



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

SOLID TÜMÖRLÜ OLGULARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oktay YAPICI

Antalya, 2013



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

SOLID TÜMÖRLÜ OLGULARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oktay YAPICI

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Filiz GÜNSEREN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden yararlandığım hoşgörü ortamı içerisinde geniş tecrübesiyle bizlere yön veren, Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof.Dr. Latife MAMIKOĞLU başta olmak üzere, tezimin planlanmasında, gerçekleşmesinde emeği geçen ve yardımını, tecrübesini ve gülyüzünü esirgemedi bana destek olan tez danışmanım Prof.Dr. Filiz GÜNSEREN'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Rabin SABA, Prof.Dilara İNAN, Prof.Dr. Ata Nevzat YALÇIN ve Doç.Dr. Özge TURHAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimiz ve diğer hastane personeline, çalışmanın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Bölümüne katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Fedakarlık ve özveriyle beni yetiştiren ve her zaman yanımda olduğunu hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa :

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Febril Nötropeni Tanım	2
2.2. Solid Organ Tümörlü Hastalarda İnfeksiyon Eğilimi Yaratın Faktörler	3
2.2.1. Nötropeni	2
2.2.2. Nötrofil fonksiyon bozukluğu	3
2.2.3. Hücresele–humoral-mukozal-immünite bozukluğu	3
2.2.4. Deri ve mukoza bariyerlerinde bozukluk	4
2.2.5. Kemoterapi ve monoklonal antikor uygulamaları	5
2.2.6. Kortikosteroidler	5
2.3. Klinik Özellikler ve Tanı Yöntemleri	6
2.3.1. Öykü ve fizik muayene	6
2.3.2. Temel laboratuvar testleri	7
2.3.3. Rutin mikrobiyolojik incelemeler	7
2.3.4. Kan kültürleri	8
2.3.5. Kateter kültürü	9
2.3.6. Radyolojik inceleme	9
2.3.7. Moleküler yöntemler	10
2.4. İnfeksiyon Kategorileri	10
2.4.1. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA)	10
2.4.2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KOTİ)	10
2.4.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MOTİ)	10
2.5. Risk Gruplarının Değerlendirilmesi	11
2.6. İnfeksiyon Etkenleri	13
2.6.1. Bakteriyel etkenler	14
2.6.2. Fungal etkenler	16
2.6.3. Viral etkenler	17
2.7. Sekonder İnfeksiyonlar	17
2.8. Nötropenisi Olan Febril Hastalarda Ampirik Tedavi	17
2.8.1. Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi	18
2.8.2. Düşük riskli hastalarda ampirik tedavi	20

3. MATERYAL VE METOD	20
3.1. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Hastaların Özellikleri	24
4.2. Mikrobiyolojik Analiz	27
4.3. Mortalite Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi	28
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	33
7. ÖZET	34
8. ABSTRACT	35
9. KAYNAKLAR	36
10. EKLER	45
Ek 1. Solid Tümörlü Olgularda Febril Nötropeni Atakları	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CMV	Cytomegalovirus
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEN	Febril Nötropeni
GİS	Gastrointestinal Sistem
GSBL	Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz
GVHH	Graft-Versus-Host Hastalığı
HSV	Herpes Simpleks Virus
IATCG	International Antimicrobial Therapy Cooperative Group
IV	İntra-Venöz
(IDSA)	Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
İPA	İnvazif Pulmoner Aspergillozis
KDİ	Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
KNS	Koagulaz-Negatif Stafilokok
KOTİ	Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MOTİ	Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
NBA	Nedeni Bilinmeyen Ateş
PA	Postero-Anterior
PNL	Polimorfonükleer Lökosit
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	FEN hastalarında MASCC değerlendirme sistemi	13
4.1.	Primer FEN atakları sırasında altta yatan hastalıkların dağılımı	24
4.2.	FEN atakları sırasında infeksiyon sınıflaması	25
4.3.	FEN atakları sırasında klinik ve mikrobiyolojik olarak tesbit edilmiş infeksiyon odakları	25
4.4.	Primer FEN ataklarında başlangıç nötrofil sayıları	26
4.5.	Primer FEN ataklarında nötroopenik gün sayısı	26
4.6.	Primer FEN ataklarında nötroopenik gün sayısı	27
4.7.	FEN atakları sırasında tespit edilen mikroorganizmaların dağılımı	27
4.8.	Binary lojistik regresyon analizi sonucu primer FEN atak sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril nötropeni, sitotoksik kanser tedavisinin en yaygın komplikasyonlarından biridir.

Solid tümörlü olan hastalarda sitotoksik kemoterapötik ajanların klinik kullanımı yaşam süresini arttırırken, oluşan kemik iliği süpresyonu ve nötropeni, çoğu kez yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Enfeksiyon, kanser hastaları için en önemli mortalite nedenlerinden biridir (1). Ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaması için bu enfeksiyonların etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Solid tümörlü hastaların %10 - %50'sinde bir veya daha fazla kemoterapi döngüsü sırasında nötropeni ile ilişkili ateş görülmektedir (2).

Febril nötropenik hastalarda nötropeniye bağlı olarak enflamatuvar yanıt oluşmadığından inflamasyonun semptom ve işaretleri yoktur veya çok azdır. Bu nedenle sistemik enfeksiyona ilişkin klinik belirti ve bulgular silik veya atipik ortaya çıkabilir. Bu hasta grubunda ateş genellikle enfeksiyonun tek bulgusu olarak saptanabilir. Febril nötropenik hastalarda nötropeniye bağlı olarak tipik enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadığından ateşin enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığını ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır. Ancak nötropenin seyrinde hemen hemen kaçınılmaz bir sonuç olan ateş, klinik veya mikrobiyolojik olarak %60 olguda bir enfeksiyon ile açıklanabilir (3,4,5).

Solid tümörlü olan hastalarda Febril Nötropeni 'İnfeksiyon Hastalıkları' acilidir. Bu hastalarda enfeksiyon son derece hızlı ve yüksek mortalite ile seyreder. Klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler hızla yapılarak zaman kaybetmeden olası etkenlere yönelik etkili ampirik antibiyotik tedaviye başlanmalıdır. Tedavi süresince hasta yakından izlenerek ortaya çıkan enfeksiyona ilişkin verilere göre gerekli değişikliklerin yapılması hayat kurtarıcıdır (6).

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde yatarak tedavi gören solid organ maligniteli olgularda gelişen FEN ataklarını izlemek, etken mikroorganizmaları tespit etmek, mortalite gelişiminde rol oynayan faktörleri belirlemek ve lokal epidemiyolojik verilerle elde ettiğimiz sonuçlara göre mevcut uygulamalarımızı gözden geçirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Nötropeni; mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, takip eden 24-48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır. Ateş ise oral veya aksiller tek seferde vücut ısısının 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arası olması olarak tanımlanmıştır (7,8). Genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateş ile birlikte, çok yüksek lökosit sayısı olan olgularda blast hakimiyeti mevcutsa, antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir.

Hastaların değerlendirmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip olgularda önem kazanmaktadır (9).

2.2. Solid Tümörlü Hastalarda Enfeksiyon Eğilimi Yaratan Faktörler

Solid tümörlü olguların tedavisinde kaydedilen gelişmelere paralel olarak ortaya çıkan kemik iliği süpresyonu enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Destekleyici ve küratif tedaviler sonucunda hastalıksız dönem uzamakta ancak artan enfeksiyöz komplikasyonlar ile mortalite ve morbidite artmaktadır. Hastaların febril nötropeniye farklı yanıt vermeleri, ortak özelliği olan olgularda bile çok farklı sorunlar ve sonuçların ortaya çıkabilmesi, bu grup hastada enfeksiyon gelişiminin arkasında yatan çok sayıda faktörün olduğunu düşündürmektedir (6,10).

2.2.1. Nötropeni

Solid tümörlü olgularda enfeksiyon gelişme riskinde rol oynayan en önemli faktör nötropenidir. Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisi 1960'lı yıllarda Bodey ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Tedavide kullanılan sitotoksik ilaçlar hematopoetik öncü hücrelerin çoğalması üzerine etki ederek nötropeni oluştururlar. Gelişen nötropenin hem derinliği, hem de süresi enfeksiyon oluşumunda en önemli risk faktörleridir. Mutlak PNL sayısı $< 500/\text{mm}^3$ olan ateşli hastalarda enfeksiyon oranı belirgin biçimde artmakta olup, %50-80 oranında enfekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse ciddi enfeksiyon ve bakteremi görülme

sıklığı çok yükselmektedir. Mutlak PNL sayısı $> 500/\text{mm}^3$ olan hastalar immünsüpresyonun düşük seviyede olduğu ancak yine de belli bir infeksiyon riskinin bulunduğu gruptur ve sadece %17'sinde infeksiyon görülmektedir (11,12,13). Yedi günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyi olup, bu grupta bakteriyel infeksiyonlar ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça infeksiyonun tipi de değişerek fungal infeksiyonlara eğilimin arttığı görülmektedir (14). Nötrofil sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ün altında üç haftadan uzun süren her hastada infeksiyon gelişirken, dökümente edilmiş bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir (12,15).

2.2.2. Nötrofil fonksiyon bozukluğu

Nötrofil sayısı kadar fonksiyonlarındaki kalitatif anormallikler de infeksiyona eğilim oluşturur. Bu defektler kemotaksi, fagositoz ve bakterisidal kapasitede azalma şeklinde görülmektedir. Lökositlerde spontan migrasyon ve kemotaksi fonksiyonları azalmıştır. Tedavide uygulanan sitotoksik kemoterapötikler de nötrofil fonksiyonlarını bozmaktadır. Özellikle kortikosteroidler granülosit sayısında artış yaparken adherans ve nötrofil migrasyonunu azaltabilir. Nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluk lokal bir infeksiyonun fulminan sepsis ve ölüme kadar seyir göstermesine neden olabilir (8).

2.2.3. Hücresel–humoral-mukozal-immünite bozukluğu

İnvaziv mikrobiyal patojenlere karşı tam bir immun yanıt için hücresel ve humoral fonksiyonlarda kritik ve hassas bir denge esastır. İmmun regülasyon veya yanıttaki herhangi bir değişiklik, konağı rekürren veya hayatı tehdit edici infeksiyonlara duyarlı hale getirir (16).

A. Hücresel İmmünite Bozukluğu

Monositler, doğal öldürücü hücreler ve T lenfositler hücresel immünitinin çeşitli basamaklarını oluşturur. Hücresel bağışıklık sistemi hücre içi patojenlerin ve virüslerin vücuttan atılmasında etkin rol alır. Bu sistemdeki bir defekt intraselüler organizmalar ile oluşan infeksiyonlara duyarlılığı arttırır. Azotioprin, kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar ve siklosporin hücresel immün fonksiyon bozukluğu yapan önemli ajanlardır. Hücresel immünite bozukluklarında; atipik mikobakteri, toksoplazma, nokardiya, kriptokok enfeksiyonları, *Pneumocystis*

jirovecii pnömonisi, varisella zoster infeksiyonu, mukozal *candida* ve invaziv aspergilloz riski artmıştır (17).

B. Humoral İmmünite Bozukluğu

İnsanlarda hastalık yapan birçok bakteri vücudun ekstraselüler alanlarında çoğalır. İmmün sistemin humoral dalı ile ekstraselüler alanlar korunur. Antijen ile karşılaşan B hücreleri antikor yapan plazma hücrelerine farklılaşır. Bakterileri ve saldıkları proteinleri tanıyan humoral sistem immunglobulin salınımı ile antijeni nötralize eder. Komplemen sisteminin aktive olmasını sağlayarak, opsanizasyon ile nötrofil ve makrofajlar tarafından antijenin fagositozunu artırır. Humoral immünite bozukluklarında tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar görülür. Hipogamaglobulinemide kapsüllü piyojenik bakterilere karşı ve gram-negatif mikroorganizmalar ile infeksiyona yatkınlık artar (18).

C. Mukozal İmmünite Bozukluğu

Gastrointestinal, sinopulmoner ve genitoüriner sistemin mukozal tabakaları birçok patojene karşı ilk savunma engelini oluşturur. Mukoza epitel hücreleri birçok antimikrobiyal peptid salgılar. Yine mukozal yüzeylerden salgılanan sekretuar Ig A bakterilerin motilitesini durdurup epitel hücrelerine yapışmasına engel olur (19).

Kemoterapi mukozal bağışıklığa birkaç düzeyde hasar verir. Hasar sonucu bozulan fizik bariyer kolonize floranın komşu alanlara ve sistemik dolaşıma translokasyonuna neden olur.

2.2.4. Deri ve mukoza bariyerlerinde bozukluk

Deri ve mukozal yüzeyler mikrobiyal invazyona karşı ilk savunma alanlarıdır. Birçok bakteri ve maya ile kolonize olan cilt ve gastrointestinal sistem önemli savunma bariyerlerini oluşturmaktadır. Cilt ve mukoza bütünlüğü; kullanılan profilaktik antibiyotikler, kemoterapi ve radyoterapi ile bozularak infeksiyonlara açık hale gelir. Sık enjeksiyonlar ve damar içi kateter kullanımı, cilt florasındaki mikroorganizmaların etken olduğu tedavisi zor klinik infeksiyonlara zemin hazırlar (21).

Solid tümörlü olguların primer hastalıklarına yönelik verilen sitotoksik tedaviler, hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) mukozasının bütünlüğünün bozulmasına yol açarak mikroorganizmaların buradan invazyonuna neden olur. Nötropenik hastalarda

infeksiyon nedeni mikroorganizmaların önemli kaynağı hastaların endojen florasıdır. Kemoteröpatik ajanların kullanımı ile normal GİS florası yerini nozokomiyal bakterilere ve aşırı maya kolonizasyonuna bırakır. Oluşan mukozal hasar, dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve bu mikroorganizmalara bağlı ciddi infeksiyon gelişimini kolaylaştırır (22).

2.2.5. Kemoterapi ve monoklonal antikor uygulamaları

Onkolojik hastalarda tedavide kullanılan immünsüpresif ajanlar hücrel, humoral ve mukozal bağışıklığı bozarak konak defans bariyerlerini çöktürür. Özellikle kemik iliğini baskılayıcı tedavileri sırasında infeksiyon gelişme riski belirgin olarak artmaktadır. Sitotoksik ajanların kullanılması sonucu gelişen ciddi myelosüpresyon, uzamış nötropeni veya febril nötropeni insidansındaki artışı önlemek için koloni stimüle edici ajanlar kullanılmaktadır. Ancak bu ajanların kullanımının sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkilediği gösterilememiştir (21,22).

Yüksek doz kemoterapi uygulamaları yanında yeni tedavi seçeneklerinden biri olan fludarabin, pentostatin ve kladribin gibi DNA sentezi üzerine etki eden pürin analogları; uzamış nötropeni yaparlar. Özellikle CD4⁺ T lenfositlerini azaltarak *Listeria*, *Pneumocystis jirovecii*, Herpesvirus ailesine bağlı viral infeksiyonların ve invaziv mikozların oluşmasına neden olurlar (25,26).

Trastuzumab gibi her / neu pozitif meme kanserinde kullanılan monoklonal antikorlar tümorisidal etkilerini bağlandıkları reseptör üzerinden sinyalizasyon, antikora-bağılı hücrel sitotoksiste (ADCC) ve komplemana bağlı sitotoksiste yolu ile gösterirler.

Tümör damarlanmasında (neoplastik angiogenezis) kilit rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar daha şimdiden metastatik kolorektal kanserin ilk aşama tedavisinde standart uygulama olarak görülmektedir.

2.2.6. Kortikosteroidler

Nötropeni yapmayan immünsüpresif ajarlardan biri olan steroidler kemik iliğinden nötrofil salınmasını hızlandırarak dolaşımda nötrofilik lökositoya neden olurlar. Steroidler başlıca Nötrofillerin endotele yapışmasını azaltıp, enflamasyon bölgesine migrasyonunu ve nötrofillerin fungusid aktivitesini azaltır.

Periferik kan hücresel elemanlarından monositlerin kemotaksisini azaltır. İnterlökin-1 ve tümör nekroze edici faktör – alfa üretimini azaltıcı yönde etkileri vardır. T hücre aktivasyonunu engelleyerek sitokin üretimini azaltır. Periferik lenfositopeni yapar. Yüksek dozlarda B hücrelerinden immunglobulin sentezini durdurur (28).

20-40 mg/gün dozunda metilprednizolon veya eşdeğeri 4-6 hafta süreyle kullanımında veya 1 gr/gün dozunda kullanıldığında hücresel bağışıklık tamamen engellendiğinden bakteriyel, fungal, viral ve protozoal ajanları içeren geniş bir yelpazede infeksiyon riski artmaktadır.

2.3. Klinik Özellikler ve Tanı Yöntemleri

Febril nötropenik hastalarda nötropeniye bağlı olarak enflamatuvar yanıt oluşmadığından inflamasyonun semptom ve işaretleri yoktur veya çok azdır. Bu hastalarda infeksiyon odağı çoğunlukla saptanamamaktadır. Sonuçta sellülit olmaksızın deri infeksiyonu, dinleme bulguları veya radyografide infiltrasyon olmaksızın pnömoni, BOS'da pleositoz olmaksızın menenjit ve lökositürisiz idrar yolu enfeksiyonları ile karşılaşılabilir (9). İnfeksiyonun tek bulgusu ateş haricinde semptom veya bulgu saptanamayabilir. Bu nedenle nötropenik hastada tespit edilen ateş aksi ispat edilene kadar infeksiyöz orijinli olarak kabul edilmelidir. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ateş yanıtı baskılanabileceğinden ilerlemiş bir infeksiyon kolaylıkla atlanabilir. Febril nötropeni hastalarında en önemli husus antibiyotik tedavisi geciktiği takdirde infeksiyonların hızla ilerleyerek mortal seyredebilmesidir. Bu hasta grubunda mikrobiyolojik olarak dökümünde edilmiş enfeksiyon oranları %24-40 civarındadır. Patojen ajan tanımlanmasa bile %70 civarında antibiyotik tedavisi ile yanıt alınabildiği için muhtemel etkenler göz önüne alınıp tedavi başlanır (5, 33-36).

2.3.1. Öykü ve fizik muayene

Febril nötropenik hastada başlangıçtaki değerlendirmenin hedefi ateş yüksekliğinin infeksiyondan mı, yoksa infeksiyon dışı sebeplerden mi olduğunu bulmak ve infeksiyon odaklarını ortaya koyarak tedaviyi ona göre belirleyebilmektir. Nötropenik ateşli hasta ile karşılaşıldığında ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmalıdır. Lokalize ağrı (odinofaji, perineal ağrı), deri

döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç alerjisi, sorgulanması gereken semptom ve yakınmalar arasındadır. Bunun yanında altta yatan primer hastalık ve eşlik eden durumlar, kullanılan kemoterapötikler, daha önceki ataklar ve bu ataklar sırasında gelişen infeksiyonlar mutlaka sorgulanmalıdır. Detaylı yapılması gereken fizik incelemede ise periodontum, farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, deri ve kateter giriş bölgesi özellikle değerlendirilmelidir (37,38).

2.3.2. Temel laboratuvar testleri

Tedavi başlangıcında tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin gibi infeksiyon göstergesi olan biyokimyasal testler için de örnekler alınmalıdır. Bu biyokimyasal parametrelerin bazal değerleri antibiyotik seçimi ve doz kararının verilmesinde, tedavi yanıtının, ilaç toksisitesinin takibinde önemlidir (35,39).

2.3.3. Rutin mikrobiyolojik incelemeler

Tedavi başlangıcında mutlaka kan kültürü ve idrar kültürü başta olmak üzere infeksiyon odasına yönelik (balgam, BOS, kateter) kültürleri alınıp ampirik tedaviye başlanmalıdır. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon sebebi etkenlerin tespiti ve antibiyotik duyarlılık durumunun ortaya konması sayesinde doğru antibiyotik kullanımı hem hasta prognozunun belirlenmesi hem de epidemiyolojik verilerin kullanılarak ampirik yaklaşım modellerinin oluşturulması açısından önemlidir. Bu grup hastaya hizmet veren laboratuvarların standardizasyonu sağlanmış olmalıdır. Hızlı tanıya gidebilmek için özel yöntemler oluşturabilme kapasitesine sahip olmalı, tanıda özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek yöntemler kullanılmalıdır (40,41).

Etyolojik ajanlar çeşitlidir. İzolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de infeksiyon etkeni olabilir. Örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir. Normal florada bulunan, sağlıklı konakta hastalık yapmayan mevcut mikroorganizmalar bu grupta etken olabileceğinden klinik ve laboratuvar diyalogu önemlidir. Hastanın özelliklerine bakılmaksızın her hastadan kan kültürleri (varsa eş zamanlı kateter kültürü) ve idrar kültürü; varsa hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı vb.) alınmalıdır. Özellikle kateter varlığında kateterin tüm lümenlerinden ve periferik venlerden en az bir set kan kültürü alınması

kateter infeksiyonu değerlendirmesi açısından önemlidir. Yine kateter giriş yerinde enflamasyon bulguları varsa ve drene oluyorsa gram boyama yapılarak bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel etkenler açısından ekimler yapılmalıdır (40,41,42).

Antibiyotik veya immünsüpresif kullanımına bağlı oluşan ishalli olgularda dışkı yayma ve kùltürü incelemesi ile birlikte hastane ortamında epidemik yayılım kapasitesi olan *Clostridium difficile* mutlaka araştırılmalıdır. Karın sağ alt kadranda ağrı ve distansiyon birlikteliği tifilitis açısından uyarıcı olmalıdır (9).

Döküntü, açık yara, perianal abse, plevral sıvı gibi lezyonlar mevcut ise aspirasyon ve biyopsi işlemleri ile örnekleme yapılmalı, histopatolojik ve mikrobiyolojik açıdan örnekler mutlaka incelenmelidir (43,44).

2.3.4. Kan kùltürleri

Bakteriyel infeksiyonlar nötropenik hastalarda en sık rastlanılan infeksiyonlardır. Febril nötropeni hasta grubunda erken başlanan antimikrobiyal tedavinin prognozu doğrudan etkilediği iyi bilinen bir gerçektir. Tedavide gecikme olmaması için antibiyotik tedavisi öncesinde ateşi yükselmiş nötropenik hastanın anamnezi alınır ve fizik muayenesi yapılırken kan kùltürleri alınmaya başlanmalıdır. Örnek alımında doğru yer, doğru zaman, doğru teknik, yeterli miktarda örnek alınması dikkat edilmesi gereken konulardan biridir. Deri antisepsisi bu hasta grubunda çok önemlidir, zira cilt flora bakterisi kabul edilen koagùlaz-negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar da azımsanmayacak oranda etken olabilir. Hastalardan bir defada mutlaka iki ayrı damardan kan kùltürü alınmalıdır. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kùltürü mutlaka kateterden alınmalıdır. Kan miktarı laboratuvarda kullanılan kan kùltürü sistemine göre değişebilmekle birlikte genellikle 1/5 – 1/10 (kan/besiyeri) oranına bağlı kalınarak alınır. Laboratuvarlarda kullanılan 24 saatlik izlem yeteneğine sahip otomatize kan kùltürü sistemlerinde erişkin hastalar için alınacak miktar řiře başına optimum 8-10 mL'dir. Ancak her kurumda olabilecek farklı uygulamalar nedeniyle laboratuvarla bu konunun görüşülmesi uygun olacaktır. Nötropenik hastada bir günde kan kùltürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır. Kan kùltürlerinden *candida* izolasyonu için lizis sentrifügasyon yönteminin uygulanmasının etken mantarın izolasyon olasılığını arttırdığına dair verilerin yanı sıra, bu yöntemin kullanımda olan diğer gelişmiş yöntemlerle kıyaslandığında üstün olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur. Bugün

kullanılan en gelişmiş sistemlerle bile, kan kültürlerinin invaziv kandidiyaz tanısındaki duyarlılığı ortalama %50-60'tır (9,45,46).

2.3.5. Kateter kültürü

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Bunun dezavantajı kateterin çıkartılması nedeniyle kateter kaybıdır. Kateterleri çıkartmadan tanıya gitmek için yöntemler geliştirilmektedir. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur. Bu oldukça zor ve maliyeti yüksek bir yöntemdir. Otomatize sistemlerde eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde pozitiflik saptama zamanının karşılaştırılmasının kriter alındığı çalışmalarda, kateterden alınan kanın en az 2 saat önce sinyal vermesi ve her iki kan kültürü şişesinde aynı mikroorganizmanın üretilmesi kateter ilişkili bakteremiye düşündürür. Hızlı tanıda kateterden alınan az miktardaki kanın gram ve akridin oranj boyamaları ile incelenmesi de kullanılabilir (9,47).

2.3.6. Radyolojik inceleme

Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerinin yönlendirdiği doğrultuda tercih edilecek olan akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri enfeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir (48).

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

yakalama ve tanısal girişimler öncesinde lezyonları lokalize etme konusunda daha yararlıdır. Febril nötropenik hastalarda YÇBT ile pnömoni bulgularının akciğer grafisine göre 5 gün daha önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (50,51).

2.3.7. Moleküler yöntemler

Moleküler yöntemler 21. yüzyılın başında giderek önem kazanmıştır. Özellikle viral ajanların, atipik pnömoni etkenlerinin ve mikobakterilerin tanısında yeri vardır. Tercih edilen örnekler steril vücut sıvıları ve doku örnekleridir. Ancak mevcut verilere göre, bu yöntemlerin tek başına tanısal önemi tartışmalıdır. Klasik yöntemlerle eş zamanlı kullanılmaları önerilir (9).

Viral infeksiyonların erken ve hızlı tanısı, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda son yıllarda kabul gören pre-emptif tedavi yaklaşımları nedeniyle önemlidir. Geliştirilen yeni ve etkili antiviral ajanlar ile tedavi olanağının bulunması, viral etkenlerin erken ve hızlı tanınması gerekliliğini doğurmuştur (52).

2.4. İnfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (7,53).

2.4.1. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA)

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

2.4.2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KOTİ)

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

2.4.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MOTİ)

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

2.5. Risk Gruplarının Değerlendirmesi

Febril nötropenik hastalar oldukça geniş bir spektrum içindedirler. Beklenen nötropeni süresi birkaç günü geçmeyecek nispeten düşük dozda kemoterapi almış bir solid organ (meme, tiroid vb) kanseri olan hastadan başlayıp, akraba dışı vericiden hematopoetik kök hücre nakli yapılan, ağır kemoterapi ve vücut ışınlaması alan, beklenen nötropeni süresi haftalarla ölçülen hastaya kadar değişen bir spektrum söz konusudur. Bu nedenle son 10-15 yılda febril nötropenik hastaların tedavisinde hastanın infeksiyon riskinin belirlenmesi ve tedavinin buna göre düzenlenmesi yaklaşımı benimsenmiştir.

Standart tedavi protokolleri febril nötropenik hastaları genellikle homojen bir grup olarak ele alır ve sınırlı yaklaşımlar önerir. Ancak pratik uygulamalarda gözlenen asıl gerçek bu hastaların febril nötropeniye verdikleri yanıtların farklı olabileceği, ortak özelliği olan olgularda bile farklı sorun ve sonuçların ortaya çıkabildiğidir. Bu farklılığın ortaya çıkmasında altta yatan çok sayıda faktörün olması hastaları daha iyi kategorize etmek için risk değerlendirme ihtiyacını doğurmuştur. Risk belirlenmesi yaparken en önemli nokta neyin riskinin belirlenmeye çalışıldığıdır. İnfeksiyon gelişme riski, morbidite ve mortalite riski, oral veya intravenöz (IV) uygulamaların doğuracağı riskler vb. tanımlanabilir (8).

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

- Mutlak nötrofil ve monosit sayısı ≥ 100 hücre/ mm^3
- Normal PA akciğer grafisi bulguları
- Normal veya normale yakın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Nötropeni süresi < 7 gün
- Nötropenin 10 gün içerisinde düzelme beklentisi

- IV kateter infeksiyonu olmaması
- Hastalığın remisyonda olması
- Vücut ısısı $< 39^{\circ}\text{C}$
- Nörolojik veya mental değişiklik olmaması
- Karın ağrısı olmaması
- Eşlik eden komplikasyon olmaması (şok, hipoksi, pnömoni, derin organ infeksiyonu, kusma veya diyare)
- Yaş > 1 ve < 65 yıl olması
- Komorbidite komplikasyonları olmaması
- Hasta görünümü olmaması
- CRP $< 50\text{mg/L}$
- Trombosit sayısı $> 75.000/\text{mm}^3$ olmasıdır (52).

Risk parametrelerinin çeşitliliği, kriterlerin göreceli olması ve kesin değerlendirmeye izin vermemesi nedeniyle Belçika'lı bilim adamı Klastersky ve grubu tarafından geliştirilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlama sistemi (Tablo 2.1) 2000 yılında Journal of Clinical Oncology'de yayınlanmış ve febril nütropeni hastalarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (55).

Hastalar bu skorlama sistemine göre düşük veya yüksek riskli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Eğer skor 21'e eşit veya yüksek ise düşük riskli, skor 21'den küçük ise yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Düşük riskli olmak febril nütropenin ciddi komplikasyonları gelişmeden iyileşme olasılığının yüksek olmasıdır. MASCC kriterlerine göre 21 veya üzeri üzerindeki bir puanla değerlendirilen hastalar %91 pozitif prediktif ve %36 negatif prediktif değerle düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Bu durumda duyarlılık %71, özgüllük ise %68 olarak verilmektedir. Bu tür sınıflamada elde edilmesi beklenen en önemli yarar hastaların hastaneye yatırılmadan ayaktan tedavi edilebilmesi veya hastaneden erken taburcu edilebilmeleridir (56,57).

Tablo 2.1. FEN hastalarında MASCC değerlendirme sistemi.

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

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

*Bu başlık altındaki kriterlerden hangisine uyuyorsa onun puanını alır.

2.6. İnfeksiyon Etkenleri

Solid tümörlü hastaların tedavisindeki gelişmeler bir taraftan yüksek oranda remisyon ve sağ kalım oranı sağlarken diğer taraftan artmış infeksiyon riskini beraberinde getirmektedir. Kısa süreli nötropenilerde bakteriyel etkenler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp*, *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) ön planda iken, nötropeni süresi uzadıkça fungal etkenlerinde (*Aspergillus* türleri, *Mucor* türleri, *Pneumocystis jirovecii*) ortaya çıkmaktadır. Monoklonal antikor tedavileri ile T hücrelerinin uzun süre baskılanması sonucu Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonları ve atipik mikobakteriyel infeksiyonlar, steroid kullanımına bağlı herpes infeksiyonları görülebilmektedir (26,58).

Nötropenik hastalarda ölümcül infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenli olup mikrobiyolojik olarak dökümente infeksiyonların çoğunluğu barsak ve deri mikroflorası ile oluşmaktadır. Kansersiz nötropenik hastalarda ateş yaklaşık %60-80 hastada infeksiyona bağlıdır. Başlangıç antibakteriyel tedaviye hastaların %60-80'i olumlu yanıt vermesine karşın bu ateşli atakların %50-60'lık grubunda infeksiyon etkeni saptanamaz. Ancak bu hastaların önemli bir bölümü ampirik olarak başlanan antibakteriyel kemoterapiye yanıt verdiğinden, ateşin nedeninin klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen infeksiyona bağlı olması olasıdır. Ateşli nötropenik hastaların %5-10'luk bir kısmında ise ateş infeksiyon dışı nedenlerle gelişir (piretik ilaç kullanımı, tümör nekrozu gibi) (59).

2.6.1. Bakteriyel etkenler

Nötropenik hastalardaki ölümcül infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. Bakteriyel infeksiyonların dağılımına bakıldığında 1970'li yıllarda gram-negatif bakteriler asıl olarak etken iken 1980'lerin ortalarından itibaren gram-pozitif bakterilerin giderek artan oranlarda izole edildiği dikkati çekmektedir. "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG) tarafından 1973-1994 yılları arasında yürütülen çalışmalarda 1973 yılından 1978 yılına kadar bakteremilerin %71'i gram-negatif, %29'u gram-pozitiflerle oluşurken, 1992-1994 dönemindeki çalışmalarda bu rakam sırasıyla %33'e karşılık %67 olarak bildirilmiştir (60). Benzer sonuçlar ülkemizde yapılan çalışmalarda da görülmektedir. 1986-1988 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde febril nötropenik hastalarda bakteriyemilerde izole edilen etkenlerde gram-pozitiflerin oranı %13 iken, bu oran 1991-1994 yılları arasında 1011 nötropeni ve ateş atağında %40'a yükselmiştir (61,62). Yine 1995-1996 yıllarında Hacettepe, Ankara, Marmara ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakültelerini içine alan çok merkezli bir çalışmada febril nötropenik olgularda tespit edilen bakteriyemi etkenlerindeki gram-pozitif bakteri oranı %69 bulunmuştur (63). Febril nötropenik hastalarda gelişen gram-pozitif bakterilerdeki artışın en önemli nedenleri; mukozit yapan agresif kemoterapi rejimlerinin uygulanması, kalıcı intravasküler kateterlerin artan oranlarda kullanımı, kinolonlar ile antibakteriyel profilaksi yapılması, başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin daha çok gram-negatifleri kapsaması, uzun süreli hastanede yatış ve H₂ reseptör

antagonistlerinin yaygın kullanımı sayılabilir. Gram-pozitif etkenler ise sıklıkla; koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), *Staphylococcus aureus*, viridans streptokoklar, *Enterococcus spp.*, diğer streptokoklar (*S.pneumonia*, *S.pyogenes*), *Corynebacterium spp.* (*C.jejikeium*) ve *Bacillus spp.*'dir. Bunlar arasında stafilokoklar (KNS ve *S.aureus*), viridans streptokoklar ve enterokoklar %80-85 oranında en sık izole edilen gram-pozitif etkenlerdir. Stafilokoklardaki metisilin direnci oranının yüksekliği tedavide glikopeptidler dışında fazla bir seçeneğin kalmaması nedeni ile önemli bir sorundur. Ayrıca 1997 yılında vankomisine duyarlılığın azaldığı stafilokokların (*vankomisin-intermediate S.aureus-VISA*), 2002 yılında ise vankomisine dirençli *S.aureus* (*Vankomisin Rezistan S.aureus-VRSA*) suşlarının izole edilmesi gelecekte sorunun boyutunun ne kadar ciddi olduğunun önemli işaretleridir (6,62).

Enterokoklar nütropenik hastalarda kolonize olan veya infeksiyon etkeni olarak sıkça karşılaşılan mikroorganizmalardır. Etken %80'inde *Enterococcus faecalis*, geri kalanında ise *E.faecium*'dur. Daha dirençli ve tedavisi daha sorunlu olan *E.faecium* ile oluşan infeksiyon oranları giderek artmaktadır. Enterokoklarda bir başka sorun ise ilk kez 1987 yılında ortaya çıkan ve ABD'de ve dünyanın birçok yerinde endemik halde bulunan vankomisin direnci gelişimidir (8).

Diğer önemli bir gram-pozitif mikroorganizma ise *Streptococcus viridans*'tır. Profilaktik amaçlı TMP-SMX verilmesi, sitozin arabinozid gibi mukozit yapan kemoterapötik bir ajanın kullanımı, ağır mukozit varlığı *S.viridans* bakteriyemisi için önemli risk faktörleridir.

Daha nadir de olsa uzun süreli nütropenisi ve kalıcı kateteri olan veya uzun süre antibiyotik kullanım öyküsü veren hematolojik maligniteli olgularda cilt saprofiti olan *Corynebacterium jeikum* etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Perianal fissur, selülit ve kateter yerlerinden giriş kapısı bulan bu mikroorganizma ile infekte olgularda glikopeptidler, lipopeptidler, glisilsiklinler ve oksazolidinonlar tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (66,67).

Stenotrophomonas maltophilia nozokomiyal pnömoni, bakteremi, üriner sistem infeksiyonları ve diğer infeksiyonlara yol açan farklı iki tip beta laktamaz salgılaması ile karbapenem dahil tüm beta laktamalara direnç gösteren, TMP-SMX ve bazı kinolon türevleri ile tedavi edilen bir ajan olup febril nütropeni etyolojisinde son yıllarda karşımıza çıkan önemli bir mikroorganizmadır (65).

Anaerob mikroorganizmalar febril n tropenik hastalarda %1-4 oranında etkendirler. Ağız ve sindirim sisteminin normal florası olması nedeniyle perianal selülit, rektal duyarlılık, anal fissür, nekrotizan jinjivostomatit gibi ağız ve sindirim sistemine ait klinik bulgularla kendini gösteren olgularda potansiyel bir patojen olarak genellikle polimikrobiyal infeksiyon yaptıkları mutlaka d ş n lmelidir. N tropenik hastalarda son yıllarda değişen epidemiyoloji ekseninde saptanan anaerop ajanlardan *Clostridium septicum*, *Clostridium tertium* ve *Fusobacterium nucleatum* infeksiyonları dikkat çekmektedir (64).

Son yıllarda gram-negatif bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden bir artış gözlendiği bildirilmektedir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin 2000 yılı verilerinde gram-negatif bakteremi oranı %57 olarak bildirilmiştir. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi verilerine bakıldığında 1997-2000 yılları arasında tüm infeksiyon etkenleri içerisinde gram-negatiflerin %71,7'lik kısmı oluşturduğu g r lm  tur. Özellikle etken olarak saptanan *E.coli* ve *K.pneumoniae* su larında son yıllarda artan oranda geni lemi  spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezi ön plana çıkmaktadır ve bu durum penisilin ve sefalosporin grubu ilaçların ampirik tedavide kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca    nc  kuşak sefalosporinlerin sık kullanılması sonucunda kromozomal  -laktamaz üretimine bağlı olarak çoklu direnç gösteren *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* türlerinin insidansı artmaktadır (68).

Yine n tropenik konakta nadir infeksiyonlara yol açsa da T hücre yetersizliğine yol açan kemoterapi alan veya lenforetiküler malignitesi olup monoklonal antikör tedavisi uygulanan olgularda mikobakterilerde etken olabilmektedir. Atipik mikobakteriler özellikle uzun süreli intravasküler kateterlerin (Hickman kateteri gibi) giriş yerinde veya cilt altındaki tünel boyunca gelişen infeksiyonlara ve akciğer infeksiyonlarına yol açabilir (26,69).

2.6.2. Fungal etkenler

Fungal kolonizasyon ve fungal infeksiyonların gelişimine zemin hazırlayan en önemli faktörler uzun süren ciddi n tropenik ataklar ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımınıdır. Kalıcı kateterler ve mukozit en önemli giriş kapılarıdır. En sık *Candida* ve *Aspergillus* görülür. *Candida*'ya bağlı üst gastrointestinal sistem infeksiyonları, fungemi, hepatosplenik kandidiyazis, fungal sinüzit; *Aspergillus* bağlı pnömoni ve dissemine infeksiyon görülebilir (54). Flukonazolun uzun süreli

profilakside veya tedavide kullanıldığı merkezlerde fungal infeksiyon epidemiyolojisinde ciddi değişimler olmuş ve albicans dışı *Candida* izolasyon oranları artmıştır (*C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.galabrata*) (24).

Fungus olarak yeniden sınıflandırılan *Pneumocystis jirovecii* özellikle hücrel immünitinin bozulduğu hastalarda sık bir infeksiyon nedeni olarak karşımıza çıkar (26).

2.6.3. Viral etkenler

Viral etkenler içerisinde en önemlisi herpesvirus grubudur Herpes simplex virüsünün yapmış olduğu perioral cilt-mukoza lezyonları, orofaringo-özefajitler, Herpes zoster virüsünün disemine infeksiyonları özellikle steroid tedavisi alan olgularda görülebilir. CMV infeksiyonlarına KİT harici hematolojik olgu grubunda nadir rastlanır (69).

2.7. Sekonder İnfeksiyonlar

Süperinfeksiyonlar olarak da adlandırılan bu grup infeksiyonları tanımlamak gerekirse; febril nötropenik hastalarda başlangıçta olmayan, ampirik antibiyotik tedavisi sırasında gelişen veya tedavinin bitimini takiben bir hafta içerisinde ortaya çıkan infeksiyonlardır. Bu infeksiyonların sınıflaması primer infeksiyonların sınıflamasında olduğu gibi klinik veya mikrobiyolojik saptanan infeksiyonlar ve nedeni bilinmeyen ateş şeklinde yapılmaktadır. Sekonder infeksiyonda mikrobiyolojik olarak izole edilen etkenin primer atak sırasında saptanan etkenden farklı olması gerekir (70).

Sekonder infeksiyonlar ile ilgili olarak literatür tarandığında bu konu ile ilgili olarak sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Febril nötropenik olgularda sekonder infeksiyonların görülme sıklığı %12-24 arasında değişmektedir.

2.8. Nötropenisi Olan Febril Hastalarda Ampirik Tedavi

Ateşli nötropenik hastalarda kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmeden süratle geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Febril nötropenik hastalarda ateşin nedenini infeksiyöz veya infeksiyöz dışı nedenlerden güvenilir bir şekilde ayırt etmek mümkün değildir. Nötropenik hastalarda infeksiyon

tanısında karşılaşılan temel problem polimorfonükleer lökosit sayısındaki yetersizlik nedeniyle inflamatuvar yanıtın yeterince oluşamamasıdır. Mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan bu hastalarda tam ve süratli fizik muayene yapılarak olası sık enfeksiyon odakları (deri, orofarenks, perianal bölge) değerlendirildikten sonra gerekli laboratuvar incelemeleri için uygun mikrobiyolojik örnekler alınmalı ve her merkezin kendi etken flora ve antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak tedavi başlanmalıdır. Başlangıç antibiyotik rejimi seçiminde diğer önemli husus ise hastaların düşük veya yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmesi ve her grup için farklı tedavi yaklaşımları uygulanmasıdır (4,7,9,72).

Febril nütropenik hastalarda tedavi Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından 2010'da güncellenen kanserli nütropenik hastalarda antimikrobiyal ajanların kullanımına ilişkin klinik uygulama kılavuzu eşliğinde değerlendirilmiştir. Bu kılavuzda tedavi önerileri yüksek riskli hastalar ve düşük riskli hastalar olarak ayrılmıştır.

2.8.1. Yüksek riskli febril nütropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi

IDSA'nın klinik uygulama klavuzunda yüksek riskli hastaların IV ampirik antibiyoterapisi için hastaneye yatışı gerekmekte ve tedavide piperasilin / tazobaktam, sefepim veya karbapenem (meropenem, imipenem) gibi anti psödomonal beta laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir (AI).

Ampirik monoterapiye ilginin artması ve yeni farmakolojik ajanların tedavi seçeneği olarak gündeme gelmesi ile birlikte bu konuda yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Furno ve arkadaşları 29 randomize klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde 4795 febril epizod ve 1029 bakteremik epizod sonuçlarını incelemişler ve bu meta-analizde aminoglikozid içeren kombinasyon tedavileri kadar monoterapinin etkin olduğunu rapor etmişlerdir (74).

Son yıllarda gram-negatif enfeksiyonların sıklığında azalmanın gözlenmeye başlanması ile birlikte aminoglikozidli kombinasyonlara göre daha az toksik olması, ucuz maliyeti, uygulama kolaylığı ve aynı derecede etkin olması sebebiyle monoterapi daha çok tercih edilme nedenidir (67,69,73).

Monoterapide geniş spektrumlu sefalosporinlerden seftazidim uzun dönem ilk tedavi seçeneği olarak ön planda yer almıştır. Ancak tedavide giderek artan boyutta

sorun oluşturan genişlemiş spektrumlu β -laktamaz sentezleyen mikroorganizma türlerinin febril nötropenik hastalarda önemli bir etken olması, seftazidimin monoterapide kullanımını kısıtlamaktadır. Yine FEN ataklarında önemli bir etken patojen olan viridans streptokoklar ve pnömokoklara karşı seftazidimin etkinliği yeterli olmaması nedeniyle sefepim, imipenem-silastatin ve meropenem, β -laktam / β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarından piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam monoterapileri ateşli nötropenik hastaların ampirik tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifini olarak önerilmektedir (75,76). Kinolonlardan yüksek doz parenteral siprofloksasinin ampirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin monoterapide kullanılamayacağı yönündedir (77).

Kombinasyon tedavileri uzun yıllar febril nötropenik hastalarda standart tedavi şeklini oluşturmuştur. Kombinasyon tedavisinde genel olarak amaç; olası patojenlerin geniş bir spektrum ile kapsanması, tedavi süresince dirençli mikroorganizma oluşumunun engellenmesi, yeterli serum bakterisidal konsantrasyonunun sağlanmasıdır. Aminoglikozid ile birlikte β -laktam kombinasyon tedavisi; ciddi sepsis veya septik şok kliniği olan hastalarda ve dirençli gram- negatif etken beklenen hastaların ampirik tedavisinde kullanılabilir (78,79).

Anti-pseudomonal etkinliğe sahip β -laktam antibiyotikler ile birlikte aminoglikozid kombinasyonları en yaygın kullanılan kombinasyonlardır. Tek seferde verildiği takdirde nefrotoksisite riski kısmen azalsa da, aminoglikozid grubu antibiyotiklerin en önemli dezavantajı, ototoksisite ve nefrotoksisite oluşturmalarıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aminoglikozid düzeyleri için düzenli ve yakın takip önerilmektedir (80).

IDSA kılavuzunda penisilin alerjisi olan, geçmişte ani başlayan tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsü olanlarda kinolonlar, klindamisin veya aztreonam gibi kombinasyonlar ile tedavi önerilmektedir (AII). Ülkemiz gibi toplum kökenli suşlarda bile kinolon direncinin yüksek olduğu bölgelerde ampirik tedavide kinolon kullanımı konusunda dikkatli karar verilmelidir.

IDSA kılavuzunda vankomisin veya diğer aerobik gram pozitif koklara karşı etkili ajanların ampirik olarak birinci basamak tedavide kullanımı önerilmektedir (AI). Kateter ile ilgili kan dolaşım infeksiyonları, yumuşak doku infeksiyonları, hemodinamik istikrarsızlık gibi Gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulan

infeksiyonlarda ve özgül klinik endikasyonlarda ampirik tedavide glikopeptid grubu veya gram pozitif etkili diğer ajanlar (linezolid, daptomisin) önerilmektedir (AI). Gram-pozitif infeksiyonları açısından yüksek riskli hastaların başlangıç tedavisine glikopeptid antibiyotik eklenmiş olsa da etkenin dirençli gram-pozitif olmadığı gösterildiği anda tedavi sonlandırılmalıdır (82).

IDSa kılavuzunda dirençli organizmalar ile infeksiyon riski taşıyan hastalar için MRSA infeksiyonlarında vankomisin, linezolid veya daptomisin eklenmesi (BIII), VRE infeksiyonlarında linezolid veya daptomisin eklenmesi (BIII), ESBL infeksiyonlarında karbapenem kullanımını (BIII), KPC'ler için ise kolistin, tigesiklin önerilmektedir (CIII).

2.8.2. Düşük riskli hastalarda ampirik tedavi

IDSa kılavuzunda düşük riskli hastalar için ilk olarak bir klinik veya hastane ortamında oral veya IV ampirik antibiyotik dozlarını alması, özgül kriterleri karşılamaları halinde ayaktan hasta olarak tedavi edilmeleri önerilmektedir (AI).

Siprofloksasin, amoksasilin–klavunat kombinasyonu oral ampirik tedavide önerilmektedir (AI).

Yapılan birçok çalışma ile, düşük risk kategorisindeki hastalarda oral yoldan kullanılan ampirik antibakteriyel tedavinin parenteral tedavi kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi rejimi için takip eden klinik tarafından yeterli destek veriliyorsa, hastalarda herhangi bir sorun olduğunda sağlık personeline ve hastaneye telefonla ulaşabilme olanağı varsa ve durumu kötüleştiğinde hastaneye ulaştırılmalarına engel durumu yok ise yatırılmaksızın ayaktan oral antibiyotiklerle tedavisi uygun bir seçenektir (83,84).

Maliyeti azaltması, hastane dışında kullanma kolaylığı, kateter kullanımını ve kateter infeksiyonlarını azaltması, hastayı nozokomiyal etkenlerden uzak tutması oral tedavinin avantajlarıdır (85).

3. MATERİYAL VE METOD

Ocak 2011 - Mayıs 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'nda yatırılarak, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ile ortaklaşa izlenen 100 olgunun, 100 febril nötropeni atağı geriye dönük olarak çalışmaya alındı.

Hastalar özel olarak hazırlanan "Febril Nötropenik Hasta Takip Formu"na kayıt edildi.

Çalışmaya mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, takip eden 24-48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen, aksiller tek seferde vücut ısısının 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arası olan hastalar dahil edildi.

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

Hastaların demografik özellikleri, primer hastalıkları, yaş, cinsiyet, altta yatan hastalığın durumu, başlangıç mutlak nötrofil sayıları, nötropeni süresi, nötropenik ateş risk sınıflaması, enfeksiyon durumu, başlangıç antibiyotik rejimleri ve modifikasyonlar ile kültür sonuçları her hasta için hazırlanan forma kaydedildi (Ek-1).

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

İnfeksiyon odağının varlığında mikrobiyolojik olarak etkenin saptandığı ataklar, bakteremi veya fungemi eşlik etsin veya etmesin mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonlar olarak kabul edildi. Solunum sistemi enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon ve benzeri enfeksiyonu olup, mikrobiyolojik olarak etkenin saptanamadığı ataklar klinik olarak tanımlanan enfeksiyonlar olarak kabul edildi. Klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon kanıtlarının gösterilemediği febril nötropenik ataklar ise nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirildi.

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

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

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

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

Başlangıç tedavisine antifungal veya antiviral tedavi ile modifikasyon / modifikasyonlar ile yanıt alındı ise “modifikasyonla başarı” olarak değerlendirildi.

Başlangıç antibakteriyel tedaviye yanıt yok veya hasta kaybedildi ise “başarısızlık” olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Hastaların tüm verileri oluşturulan Microsoft Excel dosyasına kaydedildi. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin dağılım özellikleri tanımlayıcı istatistikler [ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya ortanca, dağılım aralığı ve yüzde değerleri] olarak verildi. Mortalite ve enfeksiyon gelişimine karşı risk faktörlerinin belirlenmesi için Binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Mortalite ve enfeksiyon gelişimindeki değişkenler ile cinsiyet, değişkeni arasındaki farklılık X^2 analizi ile, yine ve mortalite gelişimindeki risk faktörleri nötrojeni derinliği, nötrojeni süresi, MASCC skorunun gibi etkenler için Student t testi veya fisher's Exact testi ile incelendi.

p değeri $< 0,05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Ocak 2011 – Mayıs 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Servisinde toplam 100 onkolojik maligniteli hastada 100 primer febril nötropeni atağı çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 58.05 ± 14.521 (21-83 y) idi. 100 hastanın 58 tanesi erkek, yaş ortalaması 59.5 ± 15.458 (21-83 y), 42 tanesi ise kadın, yaş ortalaması 56 ± 13.301 (24-81 y) idi. Takip edilen hastaların primer hastalıkları arasında en sık akciğer kanseri saptandı (30 hasta) (Tablo 4.1). Bayanlarda ise en sık meme kanseri mevcuttu (18 hasta).

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

Hastalık	Sıklık	Yüzde	Birikimsel Yüzde
Akciğer ca	30	30	30
Dil kökü ca	2	2	32
Ewing sarkomu	3	3	35
Hepatoselüler ca	3	3	38
Kolanjioselüler ca	2	2	40
Kolon ca	2	2	42
Kondrosarkom	1	1	43
Larinks ca	2	2	45
Maling fibroz histisitom	1	1	46
Meme ca	18	18	64
Mesane ca	2	2	66
Mezotelyoma	2	2	68
Mide ca	2	2	70
Nazal sinüs ca	1	1	71
Nazofarinks ca	1	1	72
Nöroendokrin tm	1	1	73
Osteosarkom	4	4	77
Over ca	9	9	86
Özafagus ca	1	1	87
Pankreas ca	2	2	89
Primeri bilinmiyen metastatik karsinom	1	1	90
Prostat ca	2	2	92
Yumuşak doku sarkomu	1	1	93
Serviks ca	1	1	94
Testis ca	3	3	97
Timus ca	2	2	99
Uterus ca	1	1	100
Total	100	100	

Tüm olgularda risk grubunu belirlemede MASCC skorlama sistemi kullanıldı. Ataklar sırasında %12'lik kısmı yüksek riskli grupta iken (skor < 21), %88'lik kısmı düşük riskli grupta (skor $\geq$ 21) yer almaktaydı. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri %66,7, negatif prediktif değeri %98 olarak belirlenmiştir. Duyarlılığı %88,9 özgüllüğü %95,6 olarak saptanmıştır.

Hastalarda febril nötropenik ataklar; nedeni bilinmeyen ateş (NBA), klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (KOTİ) ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (MOTİ) olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Toplam 100 febril nötropenik atağın %19'unda MOTİ, %16'sında KOTİ, %65'lik kısmı NBA olarak değerlendirildi.

Tablo 4.2. FEN atakları sırasında infeksiyon sınıflaması.

Sınıflama	Primer Atak	
	Sayı	Yüzde (%)
NBA	65	65
KOTİ	16	16
MOTİ	19	19
TOPLAM	100	

Tespit edilen odaklar incelendiğinde kan dolaşımı infeksiyonu (%11), akciğer %9 ve üriner sistem infeksiyonu (%6) en sık görülen üç odak olarak bulundu (Tablo 4.3).

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

ODAK	Primer Atak	
	Sayı	Yüzde (%)
Kan dolaşım	11	31,4
Akciğer	9	25,7
Üriner sistem	5	14,2
İntraabdominal	3	8,5

Ampirik tedavide başlangıçta 94 atakta β -laktam / β -laktamaz inhibitörü tercih edilmişti, bunların %92 piperasilin/tazobaktam, %2 sefeperozon/ sulbaktam idi. 3 atakta sefepim, 3 hastada karbapenem başlanmıştı. 87 atakta ampirik tedaviye yanıt alındığı, 13 atakta modifikasyona gidildiği görüldü. Başlangıç ampirik tedavisine yanıt alınmayarak modifikasyon yapılan 9 atakta başlangıç tedavisi kesilerek karbapeneme gecildiği, atakların 4'ünde de başlangıç tedavisine glikopeptit eklendiği görüldü.

Atak başlangıcında kullanılan ampirik tedavinin modifikasyon nedenleri olarak hastaların genel durumunun kötüleşmesi, ateş yanıtının alınamaması ve akut faz reaktanlarında artış olması olarak tespit edildi.

Başlangıç tedavisi başarısız olan hastaların %9'unda ise enfeksiyona bağlı ölüm görüldü.

IV antibiyotik kullanım sürelerine bakıldığında en kısa 2 gün, en uzun süre olarak da 21 gün olarak tespit edildi. Ortalama IV antibiyotik kullanım süresi 7.5 gün olarak saptandı.

FEN atağı ile başvuran olguların tedavi başlangıcındaki mutlak nötrofil sayıları ve nötropeni süresi de incelendi; atakların %35'inde nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$ iken, %54'ünde $100-500/\text{mm}^3$, %11'inde $500-100/\text{mm}^3$ (Tablo 4.4). 100 atakta (%100) nötropeni süresi 10 günden az olarak bulundu (Tablo 4.5). Ortalama nötropeni süresi 2,8 gün (en kısa 1 gün, en uzun 8 gün) olarak tespit edildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.4. Primer FEN ataklarında başlangıç nötrofil sayıları.

Mutlak Nötrofil Sayısı (mm^3)	Yüzde (%)
500 - 1000	11
100 - 500	54
< 100	35
Total	100,0

Tablo 4.5. Primer FEN ataklarında nötroopenik gün sayısı.

Nötroopenik Gün Sayısı	Yüzde (%)
1-10 gün	100
> 11 gün	0
Total	100,0

Tablo 4.6. Primer FEN ataklarında nötropenik gün sayısı.

Nötropeni Günü	Hasta Sayısı	Birikimsel Yüzde
1	19	19,0
2	30	60,0
3	27	81,0
4	9	36,0
5	5	25,0
6	7	42,0
7	2	14,0
8	1	8,0
Total	100	285,0

4.2. Mikrobiyolojik Analiz

Tüm ataklar değerlendirildiğinde; gelişen 100 FEN atağının 18'inde mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş infeksiyon odağı saptandı. Bu hastaların kan ve diğer kültürlerinde patojen mikroorganizma olarak 17 bakteri, 2 de mantar etken olarak izole edildi. İzolatların 14'ü (%73,6) gram-negatif bakteriler, 3 izolat (%15,7) gram-pozitif bakteriler, 2 izolat (%10,5) ise mantar etkenleri oluşturmuştur. Kültür pozitifliği olan 2 atakta ise polimikrobiyal üreme saptandı. Sıklık sırasına göre; kan dolaşım infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonları mikroorganizmaların en sık izole edildiği odaklar olarak bulundu.

Primer FEN ataklarında kültür pozitifliği saptanan örneklerde en çok izole edilen gram - negatif izolatlar sırasıyla *P.aeruginosae* (%36) ve *E.coli* (%26) idi. İzole edilen gram-pozitif bakteriler ise MSSA ve *E.faecalis* idi. Mantar üremesi olan 2 hastanın idrar kültüründe *Candida sp* üremesi oldu.

Tablo 4.7. FEN atakları sırasında tespit edilen mikroorganizmaların dağılımı.

Etken Mikroorganizma	Atak Sayısı	Atak Yüzde (%)
Gram-negatif	14	73
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	7	36
<i>E.coli</i>	5	26
Gram-pozitif	3	15
<i>Staphylococcus aureus (SA)</i>	2	10
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	5
Mantar	2	10
<i>Candida sp</i>	2	10
TOPLAM	19	19

Kemoterapi uygulamalarının önemli komplikasyonlarından biri olan mukozit de infeksiyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Mukozit ağız başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistemde oluşabilmektedir. Mukoza bütünlüğünün bozulması bakteri, mantar ve virüslerin lokal invazyonuna zemin hazırlayarak, ağız içinin febril nötropeni olgularında önemli bir infeksiyon odağı haline gelmesine neden olur. 100 hastanın 13'ünde orofarengeyal kandidiyaz tespit edilip flukanazol tedavisi başlandı. Ortalama tedavi süresi 10 gün bulundu.

4.3. Mortalite Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi

Primer FEN atağı ile başvuran olgularda mortalite gelişimi üzerine risk faktörleri incelendi. Yaş, cinsiyet, nötropeni derinliği, nötropeni süresi, altta yatan primer hastalık, metastaz, MASCC skoru, infeksiyon sınıflaması, kan dolaşım infeksiyon varlığı, atak sırasında gelişen mantar infeksiyon varlığı, atak sırasında saptanan mikrobiyolojik patojenin grubu gibi faktörler arasında; hastanın metastazı olması, primer FEN ataklarında nötropeni süresinin uzaması ve MASCC skorunun < 21 olması mortalite üzerine etkisi anlamlı şekilde etkili bulundu. İnfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış infeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olgular arasında mortalite açısından fark tespit edilemedi. Toplam 100 primer FEN atağının tedavisi sırasında 9 tanesinde infeksiyona bağlı ölüm tablosu oluştu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Binary lojistik regresyon analizi sonucu primer FEN atak sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler.

Faktörler	Sağ Kalanlar	Ölenler	P
YAŞ	57	60	0,320
CİNSİYET			1
<i>Erkek</i>	53	5	
<i>Kadın</i>	38	4	
ALTTA YATAN HASTALIK			0,441
<i>Akciğer ca</i>	29	1	
<i>Meme ca</i>	16	2	
HASTALIĞIN DURUMU			0,026
<i>Metastaz var</i>	57	9	
<i>Metastaz yok</i>			
NÖTROPENİ DERİNLİĞİ			0,322
<i>500-1000</i>	10	1	
<i>100-500</i>	51	3	
<i><100</i>	30	5	
NÖTROPENİ SÜRESİ			
<i>1-10 gün</i>	91	9	
<i>> 10 gün</i>	0	0	
MASCC SKORU			0,001
<i>< 21 gün</i>	4	8	
<i>>= 21 gün</i>	87	1	
İNFEKSİYON SINIFLAMASI			0,073
<i>NBA</i>	61	4	
<i>KOTİ</i>	15	1	
<i>MOTİ</i>	15	4	

5. TARTIŞMA

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2011 - Mayıs 2012 tarihleri arasında FEN atağı gelişimi açısından 100 hasta yatışı irdelendi.

Çalışmamızda tüm FEN ataklarının %16'sında klinik, %19'unda mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyonlar tespit edildi.

Febril nötropenik hastalarda infeksiyona bağlı ateş nedenlerinin incelendiği çalışmalarda mikrobiyolojik olarak dökümente enfeksiyonlar %14-47, klinik olarak dökümente infeksiyonlar %7-27 ve NBA'lar %34-57 sıklığında bulunmuştur (50-54).

Sonuçlarımız bu konu ile ilgili literatürler ile paralel bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm FEN atakları sırasındaki en sık görülen infeksiyon odakları kan dolaşımı (%11), akciğer (%9) ve üriner sistem (%6) olarak bulundu.

Gençer ve arkadaşları 2003-2004 yılları arasında 165 hastanın 202 FEN atağını incelemişler, infeksiyon odaklarını sırasıyla pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, cilt ve yumuşak doku infeksiyonu olarak saptamışlardır (89).

Kan dolaşım infeksiyonları febril nötropenik olgularda yoğun kemoterapi protokollerini takiben sık görülen bir komplikasyondur. Bakteremi ile birlikte septik şok, multiorgan yetmezliği gibi şiddetli komplikasyonlar görülebilir (91). Son yıllarda kan dolaşımı infeksiyonları ile ilgili olarak gerek Avrupa, gerekse Amerika kaynaklı raporlar incelendiğinde bakteremi oranlarında farklılık gözlenmektedir. FEN olgularında bakteremi atak hızı literatürde %11 - 38 olarak bildirilmektedir (92). Çağatay ve ark.'ları ise 1999 yılında takip ettikleri hematolojik maligniteli hastalarda FEN atağı sırasında %10 oranında kan kültüründe üreme saptamışlardır (95). Bizim çalışmamızda hastaların FEN ataklarının %11'lik kısmında kan dolaşım infeksiyonu saptandı ve literatürler ile uyumluydu.

1990'lı yılların sonlarında gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler benzer oranlarda izole edilmeye başlanmış, 2000'li yılların başında gram-negatif etkenler ön plana çıkmıştır. Paul ve arkadaşlarının 1988-2004 yılları arasında İsrail'de yapmış oldukları çalışmada gram-negatif patojenlerdeki artış dikkati çekmektedir. Çalışmanın başlangıcında 1.7 olan gram-negatif/gram-pozitif bakteri oranı ilerleyen yıllarda 2,3'e çıkmıştır (60). Velasco ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada gram-negatifleri %56, gram-pozitifleri ise %32 oranında saptamışlardır (99). Kandemir ve arkadaşları ise 2006 yılında yaptıkları çalışmada yine gram-negatif

mikroorganizmaları %50 oranında izole ederken gram-pozitif mikroorganizmaları %30 oranında bulmuşlardır (5). 2000-2004 yıllarını kapsayan ve 2006 yılında yayınlanan pediatrik hematoloji-onkoloji bünyesinde Celkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise gram-pozitif üreme %62 iken, gram-negatifler ise %34'lük kısmı oluşturmuştur (100). Bizim çalışmamızda gelişen toplam 100 FEN atağının %19'unda mikrobiyolojik olarak kültür pozitifliği saptandı. Bu hastalardan alınan kültürlerde patojen organizma olarak 17 adet bakteri ve 2 adet mantar etkeni izole edildi. Bakteriyel izolatların %73'ü gram-negatif, %15'i ise gram-pozitif idi. Farklı merkezlerde farklı sonuçların ortaya çıkışı merkezlerin mikroorganizma florası ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim merkezimizde primer ataklarda gram-negatif mikroorganizmaların ön plana çıktığı görülmektedir.

FEN'li hastalarda ateşin varlığı, aksi ispat edilene kadar infeksiyon lehine kabul edilmelidir. Mortalitenin yüksek olması nedeni ile ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir (7). Son yıllarda rehberlerde kombinasyon tedavisi yerine monoterapi önerilmektedir. Avcı ve arkadaşlarının 2003 - 2004 yıllarını kapsayan çalışmasında infeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile takip ettikleri 70 FEN atağının 29'unda (%41.4) başlangıç ampirik antibiyoterapisinde piperasilin-tazobaktam ve aminoglikozid, 18'inde (%25.7) sefepim ve aminoglikozid, 7'sinde (%10) karbapenem ve aminoglikozid, 6'sında (%8.6) karbapenem ve glikopeptid, 5'inde (%7.1) piperasilin-tazobaktam ve glikopeptid, 5'inde (%7.1) seftazidim ve aminoglikozid kullanılmış. Atakların 49'unda (%70) ampirik olarak başlanan antibiyoterapiye yanıt alınmış. Bizim çalışmamızda FEN atağı ile başvuran olgulara ampirik tedavide başlangıçta 94 atakta β -laktam / β -laktamaz inhibitörü tercih edilirken (%92 piperasilin-tazobaktam, %2 sefeperezon/ sulbaktam) tedavi sırasında 13 atakta modifikasyona gidildiği görüldü. Başlangıçta kullanılan β -laktam / β -laktamaz inhibitörleri ile %87 başarılı olunduğu, modifikasyon yapılan 13 atakta (%13) başlangıç tedavisinin kesilerek karbapenem grubu antibiyotiklere gecildiği görüldü. FEN hastalarında uygulamakta olduğumuz mevcut antibiyotik protokollerimizin sonuçlarını değerlendirdiğimizde tedavide genelde IV tedaviyi tercih ettiğimiz ve ampirik IV tedavide piperasilin / sulbaktam başlama yönünde (%92) olduğu görüldü. Tedavi kararında genellemeler yapmanın doğru olmayacağı, tedaviyi risk gruplarına göre belirlenmesinin doğru olacağını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda hastaların atak sırasında %12'lik kısmı yüksek riskli grupta iken (skor < 21), %88'lik kısmı düşük riskli grupta (skor $\geq$ 21) yer almaktaydı. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri %66,7 negatif prediktif değeri %98 olarak belirlenmiştir. Duyarlılık %88, özgüllük %95 olarak saptanmıştır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada MASCC skoruna göre düşük riskli nütropenik hastaların ayaktan tedavisi değerlendirilmiş, 100 febril nütropeni atağı geçiren 83 hasta incelenmiş, 90 (%90)'ı MASCC skoruna göre düşük riskli saptanmıştır. 75 atakta hastalar oral antibiyotik (%83) kullanmış, 3 hastada (%3,3) ciddi tıbbi komplikasyon ortaya çıkmıştır. Düşük riskli atak geçiren grupta başarı oranı %94,5 olarak bulunmuştur. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri %96,7 olarak belirlenmiştir (107). Yapılan çalışmalarla benzer olarak bizim hastalarımızda da nütropenik ateşli hastaların yönetiminde MASCC risk indeksinin klinik pratikte güvenilir ve uygulanabilir olduğu gözükmemektedir.

Onkolojik malignitesi olan hastalarda infeksiyonlar mortalite nedenleri arasında önemini korumaktadır. Mahmoud S. Al-Ahwa ve arkadaşları 1998-2003 yılları arasında 56 solid tümörlü olguda infeksiyona bağlı mortalite oranını %10 tespit etmişler (111). Sonuçlarımız bu konu ile ilgili literatürle paralel bulunmuştur.

Literatürde solid tümörlü febril nütropenik hastalarda yapılmış çalışma sayısı kısıtlı olup, bu konuda hasta sayısı fazla olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın başlıca eksiklikleri retrospektif yapılması ve hasta sayısının çok fazla olmamasıydı.

Sonuç olarak; FEN atağı ile başvuran olgularda mortaliteye yatkınlık sağlayan en önemli faktörlerin; nütropeni süresinin uzaması, MASCC skorunun < 21 olması, altta yatan onkolojik hastalığın kontrol altında olmaması olduğu görüldü. İnfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış infeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olgular arasında mortalite farkı saptanamadı. Gelişen FEN ataklarında saptanan etken patojen dağılımı bakıldığında primer FEN ataklarında gram-negatif mikroorganizmalara bağlı infeksiyonların daha sık olduğu görüldü. Tüm bu bilgiler ışığında onkolojik maligniteli hastaların; FEN atakları sırasında infeksiyon riskleri açısından bireysel olarak değerlendirilmesi, risk faktörlerinin tespit edilip, muhtemel infeksiyöz patojenler ve MASCC skoru göz önüne alınarak en kısa zamanda ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde takip edilen hastalar primer febril nötropeni atakları açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Sonuç olarak;

1. FEN ataklarının %16'sında klinik, %19'unda mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyonlar tespit edildi.
2. Febril nötropenik hastalarda infeksiyonların en sık tespit edildiği odaklar kan dolaşımı, akciğer ve üriner sistem idi.
3. FEN ataklarının %19'unda mikrobiyolojik olarak kültür pozitifliği saptandı. Bu hastalardan alınan kültürlerde patojen mikroorganizma olarak 17 bakteri ve 2 mantar etkeni izole edildi. Bakteriyel izolatların %73'ü gram-negatif, %15'i ise gram-pozitif idi.
4. FEN atağı ile başvuran olgularda mortaliteye yatkınlık sağlayan en önemli faktörlerin; nötropeni süresinin uzaması, MASCC skorunun < 21 olması, altta yatan onkolojik hastalığın kontrol altında olmaması olarak belirlendi.
5. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri % 66,7, negatif prediktif değeri %98 olarak belirlenmiştir. Duyarlılığı %88,9, özgüllüğü %95,6 olarak saptandı. Febril nötropenik ateşli hastaların yönetiminde MASCC skorunun klinik pratikte güvenilir ve uygulanabilir olduğu gözükmemektedir.

7. ÖZET

SOLID TÜMÖRLÜ OLGULARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2011 - Mayıs 2012 tarihleri arasında takip edilen hastaların primer febril atakları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalarda febril nötropenik ataklar; nedeni bilinmeyen ateş (NBA), klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (KOTİ) ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (MOTİ) olmak üzere üç grupta incelendi. Toplam 100 febril nötropenik atağın %19'u MOTİ, %16'sı KOTİ ve %65'lik kısmı NBA olarak değerlendirildi.

Tespit edilen odaklar incelendiğinde kan dolaşımı infeksiyonu (%11), akciğer %9 ve üriner sistem infeksiyonu (%6) en sık görülen üç odak olarak bulundu.

Primer FEN ataklarında kültür pozitifliği saptanan örneklerde en çok izole edilen gram - negatif izolatlar sırasıyla *P.aeruginosae* (%36) ve *E.coli* (%26) idi. İzole edilen gram-pozitif bakteriler ise MSSA (%10) ve *E.faecalis* (%5) idi. Mantar üremesi olan 2 hastanın idrar kültüründe *Candida sp* üremesi oldu.

FEN atakları sonrası infeksiyona bağlı mortalite hızı %9 olarak saptanmıştır.

Primer FEN atağı ile başvuran olgularda yaş, cinsiyet, nötropeni derinliği, nötropeni süresi, altta yatan primer hastalık, MASCC skoru, infeksiyon sınıflaması, kan dolaşım infeksiyon varlığı, atak sırasında saptanan mikrobiyolojik patojenin grubu gibi faktörlerin mortalite üzerine olan etkileri incelendiğinde; nötropeni süresinin uzun olması, MASCC skorunun < 21 olması, hastada metastazın da olmasının mortaliteyi arttırdığı saptandı. İnfeksiyon sınıflamasına bakıldığında mikrobiyolojik olarak saptanmış infeksiyon odağı olanlara göre nedeni bilinmeyen ateş tablosundaki olgularla karşılaştırıldığında mortalite oranları arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak, tüm bu bilgiler ışığında onkolojik maligniteli hastaların; FEN atakları sırasında infeksiyon riskleri açısından bireysel olarak değerlendirilmesi, risk faktörlerinin tespit edilip, muhtemel infeksiyöz patojenler göz önüne alınarak en kısa zamanda ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, infeksiyon, risk faktörleri.

8. ABSTRACT

PATIENTS WITH SOLID TUMORS EPISODES OF FEBRILE NEUTROPENIA

Primary febrile attacks (PFEN) of patients who followed up at Akdeniz University Medical Faculty Hospital, Department of Oncology between January 2011 - May 2012, were studied retrospectively.

Febrile neutropenic attacks examined in three groups; fever of unknown origin (FUO), clinically documented infections (CDI) and microbiologically defined infections (MDI). 19 MDI (19%), 16 CDI (16%) and 65 (65%) FUO found in 100 febrile neutropenic attacks.

The most common infectious origins were blood stream infection (11%), lung infection (9%) and urinary tract infection (6%).

The most common gram-negative bacteria isolated in PFEN attacks were *P.aeruginosae* (36%) and *E.coli* (26%). Gram-positive bacteria were *MSSA* (10%) and *E.faecalis* (5%). *Candida sp.* was isolated in two urine cultures.

During PFEN attacks; overall infection related mortality rate was 9%. We analyzed the effect of age, sex, neutropenia level, neutropenia time, primary disease, MASCC score, infection class, on mortality and we determined that blood stream infection extended neutropenia, MASCC under 21 score and having metastasis increased mortality. We compared cases of microbiologically defined infections and fever of unknown origin, and we did not see any significant difference on mortality rate.

In conclusion, individual evaluation of infectious risks should be done for patients with oncologic malignencies during FEN attacks. In these patients identification of risk factors and detection of possible infectious pathogens are important to start empirical antibiotic therapy as soon as possible.

Key words: Febrile neutropenia, infection, risk factors.

9. KAYNAKLAR

1. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Caratala J, et al. Prognostic Factors Influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 539-44.
2. Klastersky J. Management of fever in n topenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (supp 1): 32-7.
3.  zs t H, Karadeniz A. İmmünsüpresif Hasta Ne Demek ? *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2007; 46: 1-20.
4. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. *N Eng J Med* 1999; 341: 893-900.
5. Kandemir  ,  ahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril n topenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2006; 20(2): 98-102.
6. Kebudi R. Ateşli n topenide oral antibiyotik tedavisinde gelişmeler. *ANKEM Derg* 2004; 18(1): 61-6.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
8. Sharma A, Lokeshwar N, Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005; 51(1): 42-8.
9. Türk Febril N topeni  alışma Grubu. Febril n topenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004; 9: 5-28.
10. Akan H. Febril N topenide Risk Değerlendirmesi. 6.Febril N topeni Sempozyumu 24-27 Şubat 2005 Ankara; 100-5.
11. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acut leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
12. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: Evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24(2): 256-65.
13. Donowitz GR. Fever in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 129-48.
14. Demirkazık A. Febril N topenide Risk Değerlendirmesi. 3. Febril N topeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara; 11-4.
15. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 107-11.

16. La Pine TR, Hill HR. Patients with Recurrent Infections or Leucocyte Abnormalities. In: Wilson WR, Sande MA (eds). CURRENT Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases 2001; 356-69.
17. Johnson MR, Brown EJ. Cell-Mediated Immunity in Host Defense against Infectious Disease. In: Mandell GL, Bennet SE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000; 112-46.
18. Babacan F. Enfeksiyon ve bağışık yanıt. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 57-98.
19. Serody JS, Kelly M, Cohen MR. Infection in the Immunocompromised Host. In: Brillman JC, Quenzer RW, eds. Infectious Disease in Emergency Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998; 317-37.
20. Şenol E. Kök Hücre Nakiller ve Enfeksiyonlar. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2007; 46: 97-105.
21. Donnley JP, Pauw B. Infections in the Immunocompromised Host: General Principles. In: Mandell GL, Bennet SE, Bennet MD, Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, Pennsylvania; Elsevier Churchill-Livingstone 2005; 3421-32.
22. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. J Antimicrob Chemother 1998; 41(Suppl D): 1-5.
23. British Society of Haematology. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological Malignancies Br J Haematol 2003; 123: 22-33.
24. Eltahawy AT. Febrile neutropenia: Etiology of infection, empirical treatment and prophylaxis. Saudi Med J 2003; 24(4): 331-6.
25. Saven A, Piro LD. The newer purine analogs: Significant therapeutic advance in the management of lymphoid malignancies. Cancer Suppl 1993; 72: 3470-5.
26. Ravandi F, O'Brien S. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies. Blood Reviews 2005; 19: 253-73.
27. Saba R. Hematoloji ve Onkolojide Yeni Tedaviler ve Enfeksiyon Riskleri. ANKEM Derg 2007; 21(2): 109-11.
28. Klein NC, U Go CH, Cunha BA. Infections Associated with Steroid Use. Infectious Disease Clinics of North America 2001; 15(2): 423-32.
29. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone- enhanced growth of Aspergillus spp: implications for pathogenesis. Microbiology 1994; 140(9): 2475-9.
30. Guidelines for preventing opportunistic infections hematopoietic stem cell transplant recipients, Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America and

- the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 659-702.
31. Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. Am J Med 1986; 28; 81(1A): 27-38.
 32. Beşışık SK. Kemik İliği Transplantasyonu ve Enfeksiyon. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2004; 65-74.
 33. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51.
 34. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaptan K, Ataergin S, Başustaoğlu AC. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. Gülhane Tıp Dergisi 2007; 49: 168-72.
 35. Özsüt H. Febril Nötropenik Hastaya Laboratuvar Desteği. Febril Nötropeni Sempozyumu Antalya 1995; 16-8.
 36. Şahin S. Febril Nötropenik Olgularımızda C-Reaktif Proteinin İnfeksiyon ve Mortalite Göstergesi Olarak İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul 2008.
 37. Bodey GP, Rolston KVI. Management of fever in neutropenic patients. J Infect Chemother 2001; 7: 1-9.
 38. Kannangara S. Management of febril neutropenia. Common Oncol 2006; 3: 585-91.
 39. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The Rol of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature. Infection 2008; 30.
 40. Bile J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 87-9.
 41. Akan ÖA. Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyolojik Tanıda Laboratuvardan Beklentiler. 6. Febril Nötropeni Sempozyumu 2005; 18-20.
 42. Chanock SJ, Pizzo MD. Fever in the neutropenic host. Infectious Diseases Emergencies. Infectious Diseases Clinics of North America 1996; 10: 777-96.
 43. Taşova Y. Febril Nötropeni. Hastane Enfeksiyonları Eğitim Programı Bursa. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003; 36-53.
 44. Özsüt H. Özel Konakta Enfeksiyonlar. Serter D, Ertem E, Gökenegin D (editörler). Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri 2000; 495-512.

45. Palabıykoğlu İ. Nozokomiyal bakteremilerde laboratuvar tanısı. Kan kültürü alma endikasyonu ve teknikleri. Hastane Enfeksiyonları Eğitim Programı Bursa. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003; 20-7.
46. Çelebi S. Çocuklarda Febril Nötropeni Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 29(2): 35-41.
47. Çağatay AA. İntravasküler Kateter Enfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3.Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1027-38.
48. Bjerknes R, Brusearud Q, Solberg CO. Hematologic malignancy. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infections in Immunocompromised Hosts. London: Mosby Harcourt Publishers 1999; 4: 5. 1-5.19.
49. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower a respiratory tract infections in the neutropenic patient. J Antimicrob Chemother 1998; 41(suppl.D): 51-5.
50. E'Azualay. Pulmonary infiltrates in patients with malignancies: why and how neutropenia influences clinical reasoning. Eur Respir J 2009; 33: 6-8.
51. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P, et al. Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients and in Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplant Recipients: Use of High-Resolution Computed Tomography. Journal of Clinical Oncology 1999; 17(3): 796-805.
52. Çolak D. Hızlı Viral Tanı Testleri. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004 Ankara; 58-60.
53. Saltaoğlu N. Nedeni Bilinmeyen Ateş. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 529-41.
54. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. The Lancet Oncology 2003; 4: 595-604.
55. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18: 3038-51.
56. Paesmans M. Risk factors assesment in febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 107-11.
57. Kern WV. Risk assesment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. Current Opinion Infect Dis 2001; 14: 415-22.
58. Demirkazık A. Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004 Ankara; 11-4.

59. Glauser M. Empiric Therapy of Bacterial Infections in Patients with Severe Neutropenia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1998; 31: 467-72.
60. Paul M, Givili AG, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The Epidemiology of Bacteremia with Febrile Neutropenia: Experience from a Single Center, 1988-2004. *IMAJ* 2007; 9: 424-9.
61. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N. Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989; 22: 227-40.
62. Akova M, Hayran M, Ünal S. Characteristic of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. Abstract Book of 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 225. September 3-8, 1995. İstanbul, Turkey.
63. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoğlu K, Hayran M, Ünal S, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13: 15-9.
64. Öztürk R. Febril Nötropenide “Yeni” Etkenler ve Antimikrobiklere Karşı Direnç. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004 Ankara; 15-25.
65. Jackson MA, Swanson DS. Infectious Complications in the Neutropenic Patient. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2000; 11(2): 90-6.
66. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 16: 93–5.
67. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 29: 501–9.
68. Akova M. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Olarak Gram-Negatif Bakterilerin Dönüşü. 4.Febril Nötropeni Simpozyumu, 22-25 Şubat 2001 Antalya; 65-8.
69. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik Hastalarda enfeksiyonlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 641-50.
70. Akova M. Febril Nötropenik Hastalarda Sekonder Enfeksiyonlar. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, 24-27 Şubat 2005 Ankara; 90-2.
71. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer–International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 239–45.
72. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with hematologic malignancies. Host: General Principles. In: Mandell GL, Bennet SE, Bennet MD, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Pennsylvania; Elsevier Churchill-Livingstone 2005; 3432-41.

73. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 176–89.
74. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2002; 2: 231-42.
75. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 402-9.
76. Winston DJ, Barton K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 576-83.
77. 1st European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-1). Avrupa Febril Nötropeni Klavuzu. www.febrilnotropeni.net.
78. Özkalemkaş F. Neden Kombinasyon Tedavisi. 4.Febril Nötropeni Sempozyumu, 22-25 Şubat 2001 Antalya; 73-5.
79. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T, Menichetti F. The need for aminoglycosides in combination with β -lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *EJC Supplements* 2007; 5: 13-22.
80. Kurt H, Aygün H. Maligniteli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Tedavi. *Flora Dergisi* 2004; 9: Ek 4.
81. Peacock JE Jr, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Siclair JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann intern Med* 2002; 137: 77-86.
82. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. *EJC Supplements* 2007; 5: 23-31.
83. Talcott J. Outpatient Management of Febrile Neutropenia: Should We Change the Standard of Care? *The Oncologist* 1997; 2: 365-73.
84. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999; 341: 305-11.
85. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomized controlled single centre study. *British Journal of Cancer* 2003; 89: 43-9.

86. Engelhart S, Glasmacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance For Nosocomial Infections and Fever of Unknown Origin among Adult Hematology-Oncology Patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2002; 23(5): 244-8.
87. Saba R, Kurtoglu E, Gunseren F, Karadoğan İ, İnan D, Ündar L ve ark. Akut lösemili hastalarda febril nötropeni atakları: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Deneyimi. *Turkish Journal of Infection* 2000; 14(4): 469-73.
88. Başaran NÇ. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Servislerinde İzlenen Kanser Hastalarında Görülen Enfeksiyonların, Etken Mikroorganizmaların Dağılımı ve Enfeksiyon Gelişimi, Bakteremi ve Enfeksiyon Nedenli Mortalite İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara 2005.
89. Genç S, Özer S, Salepçi T ve ark. Febril Nötropenik Olgularımızın Enfeksiyonlar ve Mortalite Yönünden Değerlendirilmesi. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu. 24-27 Şubat 2005 Ankara; 151.
90. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care in Lebanon: a view of the past decade. *International Journal of Infectious Diseases* 2007; 11: 450-3.
91. Penack O, Rempf P, Eisenblätter M, Stroux A, Wagner J, Thiel E, Blau IW. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. *Ann Oncol* 2007; 18(11): 1870-4.
92. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36(9): 1103-10.
93. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005; 37: 455-64.
94. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International J of Antimicrobial Agents* 2007; 30: 51-9.
95. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, Özsüt H, Eraksoy H, Atamer T ve ark. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropeni Etkenleri. *Klinik Dergisi* 2001; 14(1): 7-9.
96. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2007; 29(5): 376-80.

97. Erbey F, Bayram İ, Alabaz D, Çelik ÜS, Leblebisatan G, Yaman A, ve ark. Malignensili Hastalarda Febril Nötropeni Sonuçları. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, 24-27 Şubat 2005 Ankara; 168.
98. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 55: 436-44.
99. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-9.
100. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, Karaman S, Canbolat A, Özkan A ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 4-9.
101. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Netropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 7-10.
102. Akova M. Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. (editörler). *Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 85-94.
103. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32(8): 1162-71.
104. Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol. Infect.* 2009; Page 1 of 8. Cambridge University Press 2009.
105. Erol Ç, Dizbay M, Tunçcan ÖG, Şenol E. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Gram-Negatif İzolatlardaki Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ve Metallo-Beta-Laktamaz Sıklığı. 8. Febril Nötropeni Sempozyumu, 21-24 Şubat 2008 Ankara; 145.
106. Avcı M, Arı A, Özgenç O, Bilgir O, Sop G, Coşkun A ve ark. Febril Nötropenik Atakların İnfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu ile Değerlendirilmesi 6. Febril Nötropeni Simpozyumu, 24-27 Şubat 2005 Ankara; 134.
107. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16: 485–91.
108. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 575–9.

109. Demirel A, Tabak F, Ar C. Mete B, Özaras R, Öngören Ş ve ark. Febril Nötropenik Hastalarda Gelişen Sekonder İnfeksiyonlarda Etyoloji ve Etken Dağılımı: 7 Yıllık Deneyim. 8. Febril Nötropeni Simpozyumu. Ankara 21-24 Şubat 2008 Ankara; 150.
110. Feld R, Goodman PJ, Higgins B. Prognostic factors for the development of superinfections in febrile neutropenic cancer patients [abstract 1695]. In: Program and abstracts of the 32th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Anaheim). Washington, DC: American Society for Microbiology 1992; 393.
111. Mahmoud S. Al-AhwaL, FRCPC Associate Professor/Consultant Oncologist Department of Medicine King Abdulaziz University Hospital Jeddah, Saudi Arabia Pak J Med Sci 2005; 21(3): 249-52.



10. EKLER

EK – 1 : Solid Tümörlü Olgularda Febril Nötropeni Atakları.

Hastanın Adı :

Dosya no :

Yaş :

Cinsiyet : Kadın ☐ Erkek ☐

Solid tümör cinsi :

Solid tümör tanı tarihi :

Metastaz : Var ☐ Yok ☐

MASCC skoru : ≥ 21 ☐ <21 ☐

Nötrofil sayısı : <100 ☐ 100-500 ☐ 500-1000 ☐

Nötropeni süresi :

A) Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ☐

B) Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KOTİ) ☐

Solunum sistemi:

Pnömoni ☐

Ampiyem ☐

Diğer ☐

Üriner sistem:

Üriner sepsis ☐

Pyelonefrit ☐

Non komplike üriner infeksiyon ☐

Cilt / yumuşak doku infeksiyonu :

Nonkomplike ☐

Komplike ☐

İntraabdominal infeksiyon ☐

Cerrahi alan infeksiyonu

Yüzeyel insizyonel cai ☐

Derin insizyonel cai ☐

Organ/boşluk cai ☐

Kateter infeksiyonu / kateter ilişkili bakteremi: ☐

C) Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MOTİ):

Üreyen mikroorganizmalar :

Kültürde üreme yerleri:

Kan ☐
İdrar ☐
Balgam ☐
Püy ☐
Kateter ☐
BOS ☐
Diğer ☐

Antibiyotik tedavisi :

Ampirik başlangıç tedavisi :

Antibiyotik kullanım süresi :

Tedaviye yanıt : Var ☐ Yok ☐

Modifikasyonla yanıt: Var ☐ Yok ☐

Modifikasyon rejimi :

Antifungal tedavi: Var ☐ Yok ☐

Ampirik tedavi rejimi :

Klinik tanı :

Kültürde üreme : Var ☐ Yok ☐

Üreme yerleri :

Kan ☐
İdrar ☐
Balgam ☐
Püy ☐
Kateter ☐
BOS ☐
Diğer ☐

Patolojik tanı : Var ☐ Yok ☐

Tedavi süresi:

Tedaviye yanıt : Var ☐ Yok ☐

Mortalite: Var ☐ Yok ☐