizasyonunun önlenmesi
 - Total mikrobiyal supresyon (oral absorbe edilmeyen antibiyotikler verilmesi, saç ve tırnak bakımına dikkat edilmesi)
 - Selektif mikrobiyal supresyon (kolonizasyon rezistansının korunması)
 1. Trimetoprim-sulfametaksazol
 2. Nalidiksik asit + nistatin veya oral amfoterisin B
 3. Polimiksin + nistatin veya oral amfoterisin B
 - c. Tropikal veya orifisyal antibiyotikler
 - d. Deri hijyeni
 1. Klorheksidin banyoları
 2. Povidon-iyodin aksillar losyonları
 3. Perianal bakım
-

- uygulama ve monitorizasyon ücretleri
- tedavi başarısızlığı nedeniyle yapılan modifikasyonların maliyeti
- ilaca bağlı yan etkilerin tedavi maliyeti

- tanısal testler
- hekim hizmetleri

- hemşire hizmetleri
- diğer kaynakların kullanımı
 - sitokinler
 - kan ürünleri
 - beslenme desteği
- tedavi sırasında kullanılan malzemeler
 - enjektör, serum seti, iğne, branül
- medikal ve paramedikal servisler ve destekler
- yemek ve çamaşır yıkama servisleri
- ayaktan izlem maliyeti

İngiltere'de yapılan bir çalışmada toplam maliyetin %62'sini hastanede yatış maliyetinin oluşturduğu, ortalama antibiyotik maliyetinin 297 sterlin hastanede yatış maliyetinin 960 Sterlin olduğu bildirilmiştir (81). Montero ve arkadaşları'nın (82) çalışmalarında atak başına düşen ortalama antibiyotik maliyeti 318 USD, toplam maliyet 2893 USD bulunmuştur.

Gelişmiş ülkelerde nütropenik çocuklarda risk gruplarına göre intravenöz ve oral ardışık tedaviler, evde tedavi ve oral antibiyotik tedavisi gibi uygulamalarla yaşam kalitesinin artırılması ve maliyetin azaltılmasına yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Bedel-etkinlik analizlerinde özellikle yüksek maliyetli büyüme faktörleri ve profilaktik ilaçların kullanımlarının nütropenik ateş ataklarının önlenmesi ve yaşam kalitesi üzerine rasyonel etkilerinin olup - olmadığı araştırılmaktadır (83).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma 1 Ocak- 31 Mayıs 2001 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma retrospektif* olarak yürütülmüştür.

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Pediatric Onkoloji Bilim Dalı Arşivi incelenerek 1 Ocak 1996- 31 Mayıs 2001 tarihleri arasında Pediatric Onkoloji Bilim Dalı'nda izlem ve tedavisi sürdürülen hasta dosyaları belirlendi. Söz konusu süre içinde izlemde olan toplam 245 maliyn tümörlü hastanın onkoloji dosya kayıtları incelendi ve nötropenik ateş tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalar belirlenerek çalışma grubunun ön seçimi yapıldı. Çalışma periyodunda nötropenik ateş atağı nedeniyle izlenen kanserli çocuklarda;

- Yaş ve cinsiyet
- Tümör tipi ve evresi kaydedildi.

Aşağıda belirtilen nötropeni ve ateş kriterlerini tamamlayan ataklar çalışmaya alındı.

Nötropeni: ANS'nin $<1000/\text{mm}^3$ olması ya da hastanın başvuru anında potansiyel nötropeni döneminde bulunması

Ateş: Vücut ısısının aksiller ölçümle bir kez $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde veya 12 saatlik periyotta iki veya daha fazla ölçümde ya da 24 saatlik periyotta üç veya daha fazla ölçümde $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde saptanması

3.2. Nötropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi

3.2.1. Nötropenik Ateş Ataklarının Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Nötropenik ateş atakları aşağıdaki özellikler yönünden değerlendirildi;

- atak başvurusu sırasında kaydedilen en yüksek ateş,
- atak sırasında hastanın bulunduğu ortam (ev veya hastane),
- ateşin saptandığı andan ampirik anti-mikrobiyal tedavi başlanmasına kadar geçen süre,
- atak öncesindeki son bir haftada kullanılan ilaçlar, dozları ve süreleri,
- atak sırasında santral venöz kateter varlığı, kateteri bulunan hastalarda kateterin tipi ve uygulanım süresi belirlendi.

*Değerlendirme retrospektif olmakla birlikte tedavi edilen atakların %40'ı bizzat tarafımdan izlenmiştir. Oturmuş tedavi protokolleri nedeniyle çalışma büyük oranda prospektif, ancak verilerin analizi retrospektiftir.

Nötropenik ateş nedeniyle başvuru sırasında hastalara ait aşağıdaki özellikler değerlendirildi;

- atak sırasında maliyencesinin durumu (remisyon ve aktif hastalık varlığı),
- atak öncesi uygulanan kemoterapi protokolü,
- atak öncesi son iki ay içinde uygulanan radyoterapi alanı ve dozu,
- son kemoterapi küründen itibaren geçen süre,
- uygulanan kemoterapötiklere bağlı olarak son kemoterapi siklusunun ilk gününden itibaren ANS'nin en düşük düzeylerde saptanması beklenen gün belirlenerek potansiyel nötropeni süresi hesaplandı. Ateşin saptandığı günden itibaren potansiyel nötropeni döneminin sonuna kadar geçen süre hesaplanarak beklenen nötropeni süresi belirlendi. İndüksiyon kemoterapisi alan hastalarda potansiyel nötropeni döneminin yeni tedavi kürünün başladığı güne kadar sürmesi nedeniyle beklenen nötropeni süresinin; son kemoterapi siklusunun ilk gününden bir sonraki tedavi siklusunun ilk gününe kadar geçen süreye eşdeğer olduğu kabul edildi.

3.2.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Fizik İnceleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların nötropenik ateş atağı başvurusunda kan basıncı, nabız ve solunum sayıları kaydedilerek yaşamsal fonksiyonları yönünden değerlendirildiler. Atak sırasında klinik infeksiyon odakları yönünden kulak-burun-sinüs, üst ve alt solunum yolu, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi ve santral venöz kateterlerde saptanan muayene bulguları kaydedildi.

3.2.3. Nötropenik Ateş Ataklarında Laboratuvar Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Her atak için hastaneye başvuru sırasında hastaların beyaz küre, ANS, hemoglobin ve trombosit değerleri, karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, total ve direkt bilirubin düzeyleri), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), idrar analizleri ve radyolojik tetkikleri değerlendirildi. Hastalardan alınan mikrobiyolojik kültürlerde ilk 72 saatte tanımlanan etken ve ilaç duyarlılıkları belirlendi. İncelenen hasta grubunun nötropenik olması nedeniyle tüm kültür çalışmalarında izole edilen 10^3 koloni / ml ve üstündeki bakteri üremeleri anlamlı kabul edildi. Ayrıca etken tanımlamaya yönelik yapılan diğer mikrobiyolojik testler de kaydedildi.

3.2.4. Nötropenik Ateş Ataklarında İnfeksiyonun Dökümantasyon Şeklinin Belirlenmesi

Klinik ve laboratuvar verilerin ışığında infeksiyonun dökümantasyon şekli aşağıda belirtilen tanımlamalara göre gruplandırıldı;

1. *Mikrobiyolojik dökümantasyon*: İnfeksiyon odağının mikrobiyolojik ve / veya klinik olarak kanıtlanması

a. *Bakteriyemi-fungemi*: Enfeksiyon odağının var olup - olmamasına bakılmaksızın etkenin kanda izolasyonu olarak tanımlandı. Bakteriyemi ile birlikte farklı odaklarda farklı etkenlerin tanımlanması durumunda bakteriyeminin eşlik ettiği diğer enfeksiyonlar terimi kullanıldı.

b. *Kateter ilişkili enfeksiyonlar*

i) Kateter ilişkili bakteriyemi-fungemi: Kateterden elde edilen kan kültüründe mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen enfeksiyonun varlığına karşılık, periferik kan kültüründe üreme saptanmaması olarak tanımlandı. Bununla birlikte kateterden alınan kan kültüründe üreme saptanmasına rağmen eş zamanlı kan kültürünün alınamadığı durumlar ile - merkezimizde kantitatif değerledirmenin yapılamaması nedeniyle - gerek kateterden ve gerekse kandan aynı etkenin izole edilmesi durumunda kateter ilişkili olası enfeksiyon (bakteriyemi) tanımı kullanıldı.

ii) Kateter çıkış yeri enfeksiyonu: Kateterin yerleştirildiği bölgedeki eritem, duyarlılık ve / veya pürülan akıntının klinik olarak saptanması olası kateter çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlandı. Bu bölgeden alınan kültürde mikrobiyolojik dökümantasyonla etkenin gösterilmesi kateter çıkış yeri enfeksiyonu olarak adlandırıldı.

iii) Kateter tünel enfeksiyonu: Kateter tüneli boyunca eritem ve / veya duyarlılığın varlığı

c. *Bakteriyemi-fungemi dışı dökümanite enfeksiyon*; bu grup altında farklı odaklarda farklı etkenlerin izolasyonu durumunda çok odaklı bakteriyemi dışı enfeksiyon tanımı kullanıldı. Aynı atakta farklı odaklarda aynı etkenin izolasyonu durumunda monomikrobiyal enfeksiyon, birden fazla etkenin izolasyonu durumunda ise polimikrobiyal enfeksiyon terimleri kullanıldı.

2. *Klinik dökümantasyon*: Mikrobiyolojik dökümantasyon olmaksızın lokalize enfeksiyon bulgularının saptanması olarak tanımlandı.

3. *Olası enfeksiyon (odağı bilinmeyen ateş)*: Klinik ve mikrobiyolojik dökümantasyon yapılamayan enfeksiyon atakları olarak kabul edildi.

4. *Enfeksiyon dışı ateş*: Primer onkolojik hastalığa veya uygulanan tedaviye bağlı ateş olarak tanımlandı.

3.2.5. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Değerlendirmesi

3.2.5.1. Ampirik Anti-mikrobiyal Tedavinin Değerlendirilmesi

Hastaların nötropenik ateş nedeniyle hastaneye yatışlarının ilk 24 saatinde başlanan tüm antibiyotik ve anti-fungal tedaviler ampirik tedavi kapsamında değerlendirildi. Anti-viral ilaçlar uygulanım endikasyonlarının klinik bulgulara dayanması nedeniyle sadece diğer ilaçlarla ortak şemalarda kullanılmaları durumunda ampirik tedavi (şeması) kapsamında incelendiler. Ampirik tedavide başlanan her ilacın uygulama dozu, uygulama şekli ve süresi kaydedildi. Her atakta başlangıçta uygulanan anti-mikrobiyal tedavide modifikasyon yapılıp yapılmadığı, modifikasyon gereken hastalarda modifikasyon endikasyonu, yapıldığı gün ve modifikasyon sırasında yeni klinik,

radıyolojik ve mikrobiyolojik parametreler kaydedildi. İlaç değışikliğı veya ilavesi aşağıdaki başlıklar altında gruplandırıldı;

- ampirik kombinasyonda değışiklik
- glikopeptid ilavesi
- anti-fungal ilavesi
- anti-viral ilavesi

3.2.5.2. Nötropenik Ateş Atağı Periyodunda Uygulanan Destek Tedavilerin Değerlendirilmesi

Hastalara her atakta uygulanan hematopoetik büyüme faktörleri, kullanım endikasyonları ve uygulama süreleri, kan ve kan ürünleri desteğı gereken hastalarda transfüze edilen ürünün miktarı, beslenme desteğinde ise kullanılan enteral veya parenteral ürünün uygulandığı süre kaydedildi.

3.2.5.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Nötropeni ve Ateşin Kontrol Süresi

Antibiyotik tedasinin başlandığı saatten itibaren sayılarak her 24 saat bir tedavi günü kabul edildi. Tedavi periyodunda ANS'nın $1000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde saptandığı ilk tedavi günü nötropeninin son günü kabul edilerek ateşin saptandığı günden nötropeninin son gününe kadar geçen süre nötropeni süresi olarak tanımlandı. Tedavi altındaki hastalarda yedi gün içinde tekrarlamaması koşuluyla vücut ısısının normal sınırlarda seyrettiğı ilk tedavi günü ise ateşin kontrol süresi olarak değerlendirildi.

Yatış ve Anti-mikrobiyal Tedavi Süresi

Yatış süresi hastaların nötropenik ateş nedeniyle hastanede kaldıkları gün, ilaç kullanım süresi ise hastanede yatış periyodunda uygulanan intravenöz ve taburcu olmalarından sonra oral antibiyotik kullanım günlerinin toplamı olarak tanımlandı.

Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi

Ampirik tedavi başarısını değerlendirmede;

Modifikasyonsuz başarı; ampirik anti-mikrobiyal kombinasyonda değışiklik yapılmaksızın infeksiyon bulgularının tümüyle düzelmesi

Modifikasyonlu başarı; ampirik kombinasyon değışikliğı ile infeksiyon bulgularının tümüyle düzelmesi,

Genel tedavi başarısı; başlangıç anti-mikrobiyal kombinasyona başka bir ilaç eklenmeden ya da eklenerek ateşin normal düzeylere inmesi ve nötropeninin düzelmesi, ateşin bu nötropeni periyodunda en az yedi gün süreyle ortaya çıkmaması,

Tedavi başarısızlığı; başlangıç tedavisinde modifikasyon yapılmasına rağmen infeksiyonun kontrol altına alınamaması ve primer infeksiyon veya tedavi toksisitesine bağlı ölüm şeklinde tanımlandı.

İnfeksiyonun yenilemesi; modifikasyonsuz veya modifikasyonlu tedavi uygulamalarında tedavi kesiminden sonra ilk yedi gün içinde aynı infeksiyonun yeniden ortaya çıkması şeklinde tanımlandı.

Süper-infeksiyon; tedavi sırasında aynı infeksiyon odağında ya da ampirik anti-bakteriyal tedavi başladıktan üç gün sonra farklı bir alanda farklı bir etkenle oluşan infeksiyon olarak değerlendirildi.

3.2.6. Tedaviye Bağlı Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Anti-mikrobiyal tedavide kullanılan ilaçlar dışında ortaya çıkan yan etkileri açıklayacak başka bir neden yoksa ve ilaçlar kesildiğinde bulgular düzeliyorsa ilaç yan etkisi olarak kabul edildi. İlaça bağlı nefrotoksisite tanımlamasında hipotansiyon, hipovolemi gibi renal fonksiyon bozukluğuna yol açan diğer faktörlerin bulunmadığı ya da sisplatin, amfoterisin-B gibi diğer nefrotoksik ilaç tedavisi uygulanmayan ataklarda BUN ve kreatinin değerlerinin yaş için normal sınırların üstüne yükselmesi ve / veya idrar dansitesinde düşüklük ve proteinürinin varlığı esas alındı. Benzer bulgulara neden olabilecek ek patoloji olmaması durumunda serum elektrolit ve albümin düzeylerindeki değişikliklerin anti-mikrobiyal ilaçlara bağlı olduğu kabul edildi. Antibiyotiklere bağlı hepatotoksisite; başka hepatotoksik ilaç kullanımı ya da diğer hepatotoksik nedenler olmaksızın transaminaz ve / veya bilirubin değerlerinin normal sınırların üzerine yükselmesi olarak tanımlandı.

3.2.7. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyetinin Değerlendirilmesi

Tüm ataklar için aşağıdaki parametreler değerlendirilerek elde edilen değerler 31 Mayıs 2001 tarihli döviz kurunda belirlenmiş USD karşılığına çevrilerek her parametrenin ve tedavinin toplam maliyeti hesaplandı.

- Hastane yatış maliyeti; Dokuz Eylül Üniversitesi Muzaffer Müfit Kayhan Onkoloji Hastanesi'nde tek kişilik odalarda bir gecelik yatak maliyeti, günlük yatış maliyeti olarak hesaplandı. Günlük yatış maliyetinin yatış günü ile çarpımı ile toplam yatış maliyeti elde edildi.
- İlaç tedavi maliyeti; İlaçlara ait maliyet değerlendirmesinde ilgili ilacın hastanın kilosuna uygun doz başına düşen miktarı hesaplandı. Parenteral ilaçlar için her doz uygulamasında ilacın bir birim formunun tüketildiği kabul edildi. Oral ilaçlar için günlük maliyet değerlendirmesinde hastanın kilosuna uygun ilaç miktarı, toplam ilaç maliyeti değerlendirmesinde ise kutu sayısı esas alındı. İlaç fiyatları hastane eczanesinde bulunan ticari firma formlarının ortalama birim fiyatı üzerinden belirtildi.

- i. *Anti-mikrobiyal ilaç tedavisi maliyeti*; Hastaların nütropenik ateş periyodunda almış oldukları antibiyotik, anti-fungal ve antiviral ilaçların her hasta için günlük miktarları hesaplandı. Atak periyodunca uygulanan toplam miktar, günlük miktarın ilaç günü ile çarpımıyla elde edildi
- ii. *Hematopoetik büyüme faktörü maliyeti*; Anti-mikrobiyal ilaç tedavi maliyetine benzer esaslarla hesaplandı. Her hasta için günlük ve atak periyodunda uygulanan toplam miktarlar belirlendi.
- iii. *Toplam ilaç maliyeti*; Nütropenik ateş periyodunda uygulanan anti-mikrobiyal ilaçlar ve hematopoetik büyüme faktörlerinin günlük ve toplam fiyatlarının toplamı ile günlük ve toplam ilaç maliyeti hesaplandı.

c. Toplam tedavi maliyeti

- i. *Günlük toplam tedavi maliyeti*; Her atak için bir günlük yatış ve ilaç tedavi maliyetlerinin tutarı olarak hesaplandı.
- ii. *Toplam tedavi maliyeti*; Her atak için tedavi periyodu süresince toplam yatış ve ilaç maliyetlerinin toplamı ile elde edildi.

3.3. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma grubunu oluşturan hasta ve ataklara ilişkin veriler Ek-1a'da verilen veri toplama formu kapsamında kaydedildi. Bu veriler Ek-1b'de ayrıntısı verilen kodlama düzeni kullanılarak "SPSS for Windows Release 6.0" programına yüklendi (93). Tablo ve grafiklerin çiziminde "MICROSOFT OFFICE'95 Excel" programları kullanıldı.

Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart sapma ($\pm$ SD) değerleri belirlendi. Değişkenlerdeki aşırı uç değerlerin varlığında merkezi eğilim ölçütü olarak ortanca kullanıldı.

Kategorik değişken sıklıkları arasında farklar Ki-kare (X^2) ve Fisher'in kesin Ki-kare testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım Kruskal Wallis testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ampirik tedavi başarısı ve tedavi yanıtını etkileyen faktörler ve tedavi maliyetini belirleyen faktörler korelasyon ve regresyon analizi yöntemleriyle belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen "p" değeri; "p<0,05" olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (84).

4. BULGULAR

1 Ocak 1996-31 Mayıs 2001 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda izlem ve tedavisi sürdürülen 38 kanserli çocukta toplam 96 nötropenik ateş atağı* değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastalara ait bazı özellikler ve tümör tiplerine göre dağılım Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7
Nötropenik ateş atağı nedeniyle izlenen hastalara ait özellikler

Toplam hasta sayısı	38
Yaş ortalaması $\pm$ SD (yıl)	9,5 $\pm$ 5,9
Yaş sınırları	2,5 ay-18 yaş
Cinsiyet (E/K)	20/18
Tümör tiplerine göre hastaların dağılımı	
Lenfoproliferatif tümörler	16 (42)*
Hodgkin hastalığı	1
Non-Hodgkin lenfoma	15
Solid tümörler	22 (58)
Nöroblastom	6
Yumuşak doku tümörleri**	5
Santral sinir sistemi tümörleri	4
Kemik tümörleri***	3
Wilms tümörü	1
Retinoblastom	1
Germ hücreli tümörler	1
Karaciğer tümörü	1

*; %; **,Rabdomiyosarkom 4, "clear cell "sarkom 1; ***, Osteosarkom 2, ekstra-osseöz Ewing sarkomu 1

4.1. Nötropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi

4.1.1. Nötropenik Ateş Ataklarının Genel Özellikleri

Çalışma periyodu kapsamında değerlendirilen 96 nötropenik ateş atağına ait bazı özellikler Tablo 8'de, atakların yıllara ve tümör tiplerine göre dağılımı Şekil 3'de verilmiştir. Beş yıldan uzun

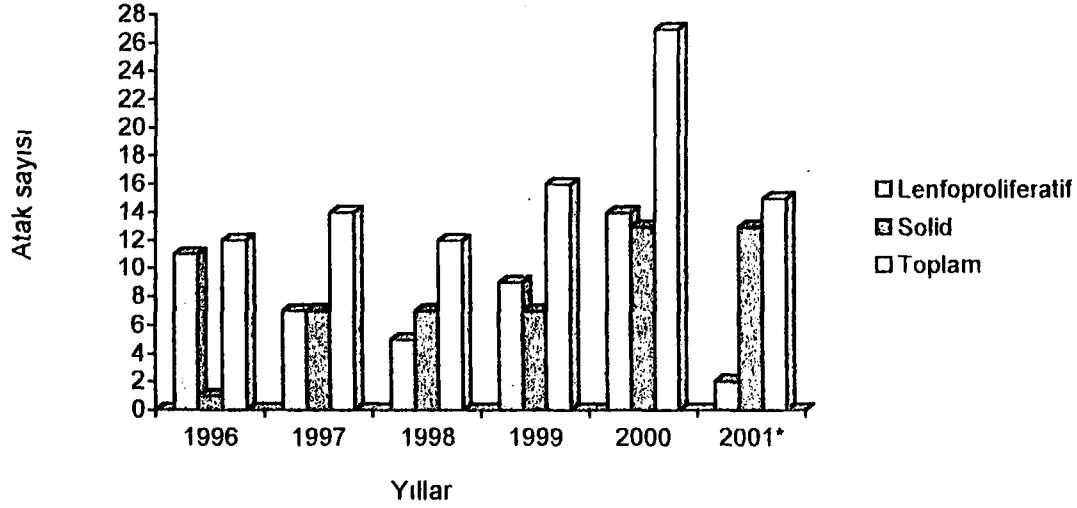
* Belirtilen tarihler arasında 39 kanserli çocukta toplam 98 nötropenik ateş atağının tanımlandığı ancak ilk 48 saatlik izlem sürecinde iki atakta ateş nedeninin primer onkolojik hastalık olduğunun saptanması ve onkolojik tedavisi önceden kesilmiş söz konusu iki hastanın progresif onkolojik hastalıklarına bağlı olarak kaybedilmesi nedeniyle iki atak çalışma grubu dışında bırakılmıştır.

Tablo 8
Nötropenik ateş ataklarına ait bazı özellikler

Toplam atak sayısı	96
Ortalama atak sayısı $\pm$ SD (sınırları)	2,5 $\pm$ 1,6 (1-7)
Atak sayılarının dağılımı	
1 atak	14
2 atak	8
3 atak	7
4 atak	4
5 atak	2
6 atak	2
7 atak	1
Yaş gruplarına göre atakların dağılımı	
0-5 yaş	29 (30)*
6-10 yaş	19 (20)
11-15 yaş	21 (22)
>15 yaş	27 (28)
Tümör tiplerine göre atakların dağılımı	
Lenfoproliferatif tümörler	48 (50)
Hodgkin hastalığı	2
Non-Hodgkin lenfoma	46
Solid tümörler	48 (50)
Nöroblastom	17
Yumuşak doku tümörleri	10
Santral sinir sistemi tümörleri	4
Kemik tümörleri	8
Wilms tümörü	4
Retinoblastom	2
Germ hücreli tümörler	2
Karaciğer tümörü	1
Primer maliyn hastalık durumuna göre atakların dağılımı	
Aktif hastalık	64 (67)
Remisyon	32 (33)

*; %

sürekli çalışma periyodunda, en fazla nötropenik ateş atağı 2000 yılında izlenmiştir. 1996 yılından sonraki süreçte solid tümürlü grupta nötropenik ateş ataklarının sayısındaki göreceli artış anlamlı bulunmuştur (p=0,004).



Şekil 3: Nötropenik ateş ataklarının yıllara ve tümör tiplerine göre dağılımı

*1 Ocak-31 Mayıs 2001 tarihleri arasındaki süreyi kapsamaktadır

Tablo 9

Nötropenik ateş ataklarında beyaz küre ve absölü nötrofil sayıları

Başvuruda ortalama beyaz küre sayısı $\pm$ SD (/mm ³) (sınırları)	941,05 $\pm$ 887,20 (100-7400)
Başvuruda ortalama ANS (/mm ³) (sınırları)	0 (0-1000)
ANS'na göre atakların dağılımı (/mm³)	
<100	59 atak
100-500	25 atak
>500	12 atak

Nötropenik ateş nedeniyle izlenen hastaların hastaneye başvurularındaki beyaz küre ve ANS değerleri Tablo 9'da verilmiştir. Atakların %87'sinde ANS 500/mm³'ün altında olup 53 atakta ANS "0" saptanmıştır. Lenfoproliferatif tümörlü grupta 30 atakta, solid tümörlü grupta 29 atakta ANS 100/mm³'ün altında olup tümör tipine göre ANS'da farklılık saptanmamıştır (p=0,722). Beyaz küre sayısı 7400/mm³ olan solid tümörlü bir hastada, klinik bulgular viral üst solunum yolu infeksiyonu ile uyumlu olmakla birlikte ANS'nın 140/mm³ olması nedeniyle nötropenik ateş ilkelerine göre tedavi edildiği belirlendi.

Nötropenik ateş ataklarının tüm hastalar için son kemoterapi kürünün bitiminden ortalama 7,7 $\pm$ 4,4 (0-28) gün sonra görüldüğü, bu sürenin atakların %46'sında (45 atak) kemoterapi sonrası 1-7 gün, %43'ünde (42 atak) 8-14 gün, %4'ünde (4 atak) 15-21 gün ve 1 atakta 28 gün olduğu, 4 atakta ise kemoterapi periyodunda nötropenik ateş kriterlerinin tamamlanarak kemoterapinin kesildiği ve antimikrobiyal tedavinin başlandığı belirlendi.

Nötropenik ateş atağı öncesinde hastaların almış oldukları kemoterapi şemalarının ayrıntısı Ek-3'de verilmiştir. Her atak için potansiyel nötropeni süresi ve beklenen nötropeni süresi hesaplandı. Tüm ataklar için ortalama beklenen nötropeni süresi $7,8 \pm 5,2$ (0-21) gün olarak belirlendi. Beklenen nötropeni süresi 47 atakta 7 günden kısa, 41 atakta 7-15 gün, sekiz atakta 15 günden uzundu. Beklenen nötropeni süresi solid tümörlü grupta (ortalama $9,6 \pm 4,9$ gün) lenfoproliferatif tümörlü gruba (ortalama $6,1 \pm 5,0$ gün) oranla uzun bulundu ($p=0,002$).

Nötropenik ateş atağı öncesindeki iki aylık sürede dokuz atakta radyoterapi uygulanımı mevcuttu. Solid tümörlü hastalarda görülen altı atakta radyoterapi uygulama alanları; kranial ve sağ orbital, kraniospinal, paranazal bölge, servikal bölge, sağ hemitoraks ve tüm batındı. Paraspinal nöroblastomlu bir olguda T₇-L₁ vertabralara radyoterapi uygulanımını izleyen iki ay içinde iki nötropenik ateş atağı gözlemlendi. Non-Hodgkin lenfomalı bir olguda ise; nötropenik ateş atağı öncesindeki iki ay içinde tüm kranium ve testis ışınlanması yapıldı. Dört atakta radyoterapi dozunun 3000 cGy'in üzerinde olduğu belirlendi.

Hastaların başvuruda ateş kriterleri değerlendirildi. 78 hastada ateş bir kez $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde, 16 hastada 12 saatlik periyotta iki kez $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ve iki hastada ise 24 saatlik periyotta üç kez $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde saptanarak tedaviye başlandığı belirlendi.

Otuz bir atakta hastanede yatış periyodunda nötropenik ateş atağının saptandığı, 65 atakta ise hastaların hastane dışında bulunup ateş nedeniyle başvurduğu belirlendi. Hastane dışından başvuran hastalar için, ateşin saptandığı andan hastaneye başvuruya kadar geçen ateş-başvuru süresi; 11 hastada 6 saat, 20 hastada 6-12 saat, 29 hastada 12-24 saat, beş hastada 24 saatten sonraki periyoddu. Atakların %94'ünde hastaneye başvuru süresinin ateşin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde olduğu belirlendi.

Çalışma grubundaki hastaların hiç birinde nötropenik ateş profilaksisindeki endikasyonlarla antibakteriyel profilaksi uygulanmamıştı. Atak öncesindeki periyotta nötropeni süresini kısaltmaya yönelik olarak 23 atakta hematopoetik büyüme faktörleri ve üç atakta steroid kullanıldığı belirlendi.

4.1.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Enfeksiyon Odaklarının Değerlendirilmesi

Nötropenik ateş nedeniyle yatırılan hastalarda başvuruda yapılan fizik incelemede 36 atakta klinik enfeksiyon odağı bulunamadı. Oral mukoziti ve gastroenteriti bulunan iki hastada başvuruda hipotansiyon ve taşikardi ile karakterize hemodinamik bozukluklar ve bir hastada dehidratasyona ikincil gelişen prerenal azotemi mevcuttu. Diğer ataklar sırasında hastalarda organ disfonksiyonuna ait klinik ve laboratuvar özellikler saptanmadı.

Tüm hastalardan başvuru sırasında postero-anterior akciğer grafisi, süregelen ateşi olan beş hastada batın ultrasonografisi ve bir hastada batın ultrasonografisi ile birlikte ekokardiyografi yapıldığı belirlendi. Çalışma grubu içinde klinik olarak akciğer enfeksiyonu bulguları mevcut olan üç hastadan sadece birinde radyolojik bulgular klinik enfeksiyon odağını destekler nitelikteydi. Diğer radyolojik tetkiklerde enfeksiyon odağını tanımlayıcı herhangi bir bulgu saptanmadı.

Tanı anında ANS $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda %64 oranında, $100/\text{mm}^3$ 'ün üstündeki hastalarda %62 oranında klinik enfeksiyon odağı mevcuttu. ANS "0" olan 53 atağın 20'sinde klinik

Tablo 10
Absolü nötrofil sayısına göre klinik infeksiyon odaklarının dağılımı

Klinik infeksiyon odağı	Başvuruda ANS (/mm ³)		
	<100	100-500	>500
İnfeksiyon odağı bulunmayanlar	23	7	6
İnfeksiyon odağı bulunanlar	36	18	6
Oral kavite	19	9	2
Gastrointestinal sistem (oral kavite hariç)	5	2	1
Alt solunum yolu	2	1	-
Deri ve yumuşak doku	1	2	1
Üriner sistem	1	3	-
Çok odaklı*	8	1	2
Toplam	59	25	12

*: 1 atakta mukozit ve idrar yolu infeksiyonu, 1 atakta idrar ve yumuşak doku infeksiyonu, 9 atakta oral kavite ve gastrointestinal sistem infeksiyonu (4 anal ve oral mukozit, 1 mukozit ve özefajit, 1 oral mukozit ve diyare, 2 oral mukozit ve perianal sellülit, 1 atakta oral mukozit, rektit ve perianal sellülit)

Tablo 11
Absolü nötrofil sayısına göre infeksiyonun dökümantasyonu

İnfeksiyonun dökümantasyon şekli	Atak		Başvuruda ANS (/mm ³)		
	Sayı	%	<100	100-500	>500
Mikrobiyolojik dökümantasyon	15	15	7	5	3
Bakteriyemi	5	-	3	1	1
Bakteriyemi dışı	10	-	4	4	2
Klinik infeksiyon	49	51	32	13	4
Olası infeksiyon	32	34	20	7	5
Toplam	96	100	59	25	12

infeksiyon odağı bulunmazken, 18 hastada oral mukozit, üç hastada gastrointestinal sistem, bir hastada alt solunum yolu, bir hastada deri ve yumuşak doku, bir hastada idrar yolu infeksiyonu ve yedi hastada birden çok klinik infeksiyon odağı mevcuttu. ANS'na göre klinik infeksiyon odakları arasında farklılık saptanmadı (p=0,706) [Tablo 10].

Nötropenik ateş ataklarında olası ve dökümantasyon oranları sırasıyla %34 ve %66 bulundu. ANS<500/mm³ olan atakların 12'sinde mikrobiyolojik, 8'inde klinik dökümantasyon yapıldı. Başvurudaki ANS'na göre infeksiyon dökümantasyon oranları arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,937) [Tablo 11].

Tablo 12

İnfeksiyon odaklarının altta yatan hastalık ve dökümantasyona göre dağılımları

	Lenfoproliferatif tümörler			Solid tümörler		
	Bakteriyemi	Bakteriyemi dışı Üreme	Üreme olmayan	Bakteriyemi	Bakteriyemi dışı Üreme	Üreme olmayan
Klinik infeksiyon odağı						
İnfeksiyon odağı yok	-	-	16	2	1	17
Oral kavite	1	1	12	-	1	15
Gastrointestinal sistem (oral kavite hariç)	-	-	6	-	-	2
Alt solunum yolu	-	-	-	-	1	2
Deri ve yumuşak doku	-	-	1	-	2	1
İdrar yolu	-	1	-	-	2	1
Çok odaklı	2	1	7	-	-	1
Toplam	3	3	42	2	7	39

Lenfoproliferatif tümürlü grupta mikrobiyolojik dökümantasyon oranı %12, bakteriyemi oranı %6 iken, solid tümürlü grupta bu oranlar sırasıyla %18 ve %4 bulundu. Hastaların tümör tiplerine göre klinik infeksiyon odakları ve infeksiyon dökümantasyon oranları arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,547$, $0,647$) [Tablo 12].

İnfeksiyon dökümantasyon oranlarının yaş gruplarına göre değerlendirmesinde beş yaşın altındaki hastalarda mikrobiyolojik dökümantasyon ve bakteriyemi oranları (sırasıyla %13 ve %3) ile beş yaşından büyük hastalara (%16 ve %6) göre anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,630$, $0,611$).

Nötropenik ateş atağı sırasında 10 hastada subklavian yerleşimli santral venöz kateter mevcuttu. Üç atakta açık uçlu çift lümenli kateter, yedi atakta tek lümenli port vardı. Tüm santral kateterlerin nötropenik ateş atağından ortanca 63 (2-362) gün önce yerleştirildikleri belirlendi. Kateterin yerleştirildiği günden itibaren nötropenik ateş atağının saptandığı güne dek geçen süre kateter günü olarak hesaplandı. Bu süre üç atakta 0-30 gün, iki atakta 31-60 gün ve beş atakta 60 günden uzundu. Kateter günü; açık uçlu kateterler için median 19 (2-36) gün, portlar için ortalama $129,0 \pm 113,7$ (16-362) gün saptandı. Nötropenik ateş atağı sırasında kateteri bulunan hastalarda klinik infeksiyon odağı iki atakta oral mukozit, bir atakta gastrointestinal sistem, iki atakta çok odaklı infeksiyon olup beş atakta klinik infeksiyon odağı tanımlanamadı. Olgularda kateter ilişkili infeksiyonlara ait klinik infeksiyon bulguları yoktu. Kateterden alınan kan kültürlerinden (tüm açık uçlu kateterlerde her lümeninden kültür alındı) ikisinde mikrobiyolojik dökümantasyon yapıldı. Santral venöz kateteri bulunan hastalarda bakteriyemi oranı (2/10), kateteri olmayan hastalara (3/86) göre yüksek saptanmakla birlikte farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,113$).

Mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan 15 nötropenik ateş atağında 20 farklı etken izole edildi (Tablo 13). Bakteriyel etkenler arasında *E. coli* ve *K. pneumonia* en sık saptanan Gram (-) etkenlerdi. *E. Coli*'de 1999 yılında, *K. pneumonia*'da ise; 2000 yılında, önceki yıllardan farklı olarak amikasin direnci saptandı.

Tablo 13

Doksan altı nötropenik ateş atağında mikrobiyolojik olarak dökümante edilen etkenler

Etken tipi	Monomikrobiyal enfeksiyon	Polimikrobiyal enfeksiyon	Bakteriyemi / fungemi	Bakteriyemi dışı enfeksiyon	Toplam atak sayısı
Gram (+) bakteriler	6	2	3	5	8
<i>Enterococcus</i>	1	1	1	1	2
<i>Staphylococcus</i>	4	-	2	2	4
<i>S. aureus</i>	3	-	1	2	3
Koagülaz (-) <i>Staphylococcus</i>	1	-	1	-	1
<i>Streptococcus</i>	1	1	-	2	2
A grubu <i>Streptococcus</i>	1	-	-	1	1
A grubu dışı <i>Streptococcus</i>	-	1	-	1	1
Gram (-) bakteriler	8	2	2	8	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1	2
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	1	1*	2	3
<i>E. coli</i>	3	-	-	3	3
<i>Enterobacter</i>	1	-	-	1	1
<i>Shigella flexnerii</i>	1	-	-	1	1
Fungal	-	2	2	-	2
<i>Candida albicans</i>	-	1	1	1-	1
<i>Candida non-albicans</i>	-	1	1*	-	1

*: Kateter ilişkili enfeksiyon

İki nötropenik ateş atağında farklı odaklarda bakteriyel ve fungal, bir atakta ise farklı odaklarda farklı bakterilerin mikrobiyolojik olarak dökümante edilmesi nedeniyle üç atakta etken tanımı polimikrobiyal olarak yapıldı. Fungal enfeksiyonların bakteriyemi veya bakteriyemi dışı dökümante enfeksiyonlara eşlik ettiği saptandı. Fungal enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak dökümante edildiği iki atakta nötropeni süresinin 10 günden uzun olduğu belirlendi.

4.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Değerlendirmesi

4.2.1. Başlangıç Ampirik Anti-Mikrobiyal Tedavinin Değerlendirilmesi

Bölümümüzde nötropenik ateşli ataklarda standart olarak uygulanan başlangıç ampirik antibiyotik şeması seftazidim ve amikasin kombinasyonu olmasına rağmen Ocak 1996-Mayıs 2001 tarihleri arasındaki beş yılı aşkın sürede anti-mikrobiyal tedavi şemaları kapsamında beş farklı tedavi şemasının uygulandığı belirlendi. Çalışmanın bundan sonraki bölümünde tedavi şemaları Tablo 14'de verilen gruplandırma sistemi doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Tablo 14
Nötropenik ateş ataklarında uygulanan tedavi şemaları

Tedavi şeması	Anti-mikrobiyal tedavi	Atak sayısı (%)
Şema I	Monoterapi	6 (6)
Şema Ia	<i>Sefepim monoterapisi</i>	4
Şema Ib	<i>Meropenem monoterapisi</i>	2
Şema II	Kombine ikili antibiyotik tedavisi	67 (70)
Şema IIa	<i>Karbapenem ve amikasin</i>	18
Şema IIb	<i>Seftazidim ve amikasin</i>	44
Şema IIc	<i>Diğer*</i>	5
Şema III	Glikopeptid ilaveli tedavi şemaları**	3 (4)
Şema IV	Anti-fungal ilaç ilaveli tedavi şemaları***	18 (18)
Şema V	Diğer	2 (2)
Şema Va	<i>Anti-viral ilaç ilaveli tedavi şemaları</i>	1
Şema Vb	<i>Anti-fungal ve anti-viral ilaç ilaveli tedavi şemaları</i>	1

*Birer atakta piperasilin ve amikasin, piperasilin ve ornidazol, sulbaktam-ampisilin ve seftazidim ve 2 atakta seftazidim, amikasin ve ornidazol uygulandı; **İki atakta vankomisin ve bir atakta teikoplanin uygulandı; ***Tümünde flukonazol uygulandı.

Tablo 15
Klinik infeksiyon odakları ile ampirik tedavi şemalarının ilişkisi

Klinik infeksiyon odağı	Ampirik tedavi şeması [#]				
	Şema I	Şema II (IIa/IIb)	Şema III	Şema IV	Şema V
İnfeksiyon odağı yok	0	32 (9/23)	2	-	-
Oral kavite	3	14 (1/10)	-	12	1
Gastrointestinal sistem (Oral kavite hariç)	1	5 (1/3)	1	1	-
Alt solunum yolu	-	3 (0/3)	-	-	-
Deri ve yumuşak doku	-	4 (2/2)	-	-	-
Üriner sistem	-	4 (3/1)	-	-	-
Çok odaklı	-	5 (2/2)	-	5	1

[#] Açıklama için Tablo 14'e bakınız

Seftazidim amikasin kombinasyonundan farklı tedavi şemalarının başlanma gerekçeleri klinik infeksiyon odakları yönünden değerlendirildi. Karbapenem ve amikasin tedavisi başlanan grup içinde klinik infeksiyon odaklarının; iki atakta yumuşak doku, üç atakta gastrointestinal sistem olduğu, 13 atakta ise gerekçenin kaydedilmediği saptandı. Glikopeptid ilaveli tedavi kombinasyonları uygulanan ataklarda; iki atakta santral venöz kateter ve bir atakta ventrikülo-peritoneal şant bulunduğu, ornidazol eklenen üç atakta ise anal selülit, anal fissür ve rektit ile uyumlu klinik infeksiyon bulgularının var olduğu belirlendi. Başlangıç tedavisine flukonazol eklenen tüm ataklarda fungal mukozit ve / veya özefajiti düşündürülen klinik bulgu ve yakınmalar mevcuttu.

Doksan altı nütropenik ateş atağında ampirik anti-mikrobiyal tedavi şemalarının uygulanım oranlarının klinik infeksiyon odaklarına göre dağılımı Tablo 15'de verilmiştir. Başvuruda saptanan klinik infeksiyon odaklarına göre ampirik tedavi seçiminde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,338$). Kombine ikili antibiyotik tedavisi uygulanan grupta klinik infeksiyon odaklarının dağılımı yönünden karbapenem ve amikasin ile seftazidim ve amikasin uygulanan hastalar arasında da farklılık saptanmadı ($p=0,120$).

Başlangıç tedavi şeması glikopeptid grubu antibiyotik içeren üç ataktan ikisinde mikrobiyolojik dökümantasyon yapılamaması nedeniyle glikopeptid tedavisinin kesildiği belirlendi. Kateteri olan bir hastada mevcut şemaya devam edildi. Nütropenik ateş atağı sırasında santral venöz kateteri bulunan on hasta ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde; ampirik anti-mikrobiyal tedavide beş atakta ikili kombine tedavi, ikişer atakta anti-fungal ve glikopeptid ilaveli tedavi şemalarının ve bir atakta monoterapinin uygulandığı belirlendi. Ampirik anti-mikrobiyal tedavi seçiminde santral venöz kateterin varlığına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,982$).

4.2.2. Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tüm ataklar için genel tedavi başarısı %100 olup çalışma periyodunda infeksiyon veya tedavi yan etkisine ikincil ölüm görülmedi.

4.2.2.1. Ampirik Anti-Mikrobiyal Tedavide Yapılan Modifikasyonlar

Kırk yedi atakta (%49) başlangıç tedavisinde çeşitli şekillerde olmak üzere toplam 64 modifikasyon uygulandığı belirlendi. Tedavi modifikasyonlarının anti-mikrobiyal tedavinin başlangıcından ortalama $3,8 \pm 2,0$ gün (2-12) sonra yapıldığı saptandı. Altmış dört modifikasyon içinde ampirik tedavinin ilk üç günü içinde tedavi modifikasyon oranının %14, ilk 72 saat tamamlandığında yapılmış olan modifikasyon oranının ise %64 olduğu belirlendi.

Çalışma grubunda uygulanan tedavi modifikasyonlarının zamanı ve endikasyonları Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16
Nötropenik ateş ataklarında uygulanan modifikasyonlara ait özellikler

Modifikasyonun türü	Ortalama modifikasyon günü (sınırları)	< 72 saat atak sayısı	72 saat atak sayısı	> 72 saat atak sayısı	Endikasyon (atak sayısı)
Ampirik kombinasyonda değişiklik*	4,22±2,53 (2-12)	4	15	8	süregen ateş(10) mikrobiyolojik dökümanite enfeksiyon (1) klinik dökümanite enfeksiyon (9) ilaç yan etkisi (2) süregen ateş + klinik dökümanite enfeksiyon (5)
Glikopeptid ilavesi**	3,85±2,18 (2-12)	2	16	2	süregen ateş (18) mikrobiyolojik dökümanite enfeksiyon (1) süregen ateş + mikrobiyolojik dökümanite enfeksiyon (1)
Anti-fungal ilaç ilavesi***	3,92±2,36 (2-11)	1	9	4	süregen ateş (2) mikrobiyolojik dökümanite enfeksiyon (1) klinik dökümanite enfeksiyon (6) süregen ateş + klinik dökümanite enfeksiyon (5)
Anti-viral ilaç ilavesi	2,66±1,15 (2-4)	2	1	-	Klinik dökümanite enfeksiyon (3)
Toplam atak sayısı		9	41	14	

*:3 atakta klinik dökümanite enfeksiyon nedeniyle anti-anaerob ilavesi yapıldı. **: 10 atakta vankomisin. 10 atakta teikoplanin ilavesi yapıldı. ***: 10 atakta flukonazol. 4 atakta amfotersin-B ilavesi yapıldı

Tablo 17

Ampirik tedavi şemalarına^a göre modifikasyon oranları

Modifikasyonun türü	Şema I (n= 6)	Şema II (IIa/IIb) (n= 67)	Şema III (n= 3)	Şema IV (n= 18)	Şema V (n= 2)	Top. atak s. (n= 96)
Ampirik kombinasyonda değişiklik	2	16 (5/9)	2	6	1	27
Glikopeptid ilavesi	-	15 (2/13)	-	4	1	20
Anti-fungal ilaç ilavesi	-	11 (4/5)	1	-	2	14
Anti-viral ilaç ilavesi	-	3 (1/2)	-	-	-	3

^a Açıklama için Tablo 14'e bakınız

Tablo 18

Çalışma grubundaki hastaların bazı özelliklerine göre tedavi modifikasyon oranları

	Atak sayısı	Ampirik tedavi modifikasyon oranı (%)	p
Tümör tipi			
Lenfoproliferatif	48	31 (64)	0,002
Solid	48	16 (33)	
Ateş			
≤38,5	78	39 (50)	0,723
>38,5	18	10 (55)	
Ateş-başvuru süresi			
<24 saat	91	46 (50)	0,416
>24 saat	5	3 (60)	
ANS (/mm ³)			
<100	59	27 (46)	0,431
≥100	37	10 (27)	
Profilaktik h. b. f.* uygulananı	23	15 (66)	0,120
İnfeksiyonun dökümantasyonu			
Mikrobiyolojik dökümantasyon	15	7 (47)	
Bakteriyemi	5	1 (20)	0,189
Bakteriyemi dışı	10	6 (60)	
Klinik	49	22 (45)	
Olası	32	20 (63)	

*: hematopoetik büyüme faktörü

Şema I uygulanan hastalarda modifikasyon oranı %44, Şema II'de %48, Şema III'de %74, Şema IV'de %50 ve Şema V'de %100 bulundu. Doksan altı nötropenik ateş atağında başlangıç ampirik tedavileri arasında modifikasyon oranları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,522).

Şema I ve II'de tedavi modifikasyonu oranları diğer tedavi gruplarına oranla düşük olmakla birlikte fark anlamlı bulunmadı (p=0,284). Şema II'de karbapenem ve amikasin uygulanan grupta tedavi modifikasyonu oranı (%50) ile seftazidim ve amikasin alan grubun tedavi modifikasyonu oranı (%45) arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,405). Başlangıç ampirik tedavi şemalarına göre yapılan tedavi modifikasyonları Tablo 17'de verilmiştir. Ampirik tedavide seftazidim ve amikasin, karbapenem ve amikasin ile seftazidim, amikasin ve flukonazolün kombine başlandığı üç atakta ornidazol eklenmiş olup modifikasyon endikasyonu iki atakta anal selülit ve bir atakta diş eti absesinin varlığı idi.

Çalışma grubundaki hastaların bazı özelliklerine göre tedavi modifikasyon oranları Tablo 18'de verilmiştir. Solid tümörlü grupta ampirik tedavi modifikasyon oranı lenfoproliferatif tümörlü gruba oranla

düşüktü. Bununla birlikte ateş-başvuru süresinin, ANS'nin, atak öncesi hematopoetik büyüme faktörü kullanımının ve infeksiyonun dökümantasyon şeklinin ampirik tedavi modifikasyon oranı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.

Kateteri bulunan 10 hastanın beşinde tedavi modifikasyonu yapıldığı belirlendi. Modifikasyon oranının kateteri bulunmayan hastalara göre farklılık göstermediği gözlemlendi ($p= 0,260$). Kateteri olan hastaların üçünde ampirik kombinasyonda değişiklik, bir atakta anti-fungal ilavesi, bir atakta ise ampirik kombinasyon değişikliği, anti-fungal ve glikopeptid ilavesi yapıldığı saptandı.

4.2.2.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tüm grupta ateşin kontrol süresi ortalama $4,4\pm 3,7$ (1-24) gün olarak belirlendi. Ateş 52 (%54) atakta ampirik tedavinin ilk üç gününde, 74 (%77) atakta ilk beş günde kontrol edildi. Ampirik tedavi şemasında modifikasyon yapılmayan grupta (49 atak) ateşin kontrol süresi $2,6\pm 1,1$ (1-6) gün ve ilk üç ve beşinci günde ateş kontrolü sağlanan atak sayısı sırasıyla 45 ve 48 bulundu. Tedavi modifikasyonu yapılanlarda (47 atak) ateş kontrol süresi $6,3\pm 4,5$ (2-24) gündü. Bu grup içinde ampirik tedavinin ilk 3 gününde 12 atakta, ilk 5 gününde ise 29 atakta ateşin kontrol edildiği belirlendi.

Nötropenin düzelme süresi tüm grupta $7,7\pm 3,7$ (2-20) gün saptandı. Bir haftadan uzun süren nötropeni oranı %36, 14 günden uzun süren nötropeni oranı %6 bulundu. Sekiz atakta ilk üç günde, 24 atakta ilk beş günde ve 60 atakta ilk yedi günde ANS'nin $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeki değerlere ulaştığı belirlendi.

Çalışma grubunda tüm ataklar için hastanede yatış süresi $10,4\pm 6,3$ (3-54) gün, üç atakta 21 günden, 59 atakta ise yedi günden uzun olduğu belirlendi. Toplam ilaç uygulama süresi $10,7\pm 6,0$ (3-54) gündü.

On bir atakta hematopoetik büyüme faktörü kullanıldığı saptandı. Hematopoetik büyüme faktörü uygulamasına tedavi başlangıcından ortalama $7,3\pm 4,0$ (0-13) gün sonra başlanarak $6,8\pm 4,5$ (2-15) gün süreyle devam edildi. Tüm ataklarda uygulanım endikasyonu uzamış nötropeni idi. Hematopoetik büyüme faktörü uygulanan grupta median ANS'ı "0" (0-700) ve nötropeni süresi $8,3\pm 6,2$ (3-20) gün saptandı. Nötropeni süresinin hematopoetik büyüme faktörü kullanılmayan ataklara göre [$7,7\pm 5,1$ (2-20)] gün farklılık göstermediği belirlendi ($p=0,995$). Çalışma sürecinde nötropenik ateş ataklarında 1998-2000 yıllarında hematopoetik büyüme faktörü uygulanım oranı diğer yıllara oranla daha düşüktü (Tablo 19).

Tablo 19

Yıllara göre hematopoetik büyüme faktörü kullanım oranları

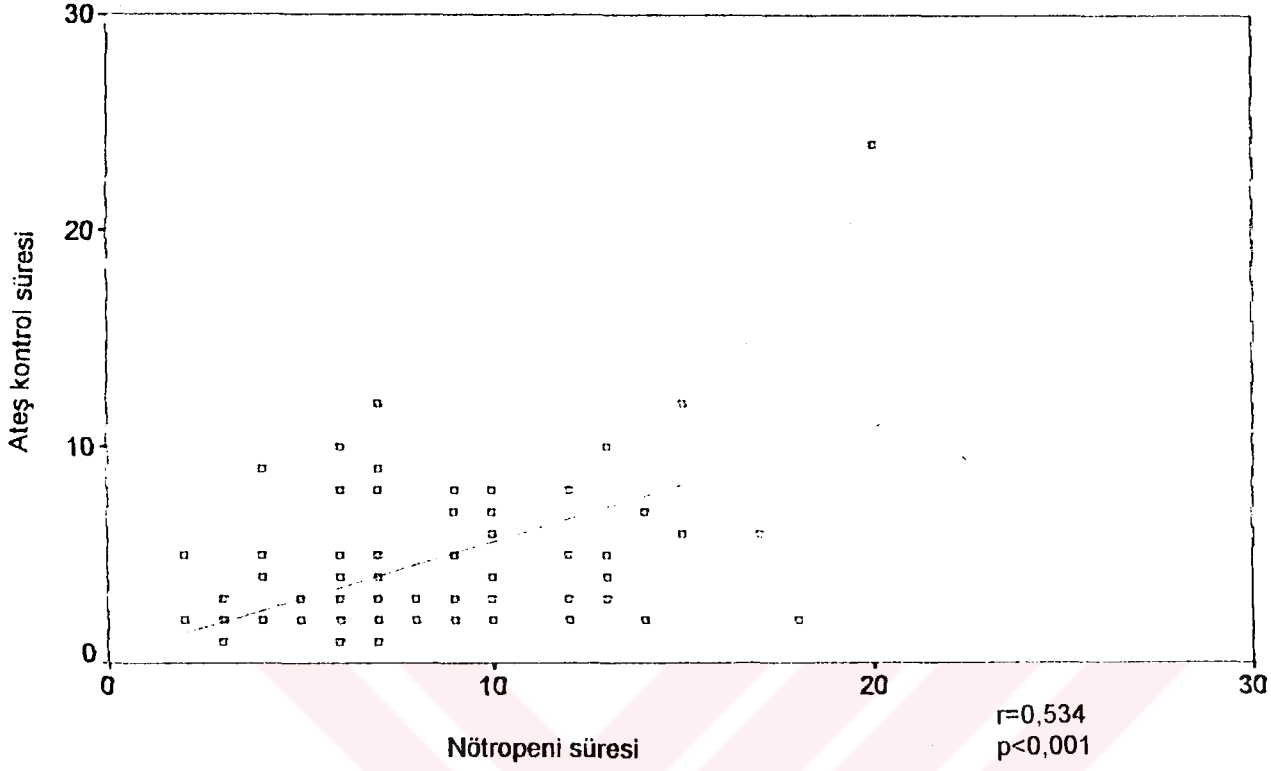
Hematopoetik büyüme faktörü	Yıllar					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Uygulanan atak sayısı	4	2	-	1	1	3
Uygulanmayan atak sayısı	12	13	11	15	26	12
Toplam	12	15	11	16	27	15

Tablo 20

Tedavi yanıt kriterlerinin bazı faktörlere göre değerlendirilmesi

	Ateşin kontrol süresi	Nötropeni süresi	Yatış süresi	Antibiyotik süresi
Tümör tipi				
Lenfoproliferatif	5,6±4,6 (1-24)*	8,6±3,8 (3-20)	12,2±7,5 (5-54)	12,2±7,4 (7-54)
Solid	3,2±1,9 (1-12)	6,8±3,5 (2-18)	8,5±3,9 (3-24)	9,2±3,5 (3-24)
<i>p</i>	0,001	0,007	<0,001	<0,001
Hastalık durumu				
Aktif	4,7±4,1 (1-24)	8,1±4,0 (2-20)	10,7±6,9 (3-54)	10,7±6,9 (3-54)
Remisyonunda	3,7±2,6 (1-12)	7,0±3,1 (3-14)	9,5±4,5 (3-21)	10,6±3,6 (5-21)
<i>p</i>	0,118	0,118	0,401	0,454
Profilaktik h. b. f.**				
Uygulananlar	3,4±1,8 (1-8)	7,8±4,3 (2-18)	9,2±3,7 (3-16)	9,7±3,1 (5-16)
Uygulanmayanlar	4,7±4,1 (1-24)	7,7±3,6 (2-20)	10,7±6,8 (3-54)	11,0±6,6 (3-54)
<i>p</i>	0,235	0,684	0,547	0,622
H. b. f. kullanımı				
Uygulananlar	5,6±6,2 (2-24)	10,6±5,0 (4-20)	13,6±5,3 (4-20)	13,4±5,2 (7-27)
Uygulanmayanlar	4,2±3,3 (1-24)	7,3±3,4 (2-20)	9,9±6,2 (2-20)	10,3±6,0 (3-54)
<i>p</i>	0,607	0,053	0,060	0,937
Ampirik tedavi şeması #				
Şema I	3,0±1,6 (1-5)	6,3±2,3 (3-10)	7,6±4,8 (3-16)	9,5±3,3 (5-15)
Şema II	3,8±2,4 (1-12)	7,2±3,1 (2-18)	9,5±4,0 (3-24)	9,9±3,8 (3-24)
Şema III	11,6±11,2 (2-24)	9,3±9,2 (4-20)	15,3±10,1 (9-27)	15,3±10,1 (9-27)
Şema IV	4,8±2,2 (2-9)	9,3±4,0 (4-17)	11,2±3,6 (7-20)	11,1±3,1 (7-16)
Şema V	13,5±12,8 (3-24)	14,0±8,4 (8-20)	30 (7-54)	30 (7-54)
<i>p</i>	0,104	0,115	0,155	0,937

(sınırları), **: hematopoetik büyüme faktörü, #: Açıklama için Tablo 14'e bakınız



Şekil 4. Ateş kontrol süresi ve nötropeni süresi arasındaki ilişki

Hastalara ve ataklara ait bazı özelliklere göre nötropeni süresi, ateşin kontrol süresi, yatış ve ilaç uygulanım süreleri Tablo 20'de verilmiştir. Lenfoproliferatif tümörlü hastalarda ateşin kontrol süresi, nötropeni süresi, hastanede yatış ve antibiyotik kullanım süreleri solid tümörlü gruba oranla uzundu. Atak öncesi ve sırasında hematopoetik büyüme faktörü uygulananının, ampirik anti-mikrobiyal tedavi şemalarının ve onkolojik hastalığın durumunun ateşin kontrol süresi, nötropeni süresi, hastanede yatış ve antibiyotik kullanım süreleri yönünden farklılık oluşturmadığı belirlendi. Şema II'de karbapenem ve amikasin ile seftazidim ve amikasin uygulanan hastaların ateş, nötropeni, yatış ve ilaç kullanım süreleri arasında da farklılık saptanmadı (sırasıyla $p= 0,554, 0,539, 0,728, 0,742$). Ateşin kontrol süresi ile nötropeni süresi arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,534, p< 0,001$) [Şekil 4]. Tümör tipi, hastalık durumu, başlangıç ampirik tedavi şeması ve nötropeni süresinin multivariat analizle değerlendirilmesinde nötropeni süresinin ve tümör tipinin ateşin kontrol süresi, hastanede yatış ve antibiyotik kullanım süreleri için en önemli belirleyici faktörler olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,015, 0,0341$).

Tablo 21
Tedaviye bağlı yan etkiler

Yan etki	Şema ^a I	Şema II	Şema III	Şema IV	Şema V
Nörotoksisite	-	2	-	-	-
Hepatotoksisite	-	-	-	-	1
Nefrotoksisite	-	1	2	-	1
Ateş	-	-	-	1	-
Deri döküntüsü	-	-	1	-	-

^a Açıklama için Tablo 14'e bakınız

4.3. Tedaviye Bağlı Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Tablo 21'de uygulanan anti-mikrobiyal tedavi şemalarına göre ilaç yan etkileri verilmiştir. Şema I uygulanan ataklarda yan etki saptanmazken, en fazla yan etki Şema II ve III'de görüldü. Nörotoksisite saptanan ataklarda; imipenem ve amikasin uygulanan bir hastada parestezi, seftazidim ve amikasin uygulanan bir hastada ise işitme kaybı saptandı. Hastaların atak öncesinde sırasıyla yüksek doz metotreksat ve karboplatin + etoposidden oluşan kombine kemoterapi şemalarını aldıkları belirlendi. Nefrotoksisite saptanan iki hastada hipopotasemi ile birlikte hipoalbuminemi, iki hastada ise sadece hipoalbuminemi gözlemlendi. Nefrotoksisite saptanan hastalarda atak öncesinde; birer hastada yüksek doz metotreksat ve topotekan + sisplatin, iki atakta ise ifosfamid tedavisinin uygulandığı belirlendi. Şema IV'de liposomal amfoterisin-B uygulanan bir hastada ateş ve Şema III'de vankomisin uygulanan bir hastada deri döküntüsü gözlemlendi. Atak öncesi periyotta yüksek doz metotreksat tedavisi alan ve ateşli epizod sırasında meropenem, amikasin ve asiklovir tedavisi uygulanan bir hastada hepatotoksisite saptandı.

4.4. Destek Tedaviler

Nötropenik ateş ataklarında kan ve kan ürünleri ile beslenme desteği gereksinimleri değerlendirildi. Otuz üç atakta (%34) eritrosit süspansiyonu tranfüzyonu yapıldığı, otuz atakta birer ünite ve üç atakta ikişer ünite eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu belirlendi. Transfüzyon öncesi hemoglobin konsantrasyonu ortalama $6,93 \pm 0,62$ (4,8-7,9) g/dl saptandı. Eritrosit süspansiyonları febril atak başlangıcından ortalama 2 (1-8) gün sonra verildi.

Yirmi sekiz atakta (%29) trombosit süspansiyonu tranfüzyonu uygulandığı belirlendi. Transfüzyon öncesi trombosit sayısı ortalama $13,75 \pm 6,346 \times 10^6/\text{mm}^3$ (3-30 $\times 10^6/\text{mm}^3$) saptandı. Trombosit süspansiyonları febril atak başlangıcından ortalama 2 (1-11) gün sonra verildi. Trombosit süspansiyonu temin edilemeyen yedi atakta birer ünite tam kan transfüzyonunun, febril atağın $2,7 \pm 1,7$ gününde verildiği saptandı.

Enteral yüksek kalorili formülasyon uygulanan yedi atak ve parenteral beslenme desteği gerektiren üç atakta, tedavilerin uygulanım zamanı ortalama üç gün olup, iki gün süreyle verildiler. Parenteral beslenme desteğinde aminoasit solüsyonları dışında ek tedavi verilmediği belirlendi.

Tablo 22

Tedavi maliyet* parametreleri üzerine çeşitli faktörlerin etkisi

	İlaç maliyeti	Yatak maliyeti	Toplam maliyet
Tümör tipi			
Lenfoproliferatif	1811	116	1932
Solid	982	81	1080
<i>p</i>	0,002	0,001	0,001
İnfeksiyon dökümantasyonu			
Bakteriyemi	4059	155	4214
Bakteriyemi dışı üreme	684	83	767
Klinik infeksiyon	1452	107	1570
Olası infeksiyon	1111	82	1215
<i>p</i>	0,0056	0,0173	0,0093
Ampirik tedaviⁱⁱ			
Şema I	504	73	577
Şema II	1239	91	1345
Şema IIa/IIb	2787/522	103/85	2981/630
(<i>p</i>)	(<0,001)	(0,2462)	(<0,001)
Şema III	1438	146	1584
Şema IV	2018	107	2126
Şema V	3707	291	3999
<i>p</i>	0,0111	0,1894	0,0127

*: USD olarak ortalanca değerler verilmiştir, ⁱⁱ: Açıklama için Tablo 14'e bakınız

4.5. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyeti

Nötropenik ateş ataklarının maliyet değerlendirmesinde atak başına düşen anti-mikrobiyal ilaç tutarı ortalanca 1295 USD, yatak maliyeti 99 USD ve toplam tedavi maliyeti 1506 USD bulundu. Hematopoetik büyüme faktörü uygulanan hastalarda atak başına düşen büyüme faktörü maliyeti 888 USD saptandı. Toplam tedavi maliyeti hematopoetik büyüme faktörü kullanılmayan ataklarda 1379 USD, kullanılanlarda 2490 USD bulundu ($p<0,001$). Nötropenik ateş periyodunda uygulanan kan ve kan ürünlerinin maliyeti, çalışmanın retrospektif nitelikte olması ve bu nedenle nötropenik olan çalışma grubunda transfüzyon öncesi yapılan hazırlıklara ait (radyoterapi uygulanımı, lökosit filtresi kullanımı gibi) yeterli kayıt bulunmaması nedeniyle analiz kapsamı dışında tutuldu.

Tüm grupta toplam maliyetin %86'sını anti-mikrobiyal tedavinin, %7'sini hematopoetik büyüme faktörlerinin ve %7'sini yatak maliyetinin oluşturduğu belirlendi. Altta yatan hastalık, infeksiyon dökümantasyonu ve ampirik tedavi şemasına göre tedavi maliyet parametreleri Tablo 22'de verilmiştir.

Nötropenik ateş ataklarında tümör tipi, infeksiyon dökümantasyonu, ampirik tedavi şemasının toplam tedavi maliyeti üzerine etkisinin multivariat analizde değerlendirilmesinde tümör tipinin toplam tedavi maliyetini belirleyici faktör olduğu saptandı ($p=0,003$).

5. TARTIŞMA

Kanserli çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan nötropenik infeksiyonlarda temel yaklaşım ve tedavi prensipleri belirlenmekle birlikte infeksiyon etkenlerinin merkeze bağlı değişiklik göstermesi ve her merkezin hasta izlem şartlarının farklı olması nedeniyle onkoloji ünitelerinin belirli periyodlarla kendi verilerini gözden geçirerek tedavi yaklaşımlarında gerekli değişiklikleri yapması zorunludur (5).

Lenfoproliferatif tümörlü hastalarda gerek primer hastalığa ve gerekse uygulanan yoğun ve çoğu zaman kortikosteroid içeren tedavi şemalarına bağlı ortaya çıkan immün sistem disfonksiyonu, nötropenik infeksiyon riskini arttırmakta ve seyrini olumsuz yönde etkilemektedir (2). Solid tümörlü hastalarda ciddi nötropenik infeksiyon riski lenfoproliferatif tümörlü gruba oranla düşüktür. Solid tümörlü grupta uygulanan kemoterapi rejimlerine bağlı olarak nötropeni süresi ve derinliğinin daha az olduğu bildirilmektedir (37). Merkezimizde 1993-1995 yıllarında yapılan 117 nötropenik ateş atağının değerlendirildiği tez çalışmasında 117 ataktan %82,9'unun lösemi ve lenfomalı hastalarda, %17,1'inin solid tümörlü hastalarda görüldüğü belirlenmiştir (27). Bu çalışmada lenfomalı hastalarda görülen atak oranı %24,7 olup lenfoproliferatif tümörlü grubun büyük kısmını lösemili hastalar oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda 5 yılı aşkın sürede çalışma grubundaki hastaların %58'ini ve atakların %50'sini solid tümörlü hasta grubunun oluşturduğu ve son yıllarda solid tümörlü grupta nötropenik infeksiyon sıklığında artış olduğu belirlendi. Bu tablo, solid tümörlü hastalarda giderek uygulanım oranı artan yoğun kemoterapi şemalarıyla ilişkilendirilebilir ($p<0,05$). Çalışma grubunda nötropeni dönemiyle ilişkilendirilebilecek süreçte radyoterapi uygulanan hastaların önemli bir kısmının solid tümörlü grupta yer alması radyoterapinin de miyelosupresyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Fakat hasta sayımız bu konuda yorum yapmak için yetersizdir. Solid tümörlü hastalarda lenfomalı hastalara göre atak sırasında ANS'nde anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte, beklenen nötropeni süresi uzun bulundu ($p<0,05$).

Nötropenik ateş nedeniyle değerlendirilen hastaların ilk fizik incelemesinde %50'sinden azında klinik infeksiyon bulgularının saptandığı ve en sık klinik infeksiyon bölgelerinin sindirim kanalı ve özellikle mukozalar olduğu bilinmektedir (1,2,13). EORTC'nin çalışmalarında ağız ve farinks, alt solunum yolu ve gastrointestinal sistemin infeksiyonların en sık görüldüğü odaklar olduğu bildirilmektedir (16). Bizim çalışmamızda dökümanate infeksiyon oranı %66 olup en sık klinik infeksiyon bulguları saptanan bölgelerin mukozalar ve sindirim kanalı olduğu belirlendi. Bununla birlikte kemoterapi toksisitesine bağlı gelişen mukozal lezyonların, infeksiyonlar için giriş kapısı olduğu düşünülebilirse de her zaman infeksiyon odağı olduklarını klinik olarak kanıtlamak güçtür. Çalışmamızda klinik infeksiyon odaklarının tümör grupları ve nötropeni derecesine göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Nötropenik hastalarda ilk 24 saat içinde, klinik izlem periyodu için temel olması yönüyle rutin olarak akciğer grafisi çekilmesi önerilmekle birlikte bazı çalışmalarda klinik bulgusu olmayan hastalarda tanısal anlamlılığı olmadığı savunulmaktadır (2,46). Çalışmamızda orta ve ağır nötropenisi olan alt solunum yolu infeksiyon bulguları saptanan üç hastanın sadece birinde radyolojik bulguların

klirik infeksiyonu desteklemiş olması ve diğerk atakların tümünde radyolojik tetkiklerin normal olması nedeniyle tüm radyolojik tetkiklerin klinik bulgu varlığında istenmesinin uygun olacağı düşünölmüştür.

Nötropenik ateşli hastalarda infeksiyonların %40'ı mikrobiyolojik olarak dökümante edilebilmekte, %20'sinde bakteriyemi, %20'sinde bakteriyemi dışı infeksiyonlar tanımlanmaktadır (4,5). Hastanemiz Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda yapılan 37 ALL ve 10 AML tanılı hastada izlenen 133 nötropenik ateş atağında mikrobiyolojik dökümantasyon oranı %28, bakteriyemi oranı %18'dir (85). Bölümüzde 1993-1995 yıllarında yapılan değerkendirmede etken izolasyon oranı %24, bakteriyemi oranı %8 bulunmuştur. Bakteriyemi oranı ANS'nin 100/mm³'ün altında olduğu lenfoproliferatif tümörlü hastalarda yüksektir (27).

Çalışmamızda nötropenik ateş ataklarının sadece %15'inde etken gösterildi. Kan költüründe üreme oranı %5 bulundu. Tümör tipli, yaş, klinik infeksiyon odakları ve ANS'nin bakteriyemi riski üzerine anlamlı etkisi bulunmadı.

Nötropenik infeksiyonlarda sorumlu etkenler merkezden merkeze değışmektedir. 1970'li yıllarda nötropenik infeksiyonlarda Gram (-) bakteriler ilk sıradayken 1980'den itibaren Gram (+) bakterilerin sıklığında artış saptanmıştır. Gram (+) bakterilerin nötropenik infeksiyonlarda etken olma oranlarındaki artışın en önemli nedenleri; mukozal hasar yaratan yüksek doz kemoterapi uygulamaları, venöz kateterlerin kullanım sıklıklarındaki artış ve özellikle erişkin yaş grubunda üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolon profilaksisinin uygulanmasıdır (4,16). Küpesiz ve arkadaşlarının (86) kanserli çocuklarda 184 nötropenik ateş atağını değerkendirdikleri çalışmasında Gram (+) bakteriyemi oranı %76, Gram (-) bakteriyemi oranı %20,3'dür. Gram (+) etkenlerin %79'unda stafilokoklar izole edilmiş olup bu sonuç sık kullanılan santral venöz kateterlerin Gram (+) etkenlerin kolonizasyonu kolaylaştırmasına bağlanmaktadır. Bununla birlikte EORTC-IATCG'nin 1990 yılı kayıtlarında Gram (+) etkenlere bağlı bakteriyemi oranı %60 iken XIV. çalışmasının ön sonuçlarında Gram (-) bakteriyemi oranının %50 artış gösterdiği bildirilmektedir. Bölümümüzün 5 yıl öncesine ait verilerinde mikrobiyolojik dökümante edilen bakteriyel infeksiyonların %52'sinde Gram (-) bakterilerin etken olmasına karşılık, bakteriyemilerin %60'ında Gram (+) bakterilerin sorumlu olduğu saptanmıştır (27).

Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak dökümante edilen bakteriyel infeksiyonların %56'sında Gram (-), %44'ünde Gram (+) bakteriler sorumlu olup bakteriyemi saptanan beş ataktan üçünde Gram (+), iki atakta Gram (-) bakteri izolasyonu yapılmıştır. Merkezimizde santral venöz kateter uygulamasına son yıllarda başlanmış olması ve profilaktik antibiyotik uygulamalarının olmayışı Gram (+) bakteriyel infeksiyon oranının düşük olmasını açıklayabilirse de mikrobiyolojik dökümante atak oranının azlığı yorum yapmayı güçleştirmektedir. Bununla birlikte 1993'den itibaren sekiz yıldan uzun zaman periyodunda bölümümüzde izlenen nötropenik ateş ataklarında infeksiyon etkenlerinin ve sıklıklarının belirgin bir değışiklik göstermediği düşünölebilir. Santral venöz kateteri bulunan 10 hastanın birinde kateter ilişki bakteriyemi saptanmış olup etken Gram (-)'dir.

Nötropenik hastalarda fungal infeksiyon sıklığı giderek artmaktadır. 1980-1990 yıllarında kanserli nötropenik hastalarda fungal infeksiyon görölme sıklığı %2-4,3 iken son yıllarda bu oran %5'e çıkmış olup erişkin yaş grubundaki bazı lösemili hastalarda %11 oranında bildirilmektedir (22). En sık rastlanan etken *Candida albicans* olmakla birlikte son yıllarda *albicans* dışı kandida türleri de giderek artan oranlarda bildirilmektedir (22-24).

Çalışmamızda 10 günden uzun süre nötropenik olan iki hastada fungemi saptanmış olup, bir atakta *Candida albicans* izolasyonu yapılan fungemi, bir atakta ise *albicans* dışı kandidaya bağlı kateter ilişkili fungemi tanımlanmıştır.

Çalışmamızda saptanan infeksiyon etkenlerinin ülkemizdeki bazı çocuk onkoloji merkezleriyle karşılaştırması Tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 23

Bölümümüzde görülen infeksiyon etkenlerinin diğer merkezlerle karşılaştırılması

Merkez	Gram (+) %	Gram (-) %	Fungus %	Kaynak no
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	60	35	5	87
Lösemili Çocuklar Vakfı	50	50	-	88
Gazi Tıp Fakültesi	67	30	3	89
Akdeniz Tıp Fakültesi	76	20	4	86
Uludağ Tıp Fakültesi	26	70	4	90
Dokuz Eylül Üniv. Çocuk Onkoloji B.D. (1993-1995)	52	45	3	27
Dokuz Eylül Üniv. Çocuk Onkoloji B.D. (1996-2001)	44	56	(2/20)	

Son yıllarda Gram (-) bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç gelişimi önemli bir sorundur. Dirençli bakterilerde aminoglikozidleri modifiye eden enzimlerin çeşit ve sıklığı her merkezde kullanılan aminoglikozid ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, her hastanede kullanılacak aminoglikozidlerin seçimi, o merkezde sık gözlenen aminoglikozid direnç paternleri göz önüne alınarak yapılmalıdır (21). Son yıllarda hastanemizde Gram (-) hastane infeksiyonlarında giderek artan oranda aminoglikozid antibiyotiklere ve özellikle de amikasinine direnç geliştiği bildirilmektedir (91). Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak izole edilen Gram (-) etkenler içinde, farklı yıllarda antibiyotik duyarlılığı bilinen *K. pneumonia* ve *E. coli* bakterilerinde önceki yıllardan farklı olarak 1999-2000 yıllarında aminoglikozid direnci saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda mikrobiyolojik dökümantasyon oranının düşüklüğü ve tanımlanan etkenlerde antibiyogram duyarlılık testlerinin spektrumunun yetersizliği nedeniyle etkenlerin antibiyotik direnç paternleri konusunda yorum yapılması güçtür.

Nötropenik ateş ataklarının tedavisinde belirlenmiş ideal bir anti-mikrobiyal tedavi şeması bulunmamaktadır. Bununla birlikte her merkez kendi bakteriyel etkenlerinin sıklığı ve tipini göz önünde bulundurarak en uygun tedavi protokolünü oluşturmaktadır. Tedavi seçiminde en önemli faktör hasta grubunun özellikleridir. Nötropenik ateşli çocuklarda risk faktörlerinin belirlenmesi anti-mikrobiyal tedavinin seçiminde ve yönlendirilmesinde yol gösterici olmaktadır (3,34). Başlangıçta seçilecek olan tedavi şemasında ANS, nötropeni süresinin uzunluğu ve ek komplikasyonların varlığı dikkate alınmaktadır. Çocukluk çağında son yıllarda yapılan çalışmalarda AMS ve AFS'nın da bakteriyemi riskini belirleyici olduğu, nötropeni süresi 10 günden kısa, solid tümörlü ve remisyonadaki hastalarda, bakteriyemi riskinin düşük olduğu gerekçesiyle kısa süreli intravenöz tedavi veya tek doz intravenöz tedaviyi takiben oral antibiyotik tedavisi ile ayaktan izlenebileceği bildirilmektedir (34-36,38,71). Bu seçilmiş grupta oral kinolon tedavisi uygulanan hastalarda modifikasyonsuz başarı oranı %71-84,

sefalosporin tedavisi uygulanan hastalarda ise %72 olarak bildirmektedir (37) Bununla birlikte ayakta tedavi seçeneğinin uygulanabilirliğini savunan çalışmalarda hastaların günlük fizik inceleme, tam kan sayımları ve bazı çalışmalarda kan kültürlerinin tekrarlanarak yakın klinik ve laboratuvar izlemin sağlandığı bildirilmektedir (38,61,62,68).

Ülkemiz ve merkezimiz koşullarında ayakta antibiyotik tedavisinin uygulanabilirliğinin sorun olduğunun düşünülmesi nedeniyle tüm hastalar yatırılarak intravenöz yolla tedavi edilmektedir.

Nötropenik ateş ataklarında en sık kullanılan ampirik tedavi rejimi anti-pseudomonal etkili β -laktam antibiyotikler ya da üçüncü kuşak sefalosporinlerle bir aminoglikozid grubu antibiyotik kombinasyonudur (48). Üreidopenisilinlerle aminoglikozidlerin kombine uygulandığı rejimlerde başarı oranının düşük olduğu bildirilmektedir. Bölümümüzün 1993-1995 yıllarında yapılan değerlendirmesinde mezlosilin ve aminoglikozid kombinasyonu uygulanan grupta başarı oranının %34 saptanması ve bir atakta fatal seyirli *P. aeruginosa* sepsisinin görülmesi nedeniyle 1995 yılından itibaren standart tedavi protokolü seftazidim ve amikasin kombinasyonu olmuştur (27).

Bununla birlikte merkezimizde beş yıldan uzun süreyi kapsayan çalışma periyodunda başlangıç anti-mikrobiyal tedavi seçiminde beş farklı tedavi şemasının uygulandığı belirlendi. Atakların %70'inde ikili kombine antibiyotik tedavisi verildi. Bu şemada %66 oranında seftazidim ve amikasin, %27 oranında karbapenem grubu antibiyotikler ve amikasin kombinasyonun yer aldığı görüldü. Atakların sadece %6'sında monoterapinin tercih edildiği belirlendi. Başlangıç tedavisine glikopeptid ilavesinin, atakların %4'ünde klinik risk faktörlerinin varlığına göre yapıldığı gözlemlendi. Anti-fungal ilaveli tedavi kombinasyonlarının uygulanma oranı %18 olup bu gruptaki hastaların oral mukozit ve / veya öze fajitle uyumlu bulgu veya yakınmalarının olduğu belirlendi.

Çocukluk yaş grubunda benzer hasta gruplarında yapılan çalışmalarda karbapenem ve aminoglikozid ile seftazidim ve aminoglikozid kullanan hastalarda genel başarı oranı %92 ve %84, her iki grup için de modifikasyonsuz başarı oranlarının %50-61 olduğu bildirilmektedir. Nötropenik çocuklarda ciddi Gram (-) infeksiyonların tedavisinde karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonunun en iyi tolere edilen etkin bir rejim olduğu savunulmaktadır (92). Bununla birlikte bu kombinasyonun diğer rejimlerle karşılaştırılmasında modifikasyon oranlarında anlamlı azalma sağlanamadığı görülmüştür.

Çalışmamızda ampirik tedavi modifikasyon oranı (%49) tüm tedavi şemalarında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). İkili kombine antibiyotik şemasında karbapenem ve aminoglikozid kullanan grupla seftazidim ve aminoglikozid kullanan hastalarda da modifikasyon oranları (sırasıyla %50 ve %45) farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Tüm şemalar için genel başarı oranı %100 olup infeksiyon veya tedavi yan etkisine ikincil ölüm görülmemiştir.

Glikopeptidler başlangıç tedavi şemasının zorunlu bir parçası olmayıp, Gram (+) bakteriyemi riski yüksek seçilmiş hasta gruplarında uygulanarak kültür sonuçlarına göre kesilmelidir. Bu şekilde glikopeptid dirençli Gram (+) bakterilerin sıklığının azalacağı düşünülmektedir (9,67-69,70).

Çalışma grubunda başlangıç tedavisine glikopeptid eklenmiş 2 atakta mikrobiyolojik dökümantasyonun olmaması nedeniyle tedavi kesilmiş, bununla birlikte kateteri olan bir hastada mevcut rejime devam edilmiştir.

Ampirik tedavide başarı oranını belirleyen en önemli faktörlerin infeksiyon dökümantasyonu ve nötropeni süresi olduğu bildirilmektedir. Dökümanite infeksiyonlarda ve bir haftadan uzun süren nötropeni varlığında tedavi modifikasyon oranları artmaktadır (27).

Çalışmamızda lenfoproliferatif tümörlü hastalarda tedavi modifikasyon oranı (%64) solid tümörlü gruba oranla (%33) yüksektir ($p<0,05$). Bu çalışmada infeksiyonun dökümantasyonunun modifikasyon oranları üzerine anlamlı katkısı saptanmamış olmakla birlikte dökümanite infeksiyon oranının düşük olması yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Yetmiş ikinci saatte ateşi kontrol edilen hastalarda antibiyotik tedavisi, etken izolasyonu yapılanlarda eradikasyon gösterilip tüm infeksiyon bulguları düzelinceye kadar en az yedi gün süreyle, kültürlerinde etken izole edilmeyen hastalarda ise yedi gün süreyle veya ANS $500/\text{mm}^3$ oluncaya kadar sürdürülmelidir. Yetmiş ikinci saatte ateşi devam eden hastalarda klinik bulguların varlığına göre ampirik antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi veya Gram (-) spektrumlu antibiyotik tedavisi altındaki ve Gram (+) infeksiyonlar için riskli hastalarda glikopeptid ilavesi yapılması önerilmektedir (70). Ampirik amfoterisin-B ilavesi genellikle 7 günden uzun süren ateş varlığında endike görülmekle birlikte bazı yayınlarda 96. saatte eklenmesi gerektiği savunulmaktadır (16,72).

Çalışmamızda ampirik kombinasyon değişikliği %28 oranında, glikopeptid ilavesi %21 oranında, anti-fungal ilaç ilavesi %15 ve anti-viral ilaç ilavesi %4 oranında yapılmıştır. Tedavi modifikasyonlarının %14 oranında başlangıç ampirik tedavisinin ilk 72 saatinde, %64 oranında ise 72 saat tamamlandığında yapıldığı saptanmıştır. Erken dönemde yapılan tedavi modifikasyonlarında modifikasyon nedenleri büyük oranda yeni klinik bulguların varlığı idi. Yanı sıra çalışma grubumuzda yoğun kemoterapi uygulamalarına ikincil gelişen oral kavite ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarının yüksek oranda görülmesi, giderek artan sayıda santral venöz kateter kullanımının olması gibi risk faktörlerinin varlığı da erken dönemde yapılan tedavi değişikliklerinde göz önünde bulundurulmuştur. İlk 72 saat tamamlandıktan sonra yapılan tedavi modifikasyonları; süregen ateş ve veya dökümanite infeksiyonlar nedeniyle literatür verilerine uygun olarak yapılmıştır.

Tedavi yanıtını değerlendirmede nötropeni ve ateşin kontrol süresinin lenfoproliferatif tümörlü hastalarda uzun olduğu belirlendi ($p<0,05$). Infeksiyon kontrolünün lenfoproliferatif malignansili hastalarda daha uzun sürede sağlanması, hastalığın doğası gereği mevcut olan immün sistem disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilir. Ateşin kontrol süresini belirleyici en önemli faktörün nötropeni süresi olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Pediyatrik yaş grubunda febril nötropenik epizodlarda rutin olarak hematopoetik büyüme faktörü kullanımı önerilmemektedir (9). Bazı çalışmalarda büyüme faktörlerinin uygulanımının nötropeni süresi, hastanede yatış süresi ve maliyeti azalttığı savunulmakta ise de mortalite oranları üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Büyüme faktörlerinin çocukluk çağında özellikle lösemili hastalarda ve uygun risk gruplarında kullanılması önerilmektedir (77,78).

Çalışma grubunda atakların %24'ünde profilaktik ve az sayıda atakta (%12) uzamış nötropeni nedeniyle ikincil amaçlı hematopoetik büyüme faktörü kullanılmıştır. Büyüme faktörü uygulanımının nötropeni, ateş kontrol süresi ve tedavi sürelerinde belirgin farklılık sağlamadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Bu nedenle çocuklarda görülen nötropenik ateş ataklarında hematopoetik büyüme faktörlerinin rutin olarak uygulanımının gerekli olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte bu gruptaki ilaçların uygulama

zamanları, süreleri ve dozlarıyla ilgili detaylı analiz çalışmanın retrospektif nitelikte olması nedeniyle yapılamamıştır.

Çalışmamızda nötropenik ateş yüksek risk kriterleri çoğunlukta olan hasta grubunda tedavi başarı oranının %100 olması ve infeksiyon veya tedaviye sekonder mortalite görülmemesinde; hastaların %95'inin ateş saptandıktan sonraki ilk 24 saat içinde hastaneye başvurarak erken dönemde antibiyotik tedavilerine başlanması ve gerekli kan ve kan ürünleri desteğinin verilmesinin katkıda bulunduğu görüşündeyiz.

Nötropenik ateş ataklarında tedaviye bağlı toksisitenin değerlendirilmesi, hasta grubunun yoğun kemoterapi olan çocuklardan oluşması nedeniyle güçtür. Karbapenem grubu antibiyotiklerin en sık gözlenen yan etkileri bulantı-kusma, nörotoksosite ve hepatotoksosite olup aminoglikozidlerle kombine uygulandıkları rejimlerde nörotoksosite riski artmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin en sık görülen yan etkileri hepatotoksosite ve nefrotoksitedir. Nefrotoksosite oranı aminoglikozidlerle kombine uygulanmalarında yüksektir. Anti-fungal ilaçların nefrotoksik etkileri lipozomal amfoterisin-B uygulamaları ile azalmıştır (72,92).

Çalışma grubumuzda tedaviye bağlı yan etki oranı %9'dur. İmipenem ve aminoglikozid kombinasyonu uygulanan bir hastada parestezi saptanması nedeniyle ampirik kombinasyon değiştirilmiştir. Seftazidim ve aminoglikozid tedavisi alan bir hastada tedavi kesiminde ototoksosite bulguları ortaya çıkmıştır. Mevcut periferik nörotoksosite bulgularına hastaların atak öncesinde aldıkları metotreksat ve VP-16'nın olası nörotoksik yan etkileri de katkıda bulunmuş olabilir. Nefrotoksosite saptanan olgularda atak öncesinde sisplatin ve ifosfamid içeren kemoterapi şemalarının uygulanmış olması nedeniyle mevcut renal hasarın aminoglikozid kullanımıyla belirgin hale geldiği, hepatotoksosite saptanan atakta ise, kemoterapi protokolünde uygulanan yüksek doz metotreksatın neden olduğu hepatik hasarın meropenem ve asiklovirin hepatotoksitesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda nötropenik ateş ataklarında ayaktan tedavi seçenekleri üzerinde yapılan çalışmalarda ana hedeflerden biri de tedavi maliyetini azaltmaktır. Çeşitli araştırmalarda nötropenik ateş periyodunda hasta başına düşen antibiyotik maliyeti 300-500 USD, yatak maliyeti 1500-3000 USD arasında değişmektedir. Toplam tedavi maliyeti tümör gruplarına göre farklılık göstermekte olup lenfoproliferatif tümörlü hastalarda 1300-18.000 USD, solid tümörlü hastalarda 2000-8000 USD'dir (82). Merkezimizde çocukluk çağı kanserlerinin tedavi maliyeti ile ilgili yapılan bir tez çalışmasında onkolojik tedavi maliyetinin %33'ünü nötropenik ateş tedavi maliyetinin oluşturduğu saptanmıştır. Lösemili çocuklarda atak başına düşen tedavi maliyeti 3143 USD, lenfomalı hastalarda 928 USD, solid tümörlü grupta 983 USD bulunmuştur (93). Kanserli hastalarda nötropenik atakların tedavi maliyetinin değerlendirmesinde hastanede yatış maliyeti, antibiyotik tedavi maliyeti, ilaca bağlı ortaya çıkan yan etkilerin tedavi maliyeti, tanısal testlerin maliyeti, hekim ve hemşire hizmetlerinin maliyeti, destek tedavilerin maliyeti, her türlü tıbbi malzeme, yemek ve çamaşır yıkama servisleri dahil tüm parametrelerin hesaplanarak toplam maliyetin saptanması ile en doğru bedel-etkinlik çalışmaları yapılması mümkündür (80). Çoğu çalışmada bu parametrelerin büyük bir kısmı analiz kapsamı dışında tutulmakta ve bu nedenle optimal maliyet analizlerinin yapılamadığı vurgulanmaktadır.

Bizim çalışmamızda analizin retrospektif nitelikte olması nedeniyle maliyet analizi kapsamında antibiyotik maliyeti, hastane yatış maliyeti, hematopoetik büyüme faktörü maliyeti hesaplanarak toplam maliyet değerlendirilmiş olup ideal bir bedel-etkinlik analizi yapılamamıştır.

Ampirik anti-mikrobiyal tedavi şemaları değerlendirildiğinde en yüksek ilaç ve toplam tedavi maliyetinin anti-fungal ve anti-viral ilaç tedavilerinin uygulandığı grupta saptandığı belirlenmiştir ($p<0.05$). Karbapenem ve amikasin uygulanan hastalarda toplam tedavi ve ilaç maliyeti, seftazidim ve amikasin alan gruba oranla belirgin olarak yüksek olup en yüksek maliyetli ikinci tedavi şeması olma özelliğindedir ($p<0.05$). Ampirik tedavi başarı oranı diğer şemalara göre farklı olmayan karbapenemli ilaç kombinasyonlarının yüksek maliyeti nedeniyle tercih edilmemesi gerektiği düşünülmektedir. İlaç, yatak ve toplam tedavi maliyetleri lenfoproliferatif tümörlü hastalarda, bakteriyemi saptananlarda ve hematopoetik büyüme faktörü uygulananlarda belirgin olarak yüksektir ($p<0.05$). Gelişmiş ülkelerinin aksine yatak maliyeti toplam tedavi maliyetinin sadece %7'sini oluşturmakta olup atak başına düşen yatak maliyeti 99 USD, anti-mikrobiyal ilaç maliyeti 1295 USD, hematopoetik büyüme faktörü maliyeti 888 USD ve toplam maliyet 1506 USD saptanmıştır. Nötropenik ateş ataklarında toplam tedavi maliyetini belirleyici en önemli faktörün tümör tipi olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç olarak beş yıllık periyotta 96 nötropenik ateş atağının izlendiği merkezimizde genel tedavi başarı oranının %100 olması – nötropenik ateş sürecinde hasta kaybedilmemiş olması - nedeniyle nötropenik ateşli hastaya yaklaşımda temel prensipler yönünden başarılı olduğu düşünülmektedir. Bedel-etkinlik bakış açısının giderek önem kazandığı günümüz şartlarında ampirik tedavinin ve tedavi değişikliklerinin hasta risk kriterlerinin tanımlanarak planlanması ile tedavi maliyetleri düşürülebilir. Bununla birlikte nötropenik kanserli çocuklarda ilk 72 saat içinde risk kriterlerinin güvenle tanımlanmasının ve izlenmesinin ülkemiz koşullarında kolay olmadığı bir gerçektir. Bu noktada merkezimizin tedavi başarısının yüksek olmasında sağlık personelinin yakın izleminin önemli katkısı olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Solid tümörlü çocuklarda nötropenik ateş ataklarının sıklığı artmaktadır.
2. Bölümümüzde Gram (-) bakterilerle oluşan infeksiyonlar daha yüksek oranda görülmektedir.
3. Ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde etkinliğinin diğer tedavilere eşdeğer ve maliyetinin düşük olması nedeniyle seftazidim ve amikasin kombinasyonu bugün için uygun bir kombinasyon olarak görülmektedir.
4. Lenfoproliferatif tümörlü hastalarda nötropeni ve ateşin kontrol süresi uzun, tedavi maliyeti yüksektir.
5. Merkezimizde başlangıç ampirik tedavisiyle sağlanan modifikasyonsuz tedavi yanıt oranı %51 ve genel tedavi yanıtı sıfır mortalite ile birlikte değerlendirildiğinde %100 olup nötropenik ateşli hastaya yaklaşımda ve tedavide başarılı olunduğu saptanmıştır.
6. Hematopoetik büyüme faktörlerinin nötropenik ateş ataklarında kullanılmaları nötropeni, hastanede yatış ve antibiyotik uygulama sürelerini kısaltmamakta, tedavi maliyetini artırmaktadır.
7. Nötropenik ateş nedeniyle izlenen hastalar için oluşturulacak detaylı çizelgelerle hasta takibinin en iyi şekilde yapılması ve uygulanacak tedavi değişikliklerinin daha kolay izlenmesi sağlanabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol* 2000; 27(3): 335-346.
2. Freifeld AG, Wlask TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. P. 1069-1114.
3. Gaya H. Empirical therapy of infections in neutropenic patients. *Br J Hematol*; 101(1): 5-9.
4. Sarılioğlu F, Büyükpamukçu M, Kanra G. Kanserli çocuklarda infeksiyon I. *Katkı Pediatri Dergisi* 1988; 9:103-116.
5. Sarılioğlu F, Kanra G, Büyükpamukçu M. Kanserli hastalarda infeksiyon II. *Katkı Pediatri Dergisi* 1988; 9:117-126.
6. Lernbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall C, Chanock S. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(5): 399-417.
7. Bodey GP, Buceley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64(2): 328-340.
8. Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29(1): 6-10.
9. Infections Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.
10. Immunocompromised Host Society. The design, analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis* 1990; 161: 397-401.
11. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 316-322.
12. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10(4):777-796.
13. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. *Br J Hematol* 1997; 99: 580-588.
14. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn H, eds. *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker Press; 1995. P. 1-44.
15. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978; 137(1): 14-29.
16. Viscoli C, Castagnola C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Hematol* 1998; 102: 879-888.
17. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoğlu K, Hayran M, Ünal S, Kars A, Kansu E. Comparison of meronem with amikasin plus ceftazidim in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meronem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13: 15-9.

18. Aguino VM, Pappo A, Buchanan GR, Ikaczewski I, Mustafa MM. The changing epidemiology of bacteraemia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 140-143.
19. Reig R, Roy C, Hermido M, Tervel D, Coria A. A survey of beta-lactamases from 618 isolates of *Klebsiella* spp. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 29-35.
20. Liu PP, Gür D, Hall LMC, Livemore DM. Survey of prevalence of beta-lactamases amongst 1000 gram-negative bacilli isolated consecutively at the Royal London Hospital. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 429-447.
21. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar: Klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora* 2001; 6(1): 3-23.
22. Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3th ed. New York: Churchill Livingstone Press; 1990. P. 2265-2275.
23. Kirkpatrick CH. Host factors in defence against fungal infections. *Am J Med* 1984; 30: 1-12.
24. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection II. Nonbacterial infections. *J Pediatr* 1991; 119: 845-857.
25. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 161: 153-165.
26. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in febrile neutropenic compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79(2): 559-580.
27. Düzovalı Ö. Kanserli çocuklarda febril nötropeni, 117 atakta klinik özellikler ve tedavi maliyeti. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir 1996.
28. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, Kuhn SM, Pritchett J, Kehl SC, Klein JP. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin / ciprofloxacin / heparin flush solution: a randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1269-1278.
29. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 197-210.
30. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection I. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 679-695.
31. Trier JS, Bjorkman DJ. Esophageal, gastric and intestinal candidiasis. *Am J Med* 1984; 30: 39-43.
32. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteriemic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988; 113: 641-646.
33. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(5): 937-960.
34. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreisman S, Breitfeld PP. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14(3): 919-924.
35. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18(5): 1012-1019.

36. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77(4): 791-798.
37. Oppenheim BA, Anderson H. Management of febrile neutropenia in low risk cancer patients. *Thorax* 2000; 55(1): 563-569.
38. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan G. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88(7): 1710-1714.
39. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165:886-890.
40. Jandula BM, Martino R, Gurgi M, Manteiga R, Sierra J. Treatment of febrile neutropenia with cefepime monotherapy. *Chemother* 2001; 47(3): 226-231.
41. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.
42. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 13-24.
43. Young LS. Ceftazidime in the treatment of nosocomial sepsis. *Am J Med* 1985; 79(2): 89-95.
44. Bucaneve G. Ceftriaxone versus imipenem / cilastatin as empirical monotherapy for infections in cancer patients. *Chemotherapy* 1989; 35(2): 10-15.
45. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120: 834-844.
46. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79(2): 559-580.
47. Naumovski L, Quinn JP, Miyashiro D, Patel M, Bush K, Singer SB, Graves D, Palzkill T, Arvin AM. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum β -lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1992; 36: 1991-1996.
48. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998; 3(1): 3-13.
49. Rolston KVI, Bodey GP, Elting L. Aztreonam in the prevention and treatment of infection in neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1990; 88(3): 24-29.
50. Petrilli AS, Melaragno R. Fever and neutropenia in children with cancer: A therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 12(11): 916-992.
51. Wade JC, Standiford HC, Drusano GL, Moody MR, et al. Potential of imipenem as single-agent empiric antibiotic therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 1985; 78 (5): 62-72.
52. Miller JA, Butler T, Beveridge RA, Kales AN, Binder RA, Smith LJ, Ueno WM, Milkovich G, Golwater S, Marion A, Eron L, Mangi R, Byrnes CA, Liss C, Pashko S. Efficacy and tolerability of imipenem / cilastatin versus ceftazidime plus tobramycin as empiric therapy presumed bacterial infection in neutropenic cancer patients. *Clin Therap* 1993; 15(3): 486-499.

53. Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Weijers TF, van Loenen AC, Simoons-Smit AM, Wijermans PW, Pampus ECM, Langenhuijsen MMAC. Imipenem-cilastatin for empirical therapy in neutropenic patients with fever: An open study in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 1991; 46(1): 42-46.
54. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaisse EJ, Khardori NM, Joshi JH, Keating MJ, Holmes FA, Cabanillas FF, Elting L. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152(2): 283-291.
55. Bodey GP, Rolston K, Jones P, Alvarez ME, Fainstein V, Steelhammer L. Imipenem / cilastatin as secondary therapy for infections in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 161-166.
56. Eng RHK. Seizure propensity with imipenem. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1881-1883.
57. Akan H, Koç H, Aydoğdu I, İlhan O, Bektaş M, Gürman G, Konuk N, Uysal A. Febril nötropenik hastalarda tek merkezli randomize bir çalışmada sulbaktam/sefoperazon+amikasin ile seftazidim+amikasin etkinliğinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bült* 1995; 29: 131-135.
58. Griggs JJ, Blair EA, Norton JR, Rowe JM, Flesher WR, Betts RF. Ciprofloxacin plus piperacilin in an equally effective regimen for empiric therapy in febrile neutropenic patients compared with standart therapy. *Am J Hematol* 1998; 58: 293-297.
59. Akova M. Sulbaktam-sefoperazon: Mikrobiyolojik, farmakolojik özellikleri ve klinik kullanımı. *Flora* 2000; 5(4): 3-23.
60. Akova M, Ünal S, Hayran M and Hacettepe Infection-Oncology Group. Sulperazone versus ceftazidime in combination with amikacin for the initial empirical treatment of neutropenic cancer patients with fever. 19th International Congress of Chemotherapy. 16-21 July 1995, Montreal-Canada. Abst. No. 1082.
61. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, Grouzi E, Zoumbos N. Monotherapy with intravenous follwed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(12): 3264-3271.
62. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 140-146.
63. Meyer RD. Risk factors and comparasions of clinical nephrotoxicity of aminoglicosides. *Am J Med* 1986; 80(6): 119-126.
64. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC. Efficacy and toxicity of single daily doses of amicasin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amicasin and seftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 584-593.
65. Tod M, Padoin C, Petitjean O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 205-223.
66. Ulusoy S, Ünal S. Teikoplanin. *Flora* 2000; 5(1): 3-15.
67. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201-1207.
68. Grüneberg RN. Anti-gram-positive agents. What we have and what we would like. *Drugs* 1997; 54(6): 29-38.
69. Charbonneau P, Harding I, Garaud JJ, Aubertin J, Brunet F, Domart Y. Teicoplanin: A well-tolerated and easily administered alternative to vancomycin for gram-positive infections in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 535-542.

70. Lundstrom TM, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infection: Vancomycin, teikoplanin, Quinupristin / dalfopristin and linezolid. *Infect Dis North Am* 2000; 14(2):463-475.
71. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT, Patrick CC, Roberson PK, Sandlund JT, Santana VM, Sixbey JW, Slobad KS. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 36-43.
72. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, Williams T, Kontoyiannis DP, Karl CL, Bodey GP. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin-B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23(5): 964-972.
73. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Antonia A and the L Amph / ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-1163.
74. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson ES. A randomised comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Hematol* 1997; 98: 711-718.
75. Cohen KJ, Leamer K, Odom L, Greffe B, Stork L. Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17(4): 325-330.
76. Lifton R, Bennet JM. Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in neutropenia associated with malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(4): 825—839.
77. From the American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1957-1960.
78. Saarinen UM, Lanning M, Perkkiö M, Makiperna A, Salmi TT, Hovi L. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor support in therapy of high-risk acute lymphoblastic leukemia in children. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 319-327.
79. Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusion in 1993. *Blood* 1993; 81(7): 1675-1678.
80. Karthaus M, Boehme A, Ganser A, Juergens H. Important aspects of cost-effectiveness analysis in febrile neutropenia. *Infection* 1999; 27(1): 23-27.
81. Leese B. The costs of treating febrile neutropenia in six U.K. hospitals. *Eur J Cancer* 1993; 29(7): 15-18.
82. Montero MC, Valdivia ML, Carvajal E, Montano A, Buenestado C, Liuch A, Atienza M. Economic study of neutropenia induced by myelotoxic chemotherapy. *Pharm World Sci* 1994; 16(4): 187-192.
83. Jönsson B, Karlsson G. Outcome measurement in economic evaluations of growth factors. *Eur J cancer* 29(7): 19-22.
84. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar İstatistik ve Tıp. 2. Baskı. Baskı, Hekimler Yayın Birliği; Ankara, 1996. S. 347-362.
85. Ören H, Gülen H, Duman M, Uçar C, Atabay B, İrken G. Çocukluk çağı febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesi. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. 22-25 Şubat 2001, Antalya. Poster sunumu. Kongre Kitabı, S. 115.

86. Küpesiz OA, Öztürk F, Hazar V, Yeşilipek MA, Gültekin M. Tek merkezde izlenen 184 nötropenik ateş atağı ve etken mikroorganizmalar. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. 22-25 Şubat 2001, Antalya. Poster sunumu. Kongre Kitabı, S. 123.
87. Celkan T, Yüksel L, Apak Ö, Diren Ş, Yıldız İ. Kanseri çocuklarda bakteriyemiler. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. 22-25 Şubat 2001, Antalya. Poster sunumu. Kongre Kitabı, S. 114.
88. Ağırbaşı H, Anak S, Yalman N, Göksan B, Eryılmaz E, Gedikoğlu G. Febril nötropenik hastalardaki patojen mikroorganizmalar. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. 22-25 Şubat 2001, Antalya. Poster sunumu. Kongre Kitabı, S. 116.
89. Oğuz A, Karadeniz C, Pınarlı G. Gazi Hastanesi'nde pediatrik solid tümörlerde nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. 22-25 Şubat 2001, Antalya. Poster sunumu. Kongre Kitabı, S. 117.
90. Meral A, Sevinir B, Harmancı R, Günay Ü, Gedikoğlu S. Kanseri çocuklarda febril nötropeni tedavi protokolümüzün değerlendirilmesi. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. 22-25 Şubat 2001, Antalya. Poster sunumu. Kongre Kitabı, S. 133.
91. Biberoğlu K. Kişisel görüşmeler, Haziran 2001; İzmir.
92. Baruchel A, Hartman O, Andremon A, Tancrede A. Severe gram-negative infections in neutropenic children cured by imipenem-cilastatin in combination with an aminoglycoside. J Antimicrob Chemother 1986; 18: 167-173.
93. Gülen H. Çocukluk çağı kanserlerinde tedavi maliyetlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. İzmir 1997.

8. EKLER

Ek-1a. Veri Toplama Formu

Febril nötropeni atak no:

Onkoloji dosya no:

Hastanın ad, soyad:

Yaş / Cinsiyet:

Tanı:

Evre:

Hastalık durumu:

Kemoterapi protokolü / fazı:

Son kemoterapi tarihinden itibaren geçen süre (gün):

Beklenen nötropeni süresi (gün):

Son iki ay içinde uygulanan radyoterapi (süre, alan, doz, fraksiyon):

Ateş kriteri:

Ateş-başvuru süresi:

Febril atakta hastanın ortamı: ☐ Ev ☐ Hastane

Febril atak öncesinde ilaç kullanımı (1 hafta):

Kateter: ☐ Yok

☐ Var

Tipi:

☐ Açık uçlu

☐ Port

Lümen sayısı:

Süre (gün):

Lokalizasyon:

Fizik inceleme bulguları

A:

N:

SS:

KB:

Genel durum:

İnfeksiyon odağı:

☐ Kateter:

☐ Oral kavite:

☐ Paranasal sinüsler:

☐ Gastrointestinal sistem:

☐ Alt solunum sistemi:

☐ Deri ve yumuşak doku:

☐ SSS:

☐ Diğer

Hematolojik bulgular:

Hb:

BK:

ANS:

Trombosit:

Diğer laboratuvar bulgular (patolojik olanlar)

(devam edecek)

Radyolojik tetkikler:

Akciğer grafisi:

☐ Diğer; USG, BT, MRI v.b. belirtiniz**Mikrobiyolojik çalışmalar**☐ Boğaz kültürü☐ Kan kültürü:☐ Kateter kültürü☐ 1. Lümen☐ 2. Lümen☐ İdrar kültürü☐ Gaita kültürü☐ Diğer kültürler (belirtiniz):☐ Diğer mikrobiyolojik tetkikler (belirtiniz):**İnfeksiyonun dökümantasyon şekli**☐ Bakteriyemi☐ Bakteriyemi dışı dökümente infeksiyon☐ Klinik infeksiyon☐ Olası infeksiyon

Non-infeksiyöz ateş nedenleri

Tedavi ve izlem

Ampirik antibiyotik tedavisi

☐ Monoterapi☐ Kombine☐ Kombine + glikopeptid☐ Antibiyotik + antifungal☐ DiğerTedavi modifikasyonu: ☐ Yok ☐ Var

Endikasyon:

Modifikasyon günü:

Modifikasyon türü:

☐ Ampirik kombinasyonda değişiklik☐ Glikopeptid eklenmesi☐ Anti-anaerob eklenmesi☐ Anti-fungal eklenmesi☐ Anti-viral eklenmesi

Ateş yenilemesi nedeniyle tedavi modifikasyonu sırasında:

Fizik inceleme bulgularında değişiklik

Mikrobiyolojik yeni dökümantasyon

Ateş kontrol süresi (gün)

Nötropeninin düzelme süresi ($>1000/\text{mm}^3$) (gün):

(devam edecek)

Kontrol Hb BK: ANS: Trombosit:

Febril nötropeni periyodunda destek tedaviler

Hematopoetik büyüme faktörleri: ☐ Yok ☐ Var ☐ GCSF ☐ GMCSF Kullanım süresi (gün):

☐ Eritrosit transfüzyonu (Ünite sayısı, uygulandığı gün)

☐ Trombosit transfüzyonu (Ünite sayısı, uygulandığı gün)

☐ Nutrisyonel destek: Miktar (gün): Süre (gün)

Hastanede yatış süresi (gün)

Tedavi başarısı: ☐ Modifikasyonsuz ☐ Modifikasyonlu ☐ Başarısız

Tedaviye bağlı organ disfonksiyonu veya ilaç yan etkileri: ☐ Yok ☐ Var (Açıklayınız)

Antibiyotik kullanım süresi

Maliyet:

Antibiyotik ve diğer

Destek tedaviler

Yatak maliyeti:

Toplam maliyet

Ek-1b. Hastalara Ait Tanıtıcı Özellikler ve Kodlamalar
(SPSS For Windows Release 6.0 Programı İçin Hazırlanmıştır)

01. Onkoloji kart no
02. Atak no
03. Yaş
(yıl olarak not edilecek, 2 yaşın altındaki hastalarda ay yıla dönüştürülecek-6 ay=0.5 yıl gibi)
04. Cinsiyet
[1] erkek
[2] kız
05. Tanı (onkolojik tanımlar aşağıdaki şekilde kodlanacaktır)
[2] = Lenfomalar
[2.1] Hodgkin hastalığı.
[2.2] Non-Hodgkin lenfoma
[3] = Langerhans hücreli histiositozis
[4] = Santral sinir sistemi tümörleri (intrakranial germ hücreli tümörler hariç)
[4.1] Medüloblastoma
[4.2] Ependimoma / ependimoblastoma
[4.3] Astrositoma (beyin sapı, talamus ve optik sinir tümörleri hariç)
[4.4] Beyin sapı gliomu
[4.5] Optik glioma
[4.6] Oligodentroglioma
[4.7] Talamik tümörler
[4.8] Kraniofarengioma
[4.9] Diğer tümörler (ek kayıt tutunuz)
[5] = Nöroblastoma
[5.1] Nöroblastoma
[5.2] Ganglionöroblastoma
[6] = Böbrek tümörleri
[6.1] Wilms tümörü
[6.2] "Clear-cell" sarkoma
[6.3] Rabdoid tümör
[7] = Yumuşak doku tümörleri (ekstra-össeöz Ewing sarkoma hariç)
[7.1] Rabdomiyosarkoma
[7.2] Maliyn mezankimal tümör
[7.3] Sinovial sarkoma.
[7.4] Fibrosarkoma
[7.5] Periferik "nerve-sheet" tümör – PNET – Schwannoma
[7.6] Diğer (ek kayıt tutunuz)
[8] = Kemik tümörleri (Ekstra-össeöz Ewing sarkoma dahil)
[8.11] Ewing sarkomu
[8.12] Ekstra-össeöz Ewing sarkomu
[8.2] Osteosarkoma
[8.3] Kondosarkoma
[9] = Retinoblastoma
[10] = Çocukluk çağıının diğer tümörler
[10.1] Germ hücreli tümörler – GHT (intrakranial tümörler dahil)
[10.11] Sakrokoksigeal GHT
[10.12] Testiküler GHT
[10.13] Overian GHT
[10.14] Intrakranial germ hücreli tümörler
[10.15] Diğer bölgelerde GHT (ek kayıt tutunuz)
[10.2] Nazofarongeal karsinoma
[10.3] Tükürük bezi tümörleri
[10.4] Primer karaciğer tümörleri
[10.5] Gasto-intestinal sistem karsinomları
[10.6] Diğer tümörler (ek kayıt tutunuz)
[10.7] Sınıflandırılmayan tümörler
06. Evre

07. Hastalık durumu

- (1) Aktif
- (2) Remisyon
- (3) Relaps

08. Kemoterapi protokolü/Fazı

- 1. BFM-90 B cell
- 2. BFM-90 non-B cell
- 3. BFM-90 LCA
- 4. BFM-95 Rezidü
- 5. IPOG'92
- 6. COPP
- 7. EVAIA
- 8. VAIA
- 9. ICE
- 10. Bebe-SFOP
- 11. Topotekan+sisplatin+adriamisin
- 12. Topotekan+adriamisin
- 13. BFM-90 Rez,dü
- 14. IRS-IV
- 15. Diğer

09. Son kemoterapi tarihinden itibaren geçen süre (gün)**10. Son kemoterapi tarihinden itibaren geçen sürenin gruplandırması**

- (0) kemoterapi sırasında
- (1) 1-7 gün
- (2) 8-14 gün
- (3) 15-21 gün
- (4) >21 gün

11. Beklenen nötropeni süresi**12. Son 2 ay içinde RT uygulamaları**

- (0) Yok
- (1) Var

13. Ateş kriteri

- (1) >38,5 C°
- (2) 12 saatte 2 kez 38-38,5 C°
- (3) 24 saat içinde 4 kez 38-38,5 C°

14. Ateş-başvuru süresi

- (0) Hastanede yatmaktayken
- (1) İlk 6 saat içinde
- (2) İlk 12 saat içinde
- (3) İlk 24 saat içinde
- (4) >24 saat

15. Febril atakta ortam

- (1) Ev
- (2) Hastane

16. Febril atak öncesinde son bir haftada ilaç kullanımı

- (0) Yok
- (1) Prof. Antib
- (2) Antibiyotik
- (3) Steroid
- (4) GCSF
- (5) GMCSF
- (6) Diğer
- (7) Kombine

17. TPN / PE beslenme ürünleri

- (0) Yok
- (1) Var

18. Kateter

- (0) Yok
- (1) Port

- (2) Açık uçlu 1 lümen
- (3) Açık uçlu 2 lümen
- 19. Kateter günü**
- 20. Kateter gün kodu**
 - (1) 0-4 hf
 - (2) 5-8 hf
 - (3) > 8 hf
- 21. Kateter lokalizasyonu**
 - (1) Subklavian
 - (2) Diğer
- 22. Kateterle ilgili diğer özellikler**
- 23. Vital bulgularda bozukluk (Hipotansiyon, filiform nabız)**
 - (0) Normal
 - (1) Anormal
- 24. Klinik infeksiyon odağı**
 - (0) Yok
 - (1) Kateter
 - (2) Mukozit 2,1. Oral
2,2 Anal
2,3 Her ikisi de
 - (3) Paranasal sinüs
 - (4) Orofarinks
 - (5) GIS
 - (6) Alt solunum yolu
 - (7) Deri-yumuşak doku
 - (8) SSS
 - (9) İYE
 - (10) Diğer
- 25. BK**
- 26. ANS**
- 27. ALS**
- 28. Hb**
- 29. Trombosit**
- 30 Organ disfonksiyonu (infeksiyona bağlı)**
 - (0) Yok
 - (1) Hepatik
 - (2) Renal
 - (3) Diğer
- 31. Akciğer grafisi**
 - (1) Normal
 - (2) Patolojik
- 32. Diğer radyolojik tetkikler**
 - (0) Yok
 - (1) Karın USG
 - (2) Diğer
- 33. Boğaz kültürü**
 - (0) Alınmadı
 - (1) Üreme yok
 - (2) Üreme var
- 34. Kan kültürü**
 - (0) Alınmadı
 - (1) Üreme yok
 - (2) Üreme var
- 35. Kateter kültürü**
 - (0) Kateter yok
 - (1) Alınmadı
 - (2) Üreme yok
 - (3) Üreme var (üreyeni kaydediniz)

36. İdrar kültürü

- (0) Alınmadı
- (1) Üreme yok
- (2) Üreme var

37. Gaita kültürü

- (0) Alınmadı
- (1) Üreme yok
- (2) Üreme var

38. Diğer kültürler

- (0) Alınmadı
- (1) Üreme yok
- (2) Üreme var

39. Enfeksiyonun dökümantasyon şekli

- (1) Bakteriyemi (kateter ilişkili bakteriyemi için 1,1)
- (2) Bakteriyemi dışı dök. İnf.
 - 2.1 Kateter
 - 2.2 İdrar
 - 2.3 Gaita
 - 2.4 Cilt
 - 2.5 Diğer
- (3) Klinik bakteriyel enfeksiyon
- (4) Non-bakteriyel dökümantasyon enfeksiyon
 - 4.1 Viral
 - 4.2 Fungal
- (5) Non-bakteriyel klinik enfeksiyon
 - 5.1 Viral
 - 5.2 Fungal
- (6) Enfeksiyon dışı ateş
 - 6.1 İlaç
 - 6.2 Onkolojik hastalık
 - 6.3 Diğer

40. Ampirik Antibiyotik

- (1) Monoterapi (belirtiniz)
- (2) Duoterapi (belirtiniz)
- (3) Kombinasyon + Glikopeptid (belirtiniz)
- (4) Antibiyotik + anti-fungal (belirtiniz)

41. Modifikasyon

- (0) Yok
- (1) Var

42. Modifikasyon nedeni

- (1) Ateşin sürmesi
- (2) Klinik bulgu
- (3) Mikrobiyolojik dökümantasyon
- (4) İlaç yan etkisi
- (5) Diğer
- (6) Yukarıdakilerin birden fazlası (ek kayıt tutunuz)

43. Modifikasyon günü**44. Modifikasyon türü**

- 0. Modifikasyon yok
- 1. Ampirik kombinasyon değişikliği
- 2. Glikopeptid ilavesi;
 - 2.1 Vankomisin, 2.2 Teikoplanin
- 3. Antianaerob ilavesi
- 4. Antifungal ilavesi;
 - 4.1 Flukonazol, 4.2 Amfoterisin-B
- 5. Antifungal + glikopeptid ilavesi;
 - 5.1 Vankomisin + flukonazol, 5.2 Vankomisin + Amfoterisin-B,
 - 5.3 Teikoplanin + flukonazol, 5.4 Teikoplanin + Amfoterisin B

6. Antianaerob + antifungal ilavesi;
6.1 Ornidazol+flukonazol, 6.2 Ornidazol + amfoterisin B
 7. Ampirik kombinasyonda değişiklik + glikopeptid ilavesi
 8. Antiviral ilavesi
 9. Ampirik değişikliği + antifungal ilavesi;
9.1 Ampirik değişikliği + flukonazol, 9.2 Ampirik değişikliği + amfoterisin B
 10. Ampirik değişikliği + antifungal + antiviral ilaç ilavesi
 11. Anaerob + antiviral ilaç ilavesi
 12. Anaerob + glikopeptid ilavesi;
12.1Ornidazol + vakomisin, 12.2 Ornidazol + teikoplanin
- 45. Ateş yenilemesinde fizik incelemede yeni bulgu**
(0) Yok
(1)Var
- 46. Ateş yenilemesinde yeni mikrobiyolojik dökümantasyon**
(0)Yok
(1)Var
- 47. Ateş kontrol süresi**
- 48. Nötropeninin düzelme süresi**
- 49. Destek tedaviler**
(0) Yok
(1) G-CSF
(2) G-MCSF
(3) Eritrosit
(4) Trombosit
(5) Enteral beslenme desteği
(6) PE beslenme desteği
- 50. Hastanede yatış süresi (gün)**
- 51. Toplam ilaç uygulanım süresi (gün)**
- 52. Tedavi başarısı**
(1) Modifikasyonsuz
(2)Modifikasyonlu
(3)Ölüm
- 53. Tedaviye bağlı organ disfonksiyonu veya ilaç yan etkisi**
(0) Yok
(1) Var (ek kayıt tutunuz)

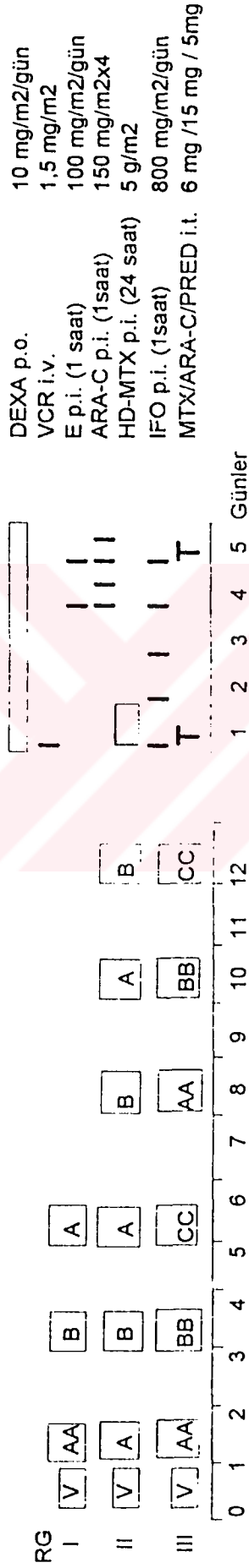
Ek-2. Hastalara ve nötropenik ateş ataklarına ait tanıtıcı özellikler
(Ayrı basım olarak verilmiştir)



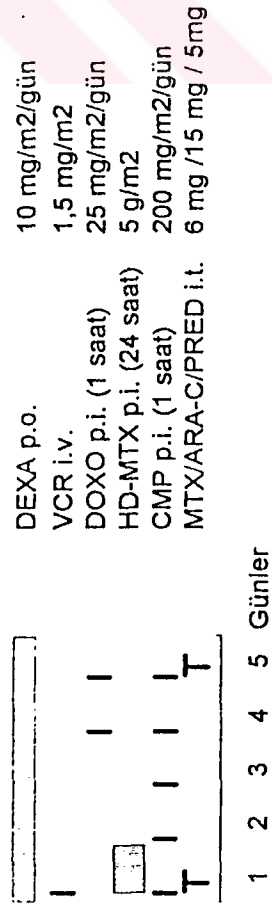
Ek 3. Kemoterapi protokolleri

NHL - BFM 90 B hücreli lenfoma protokolü blokları

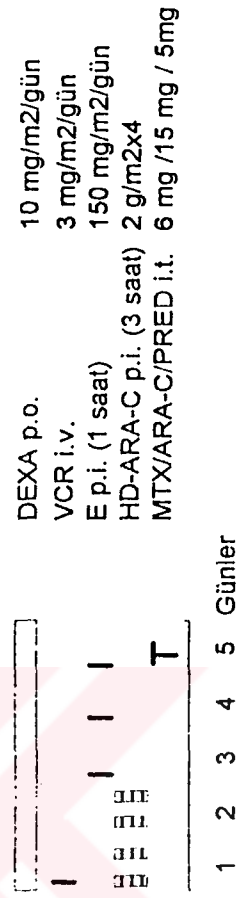
NHL - BFM 90 Ana şeması



NHL - BFM 90 (B hücreli) : Blok BB

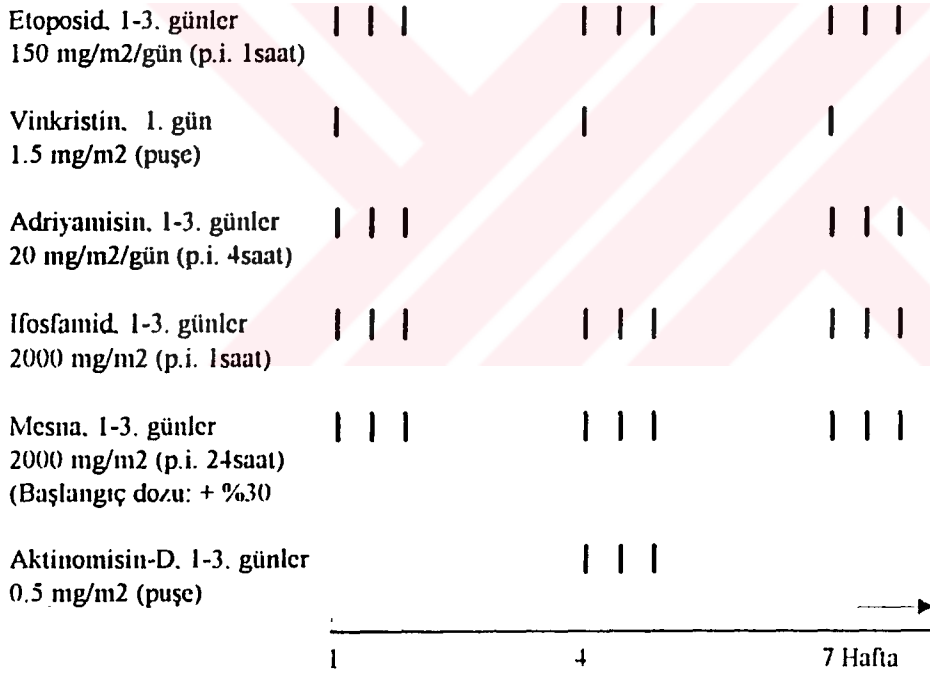


NHL - BFM 90 (B hücreli) : Blok CC

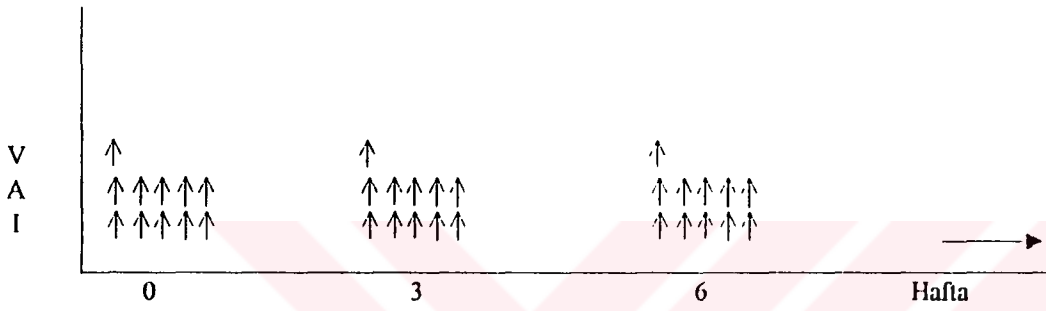


- EICESS 92 Kemoterapi protokolü

(EVALA)



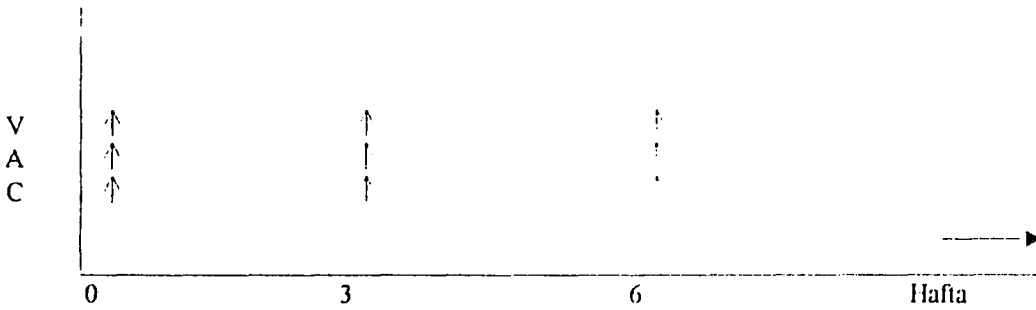
(devam edecek)

VAI

V: Vinkristin 1mg/m² i.v. 1.gün

A: Aktinomisin D 0.015 mg/m² i.v. 1-5. günler

I: İfosfamid 1800 mg/m² i.v. 1-5. günler

VAC Tedavi Protokolü

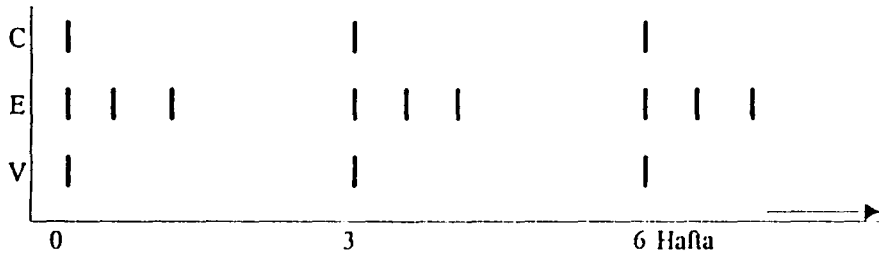
V: Vinkristin 1.5 mg/m² i.v. 1.gün

A: Adriyamin 60 mg/m² i.v. 1.gün

C: Siklofosfamid 600 mg/m² i.v. 1.gün

Karboplatin içeren kemoterapi protokolleri

CEV

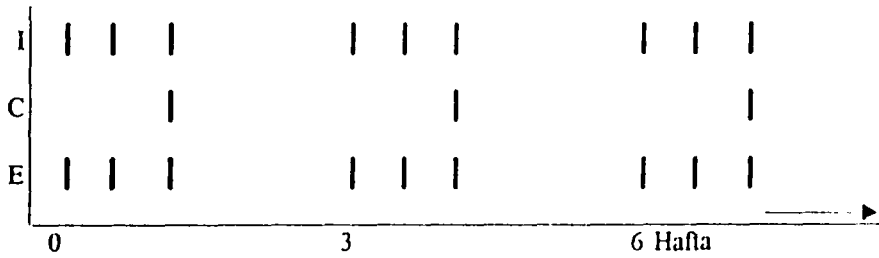


CE*



* Ifosfamid verilemeyen kürlerde kullanılmıştır.

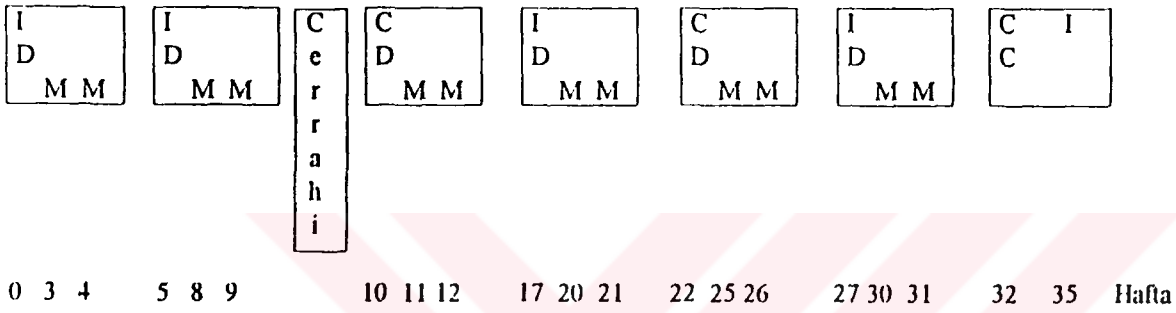
ICE



- I : Ifosfamid 1.5 g/m² 1-3. günler
 C: Karboplatin 500 mg/m² 3. gün (CEV' de 1. gün)
 E: Etoposid 100 mg/m² 1-3. günler
 V: Vinkristin 1.5 mg/m² 1. gün

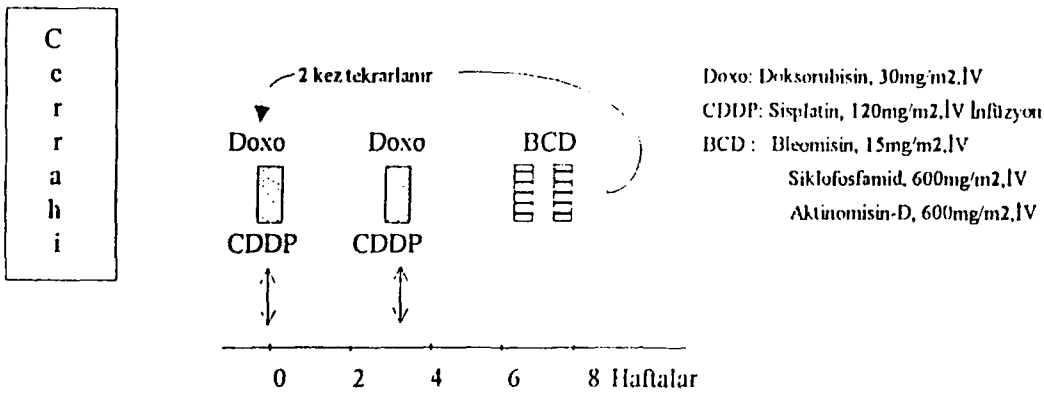
(devam edecek)

CCG-7921 Osteosarkom protokolü
POG-9351



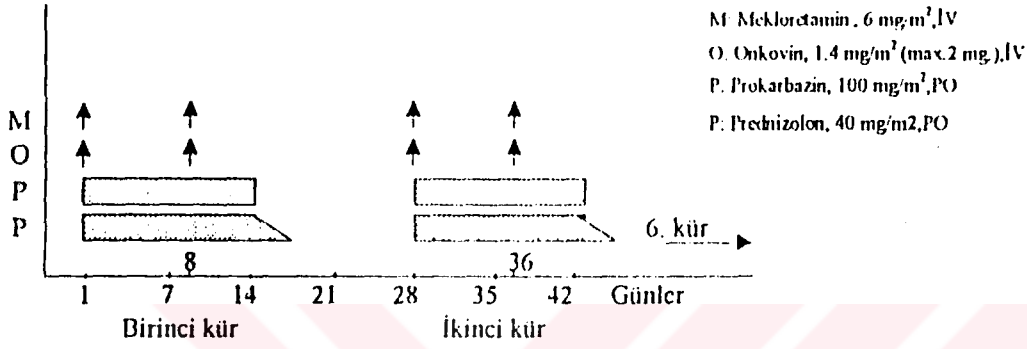
I :İfosfamid 1.8 gr/m² 0-4. günler
D :Doksorubisin 20 mg/m² 0-2 günler
M :Metotreksat 12 g/m²
C :Sisplatin 120 mg/m²

Osteosarkom HDMTX protokolü (Cerrahi sonrası idame)

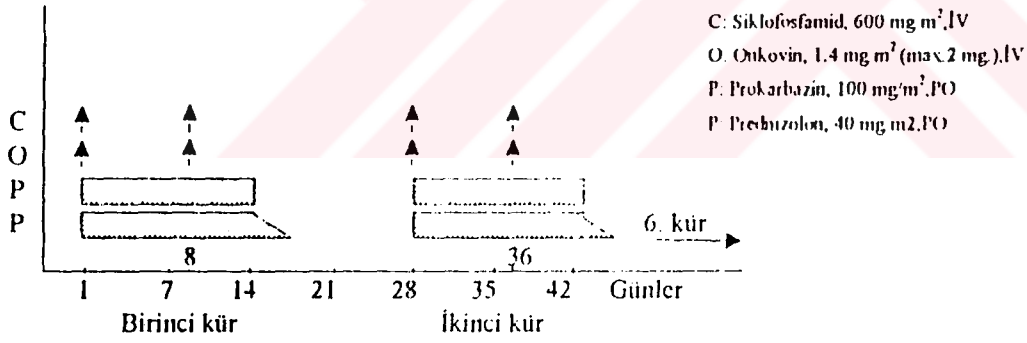


(devam edecek)

MOPP Tedavi Protokolu



COPP Tedavi Protokolu



ABVD Tedavi Protokolu

