



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA NÖTROPENİK ATEŞ  
AMPİRİK TEDAVİSİNDE SEFOPERAZON/SULBAKTAM  
VE MEROPENEMİN ETKİNLİK VE MALİYET ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yılmaz KÖR  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Elif GÜLER**

**Kasım - 2008**



**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA NÖTROPENİK ATEŞ  
AMPİRİK TEDAVİSİNDE SEFOPERAZON/SULBAKTAM  
VE MEROPENEMİN ETKİNLİK VE MALİYET ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yılmaz KÖR  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Elif GÜLER**

# **TEZ ONAY SAYFASI**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

## **KANSERLİ ÇOCUKLARDA NÖTROPENİK ATEŞ AMPİRİK TEDAVİSİNDE SEFOPERAZON/SULBAKTAM VE MEROPENEMİN ETKİNLİK VE MALİYET ANALİZİ**

**Dr. Yılmaz KÖR**

**11. 11. 2008**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Elif GÜLER

Tez Danışmanı

### **TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Metin KILINÇ
2. Prof. Dr. Ayşe BALAT
3. Doç. Dr. Elif GÜLER
4. Doç. Dr. Mustafa NAMIDURU
5. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR

# **TEZ ONAY SAYFASI**

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## **KANSERLİ ÇOCUKLARDA NÖTROPENİK ATEŞ AMPİRİK TEDAVİSİNDE SEFOPERAZON/SULBAKTAM VE MEROPENEMİN ETKİNLİK VE MALİYET ANALİZİ**

**Dr. Yılmaz KÖR**

**11. 11. 2008**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Elif GÜLER

Tez Danışmanı

### **TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Metin KILINÇ
2. Prof. Dr. Ayşe BALAT
3. Doç. Dr. Elif GÜLER
4. Doç. Dr. Mustafa NAMIDURU
5. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR

## ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Rektörü ve aynı zamanda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN'a,

Bu tezi hazırlarken, verdiği bilimsel katkılarından ve kişisel desteklerinden ötürü tez hocam Doç. Dr. Elif GÜLER'e,

Birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU'na, Uz. Dr. Ferhat COŞKUN'a,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Yetişmemde ve bu günlere gelmemde büyük emeği geçen aileme, tanıdığım günden beri sevgisini ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Dr. Deniz KÖR'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Yılmaz KÖR  
Gaziantep 2008

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çocuklarda Kanser.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Enfeksiyona Zemin Hazırlayan Faktörler.....	2
2.1.2.1. Kanserli Hastalarda İmmün Sistem Patolojileri.....	3
2.1.2.1.1. Hücresel ve Humoral İmmünite Bozuklukları.....	5
2.1.2.2. Tıkayıcı Olaylar.....	5
2.1.2.3. Geniş Spektrumlu Antibiyotiklerin Uzun Süre Kullanımı.....	5
2.1.2.4. Santral Sinir Sistemi Fonksiyon Bozukluğu.....	6
2.2. Nötropeni.....	6
2.2.1. Nötropenin Tanımı.....	6
2.2.2. Nötropenik Hastada Ateş Tanımı.....	7
2.2.3. Nötropenik Hastada Enfeksiyon.....	8
2.2.4. Nötropenik Hastada Enfeksiyon Nedenleri.....	9
2.2.4.1. Bakteriyel Etkenler.....	9
2.2.4.2. Fungal Etkenler.....	10
2.2.5. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları.....	12
2.2.5.1. Kulak, Burun ve Sinüs Enfeksiyonları.....	16
2.2.5.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	16
2.2.5.3. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları.....	18
2.2.5.4. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	20
2.2.5.5. Genitoüriner Sistem Enfeksiyonları.....	20

2.2.5.6. Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonları .....	20
2.2.6. Ateşli Nötropenik Hastaya Tanısal Yaklaşım .....	22
2.2.6.1. Fizik Muayene .....	22
2.2.6.2. Tanısal incelemeler .....	22
2.2.6.2.1. Mikrobiyolojik incelemeler .....	22
2.2.6.2.2. Radyolojik İncelemeler .....	25
2.2.6.2.3. Diğer İncelemeler .....	26
2.2.7. Ampirik Antimikrobiyal Tedavi .....	27
2.2.7.1.1. Duoterapi .....	27
2.2.7.1.2. Monoterapi .....	28
2.2.7.1.3. Başlangıç Tedavisine Glikopeptid Eklenmesi .....	30
2.2.7.1.4. Ampirik Antifungal Tedavi .....	30
2.2.7.1.5. Antiviral Tedavi .....	33
2.2.7.2. Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Seçimi ve Değişiklikler .....	33
2.2.7.3. Antimikrobiyal Tedaviye Devam Süresi .....	38
2.2.7.4. Antibiyotik Profilaksisi .....	39
2.2.7.5. Antiviral Profilaksi .....	39
2.2.7.6. Konak savunmasını güçlendirmek .....	40
2.2.7.6.1. Büyüme faktörleri .....	40
2.2.7.6.2. Granülosit Transfüzyonu .....	41
2.2.8. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyeti .....	41
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	43
3.1. Hasta Gruplarının Seçimi .....	43
3.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Laboratuvar Değerlendirilmesi .....	43
3.3. Tedavi Gruplarının Belirlenmesi .....	44
3.4. Enfeksiyon Odaklarının Tanımlanması .....	44
3.5. Ampirik Antimikrobiyal Tedavinin Değerlendirilmesi .....	45
3.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi .....	46
3.7. Nötropenik Ateş Ataklarında Enfeksiyonun Dökümantasyon Şeklinin Belirlenmesi .....	46
3.8. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedaviye Bağlı Yan Etkilerin Değerlendirilmesi .....	47



3.9. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyetinin Hesaplanması.....	47
3.10. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Değerlendirme.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Nötropenik Ateş Ataklarında Enfeksiyon Dökümantasyonlarının Değerlendirilmesi .....	53
4.1.1. Enfeksiyon Odaklarının Belirlenmesi.....	55
4.1.2. Mikrobiyolojik Dökümantate Enfeksiyonlar ve Üreyen Mikroorganizmalar.....	56
4.2. Destek Tedavilerinin Değerlendirilmesi .....	59
4.3. Tedavi Yanıtı ve Maliyetin Değerlendirilmesi.....	59
5. TARTIŞMA .....	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EK 1.....	91

# KANSERLİ ÇOCUKLARDA NÖTROPENİK ATEŞ AMPİRİK TEDAVİSİNDE SEFOPERAZON/SULBAKTAM VE MEROPENEMİN ETKİNLİK VE MALİYET ANALİZİ

Dr. Yılmaz KÖR

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Elif GÜLER

Kasım 2008, 94 Sayfa

Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bölümü'nde izlenen kanserli çocuklarda nötroopenik ateş ataklarında sefoperazon/sulbaktam ve meropenemin etkinliğinin ve maliyetlerinin karşılaştırılarak gelecek yıllar için yerleşik bir tedavi protokolü oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır.

1 Haziran 2007-28 Şubat 2008 tarihleri arasında 51 hastada gelişen 97 nötroopenik ateş atağı prospektif olarak incelendi. Bütün ataklar; birincil tümör tipi, enfeksiyon odakları ve dökümantasyonları, etken mikroorganizmalar, tedavi modifikasyonları, tedavi toksisitesi ve maliyeti açısından değerlendirilerek, tedavi başarısı ve maliyeti belirlendi.

Ampirik tedavi gruplarındaki atakların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri arasında fark yoktu. Atakların %63'ü lenfoproliferatif, %37'si solid tümörlü gruptaydı. Atakların %35'inde enfeksiyon odağı bulunmazken, %34'ünde mikrobiyolojik, %31'inde klinik enfeksiyon saptandı. Oral kavite ve gastrointestinal sistem en sık saptanan enfeksiyon odaklarıydı. Gram (+) bakteriler %72.5, Gram (-) %35 ve fungal etkenler %10 sıklıkta görüldü. Atakların 49'unda (%50.5) sefoperazon/sulbaktam, 48'inde (%49.5) meropenem kullanıldı. Modifikasyonsuz tedavi başarısı her iki grupta sırasıyla %73.4 ve %89.5, genel tedavi başarısıysa %98 ve %98 bulundu. İki grupta da birer hasta nötroopenik sepsis nedeniyle kaybedildi. Tedavi yanıtları ve maliyet açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Derin nötroopenik ataklarda ateş kontrol süresi, hastanede yatış süresi meropenem verilen ataklarda daha kısa olurken, toplam maliyet açısından fark yoktu. GCSF kullanımının tedaviye yanıtı değiştirmediği, tedavi maliyetini arttırdığı görüldü.

Sefoperazon/sulbaktam nötroopenik ateşin ampirik tedavisinde meropenem ile benzer etkinliğe sahiptir ve güvenle kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı kanserleri, Nötroopenik ateş, Sefoperazon/sulbaktam, Meropenem.

## **ABSTRACT**

### **THE EFFECT OF CEFOPERAZONE/SULBACTAM AND MEROPENEM AMPIRIC THERAPY IN NEUTROPENIC FEVER OF CANCER AND THE COST ANALYSES**

Dr. Yılmaz KÖR

Residency Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Elif GÜLER

November 2008, 94 Pages

Our aim is to compare the cefoperazone/sulbactam and meropenem effect with the cost analyses in neutropenic fever in Gaziantep University, Department of Pediatric Oncology and to constitute a therapy protocol for following years.

We examined 97 neutropenic fever attack of 51 patients, between 1 June 2007-28 February 2008, prospectively. All attacks were evaluated for; primer tumor type, localisation and the data of the infections, the microorganisms, therapy modifications, toxicity and the cost of the therapies, and finally determined the therapy success.

There were no differences between the demographic and laboratuary datas of the attacks in ampic therapy groups, 63% of them were in lenfoproliferative and 37% of the attacks were in solid tumor groups. We could not find the localisation of the infection in 35% of the attacks but 34% of them were determined for microbiological and 31% are for clinical data. Oral cavity and the gastrointestinal tract were the most responsible for infections, 72.5% Gram (+), 35% Gram (-) and 10% of fungal. We used cefoperazone/sulbactam in 49 attacks (50.5%), and meropenem in 48 (49.5%). The success of the therapy without modification was 73.4% and 89.5% respectively, while the general success was 98% and 98%. In each group a patient died because of neutropenic septicemia. There were no differences between the groups when compared about the cost and response to the therapy. The duration of hospitalization and the controlling time of the fever is less in groups treated with meropenem, but no difference for total cost. Using the GCSF is non-effective and is not cost-effective, except in serious neutropenic attacks.

Cefoperazone/sulbactam is effective as meropenem in the treatment of neutropenic fever and can be used safely.

Key words: Childhood cancer, Neutropenic fever, Cefoperazone/sulbactam, Meropenem

## KISALTMALAR

CPZ-SUL	: Sefoperazon-sulbaktam
SSS	: Santral sinir sistemi
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
İL	: İnterlökin
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
NHL	: Non Hodgkin lenfoma
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÜS	: Genitoüriner sistem
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
IHS	: Immunocompromised Host Society
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
IDSA	: Infectious Disease Society of America
EORTC-IATCG	: The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
RMS	: Rabdomyosarkom
LCH	: Langerhans hücreli histiyositoz
CMV	: Cytomegalovirüs
PCP	: Pnömosistis Karini pnömonisi
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sulfometoksazol
HSV	: Herpes simpleks virus
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRP	: C-reaktif protein
MRSA	: Metisiline dirençli staphylococcus aureus
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme

KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
MRSE	: Metisiline dirençli staphylococcus epidermitis
ARDS	: Akut solunum yolu yetmezlik sendromu
IV	: İntravenöz
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
GCSF	: Granülosit koloni stimulan faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör
ARB	: Asit dirençli bakteri
BUN	: Kan üre azotu
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
AML	: Akut miyeloblastik lösemi
PNET	: Primitif nöro ektodermal tümör
PAAC	: Postero-anterior akciğer grafisi
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
YDE	: Yumuşak doku enfeksiyonu
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
YTL	: Yeni Türk Lirası
AB	: Antibiyotik

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kanserli Çocuklarda Enfeksiyon Gelişimini Kolaylaştıran Faktörler.....	3
Tablo 2. Kanserli Nötropenik Hastada Ateş Nedenleri.....	8
Tablo 3. Nötropenik Hastada Enfeksiyonun Bakteriyel Nedenleri.....	11
Tablo 4. Enfeksiyon Odakları.....	13
Tablo 5. Başlangıç Nötropenik Ateş Tedavisinde Glikopeptid Ekleme Endikasyonları.....	30
Tablo 6. Ateşli Nötropenik Hastada Ampirik Amfoterisin B Ekleme Endikasyonları...	31
Tablo 7. Türk Pediatrik FNP Kılavuzunda Çocuklar İçin Yüksek Riskli Kabul Edilen Durumlar.....	34
Tablo 8. ASCO'nun Hematopoitik Büyüme Faktörleri İçin Önerdiği Kullanım Endikasyonları.....	40
Tablo 9. Nötropenik Enfeksiyonlarda Tedavi Maliyetini Etkileyen Faktörler.....	41
Tablo 10. Nötropenik Ateş Ataklarında İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri.....	49
Tablo 11. Nötropenik Ateş Ataklarının Birincil Tümörlere Ve Atak Sıklığına Göre Dağılımı.....	50
Tablo 12. Nötropenik Ateş Ataklarında Birincil Tümör Tipine Göre MNS Dağılımı .....	51
Tablo 13. Nötropenik Ateş Atak Tedavisinde Uygulanan Antibiyotik Türüne Göre Hastaların Klinik Özellikleri.....	51
Tablo 14. Nötropenik Ateş Ataklarının Ateş Başlangıcıyla Hastaneye Başvuru Arasındaki Zaman İlişkisi.....	52
Tablo 15. Nötropenik Ateş Ataklarında Hastaların Ampirik Antibiyotik Öncesi Ateş Özellikleri .....	52
Tablo 16. Nötropenik Ateş Ataklarında Antibiyotik Tedavi Gruplarına göre Enfeksiyon Dökümantasyonunun Dağılımı.....	54
Tablo 17. Nötropenik Ateş Ataklarının MNS Ve Antibiyotik Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyon Dökümantasyonlarının Dağılımı.....	54
Tablo 18. Nötropenik Ateş Ataklarında Antibiyotik Tedavi Gruplarına Göre Klinik Enfeksiyon Odaklarının Dağılımı.....	55
Tablo 19. Nötropenik Ateş Ataklarında Antibiyotik Tedavi Gruplarına Göre Çok Odaklı Klinik Enfeksiyon Odaklarının Dağılımı.....	56
Tablo 20. Nötropenik Ateş Ataklarında Antibiyotik Tedavi Gruplarına Göre Mikrobiyolojik Döküman Edilen Etkenler.....	57

Tablo 21. Nötropenik Ateş Ataklarında Kan Ve Kateter Kültürlerinde İzole Edilen Etkenler.....	57
Tablo 22. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre İdrar Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar.....	58
Tablo 23. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Antibiyotik Duyarlılık Oranları.....	58
Tablo 24. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Mikrobiyolojik Yeni Dökümantasyon Ve Üreyen Mikroorganizmalar.....	58
Tablo 25. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Kullanılan Destek Tedaviler.....	59
Tablo 26. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Başarı Oranları.....	59
Tablo 27. Nötropenik Ateş Ataklarında Ölen Hastaların Özellikleri.....	60
Tablo 28. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Nötropeni Düzelme Süresi.....	60
Tablo 29. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Ateş Kontrol Saatleri	61
Tablo 30. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Ampirik Antibiyotik Tedavisinde Değişiklik Nedenleri.....	61
Tablo 31. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Ampirik Antibiyotik Tedavisinde Yapılan Değişiklikler.....	62
Tablo 32. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Organ Fonksiyon Bozuklukları.....	62
Tablo 33. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Gruplarına Göre Bazı Özellikler.....	63
Tablo 34. Nötropenik Ateş Ataklarında Derin Nötropenide Tedavi Gruplarının Etkinlik ve Maliyet Karşılaştırması.....	64
Tablo 35. Nötropenik Ateş Ataklarının MNS 100-500/mm <sup>3</sup> Arasında Olanlarda Antibiyotik Gruplarının Etkinlik ve Maliyet Karşılaştırması.....	64
Tablo 36. Nötropenik Ateş Ataklarında Hematopoietik Büyüme Faktörü Kullanımına Göre Bazı Değişkenler.....	65
Tablo 37. Nötropenik Ateş Ataklarında Birincil Tümör Tipine Göre Bazı Değişkenler	65

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Nötropenik Ateş Atağı Değerlendirme.....	35
---	----



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan yoğun kemoterapi protokolleriyle sağlanan kür oranlarına paralel olarak nütropenik enfeksiyon riski artmıştır. Birincil hastalığa ve özellikle kemoterapiye ikincil gelişen nütropenik enfeksiyon atakları, onkoloji hastalarında yaşamı tehdit eden ve tedavi başarısını sınırlayan en önemli nedenlerden biri olmuştur (1).

Geçmiş yıllarda nütropenik ateş tedavisinde geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam antibiyotik ile bir aminoglikozit kombinasyonu, gram (-) bakterilere karşı sinerjistik etkilerinden dolayı standart tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir (2). Son yıllarda ise gerek tedavi başarılarının aynı olması, gerekse yan etkilerinin ve maliyetin daha az olması nedeniyle kombinasyon tedavileri yerine geniş spektrumlu sefalosporinler (Seftazidim, Sefepim) veya karbapenemler (meropenem) ile monoterapi tercih edilmektedir (3,4,5).

Sefoperazon/sulbaktam üçüncü kuşak sefalosporin grubu olup Gram (+) ve Gram (-) etkinliği vardır. Sefoperazon/sulbaktamın nütropenik ateş tedavisinde etkinliği ile ilgili 1990'lı yıllarda erişkin hasta grubunda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çocuklarda nütropenik ateş tedavisinde CPZ/SUL kullanımı ile ilgili çalışma çok nadirdir. Meropenem geniş etki spektrumu nedeniyle çocuklarda nütropenik ateş atak tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir antibiyotiktir (6-10).

Nütropenik ateşli hastalarda sefoperazon/sulbaktam ile meropenem tedavisinin karşılaştırılması ile ilgili erişkin hasta grubunda sınırlı sayıda çalışma olup, çocuk nütropenik hastalarda sefoperazon/sulbaktam ile meropenemin etkinliğini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde izlenen kanserli çocuklarda nütropenik ateş ataklarında meropenem ve sefoperazon/sulbaktam etkinliği ve tedavi maliyetlerinin karşılaştırılarak gelecek yıllar için yerleşik bir tedavi protokolü oluşturulmasına katkıda bulunmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Çocuklarda Kanser**

#### **2.1.1. Tanım**

Kanser kelimesi tüm malign tümörleri tanımlamak için kullanılır. Latince anlamı yengeç olan ‘cancer’ kelimesinden gelmektedir. Ülkemizde mortalite istatistiklerinde kanser batı ülkelerine göre biraz daha alt sıralarda yer almakla birlikte, hayatı tehdit eden önemli bir hastalık grubunu oluşturur (1).

Kanserli hastalarda enfeksiyonlar; gerek primer hastalığa ve gerekse uygulanan anti-kanser tedaviye bağlı immunosupresyon nedeniyle sağlıklı bireylere oranla çok daha ciddi seyretmektedir. Çocuklarda kombine onkolojik tedavilerin uygulanmaya başlanmasından sonra enfeksiyon ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almıştır. Son yıllarda yeni antibiyotik ve destek tedavilerdeki büyük gelişmelere karşın özellikle lenfoproliferatif malignitelerde en önemli morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlardır (11-13). Bu nedenle kanserli nötropenik hastalarda enfeksiyon acil durum olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyonun neden olduğu yüksek mortalite yanında her enfeksiyon atağı antikanser tedavide aksamaya neden olarak genel yaşam oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir (13-15).

#### **2.1.2. Enfeksiyona Zemin Hazırlayan Faktörler**

Kanserli hastalarda birincil hastalık ve tedaviye bağlı ortaya çıkan enfeksiyona yatkınlık durumunun temelinde immunosupresyon yatmaktadır. Bununla birlikte uygulanan tanısal ve terapötik girişimlerle anatomik bariyerlerin hasarlanması, tümöre bağlı obstrüktif olaylar ve santral sinir sistemi patolojileri, enfeksiyondan korunma amaçlı geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımları da enfeksiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (Tablo 1) (12,16-18).

Tablo 1. Kanserli çocuklarda enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörler (17)

A. Birincil hastalığa bağlı nedenler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lösemilerde hastalığa bağlı granülositopeni</li> <li>• Primer hastalığa bağlı immün yetmezlikler ( Hodgkin hastalığında hücrel immün yetmezlik, Langerhans hücreli histiositozda immün sistemde genel disregülasyon, immün yetmezlikli hastalarda ortaya çıkan tümörler v.b.)</li> <li>• Tümörlerin neden olduğu obstrüksiyonlar (üriner, gastrointestinal ve solunum sistemlerinde tümörlerin yarattığı tıkanıklık sonucu gelişen enfeksiyonlar)</li> <li>• Mukoza ve deri bütünlüğünü bozan tümörler ( deri ve mukozada geniş defekt ve ülserasyon oluşturan tümörler)</li> </ul>
B. Tedaviye bağlı nedenler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerrahi tedavi           <ul style="list-style-type: none"> <li>Post-operatif enfeksiyonlar (menenjit, pnömoni, üriner enfeksiyon, sepsis v.b.)</li> <li>Cerrahinin geç komplikasyonları (üriner diversiyonun enfeksiyöz komplikasyonları, postsplenektomik enfeksiyonlar v.b.)</li> </ul> </li> <li>• Radyasyon tedavisi           <ul style="list-style-type: none"> <li>Miyelosüpresyon ( geniş alan ışınlamaları)</li> <li>Doğal bariyerde hasarlanmalar ( deri ve mukozal ülserasyonları)</li> <li>Obstrüksiyona bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar</li> </ul> </li> <li>• Kemoterapi           <ul style="list-style-type: none"> <li>Granülositopeni</li> <li>İmmüno-supresyon (hücrel ve humoral)</li> <li>Lökosit fonksiyon bozuklukları</li> <li>Doğal bariyerlerde hasarlanmalar               <ul style="list-style-type: none"> <li>Mukozit ve deri ülserasyonları ( dermatolojik ve gastrointestinal sistem toksisitesi)</li> <li>Kateterler ve yabancı cisim enfeksiyonları</li> <li>Kemik iliği transplantasyonunun (KİT) enfeksiyöz komplikasyonları</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

### 2.1.2.1. Kanserli Hastalarda İmmün Sistem Patolojileri

Konağın enfeksiyonlara karşı savunmasında deri, mukozal, normal flora, makrofajlar, sitokinler, hücrel immünite, özgül antikolar ve opsoninler rol oynar (19).

Enfeksiyona karşı savunmada yer alan epidermal ve mukozal bariyer, kemoterapi ve radyoterapi etkisiyle bozulabilmektedir. Enfeksiyonun birincil anatomik giriş yerleri ise yoğun kemoterapiye bağlı mukozal hasar gelişen sindirim sistemi kısımlarıdır (15).

Mukozal epitelyal hücrelerin bazı özel fonksiyonları da enfeksiyondan korunmada rol oynamaktadır. Bunlar solunum sisteminde siliyer aktivite, öksürük refleksi ve normal ventilasyonun sağladığı türbülans, mide ve ince barsağın üst kısmında bakteriyel üremeyi engelleyen gastrik asidite, normal intestinal motilite ve üriner sistemde idrar akımı,

bayanların genital sisteminde de glikojenin laktik aside çevrilmesiyle oluşan asidik ortam gibi faktörlerdir (20).

Ter ve tükürükte bulunan lizozim, laktoferrin gibi sekretuar ürünler de non spesifik olarak bakteriyel üremeyi engeller. Sekretuar İmmünglobulin A (IgA) bakteriyel bağlanmayı, motiliteyi ve agregasyonu engellerken aynı zamanda mekanik olarak bakterilerin daha kolay uzaklaştırılmasını da sağlar (20-22).

Spesifik olmayan humoral immün yanıtın önemli bir komponenti ise kompleman yoludur. Kompleman sistemi opsonizasyon, litik aktivite ve nötrofil kemotaksisini sağlayarak bakteriyel enfeksiyonları önlemede rol alır (23,24).

Spesifik immün yanıtı ise immünoglobulinler ve sitokinler oluşturur. İmmünoglobulinlerin genel görevleri antijenlerin nötralizasyonu, aglutinasyonu, komplemana bağlanma ve kompleman aktivasyonudur (23).

Sitokinler; monositler, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve T lenfositleri tarafından salgılanan bir çeşit polipeptitdirler. Kanser hastalarında özellikle koloni stimulan faktörler ve interlökinler en önemli sitokinlerdir (20).

Koloni stimulan faktörler hematopoezi uyaran bir grup proteinlerdir ve her hücre grubunu uyaran ayrı bir koloni stimulan faktör vardır. Bunlar eritropoetin, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör, granülosit koloni stimulan faktör, makrofaj koloni stimulan faktör ve interlökin-3'tür (15,25). İnterlökinler de T ve B lenfositlerini aktive ederek immün yanıtı sağlarlar. İnterlökinlerin immün yanıtındaki rolleri oldukça komplekstir. İL-2, T lenfositleri için büyüme faktörü rolü oynarken IL-4, B lenfositleri için büyüme faktörü rolü oynar (20).

Hücrel immünitinin diğer bir komponentini oluşturan monosit fagositik sistem hücreleri ise özellikle fungal, viral, protozoal ve intrasellüler bakteriyel (*Listeria*, *Legionella*, *Mycobacterium*) patojenlerden korunmada etkilidir. Kemik iliği monoblastlarından köken alan bu hücreler, Kupffer hücreleri, Langerhans hücreleri, plevral, pulmoner, peritoneal, doku makrofajları ve rezidüel kemik iliği makrofajları şeklinde diferansiye olurlar. Bu hücreler hem fagositozda hem de antijen sunumunda etkilidirler. T lenfositleri antijen tanınmasından, B lenfositleri de antikör üretiminden sorumludurlar. Bunun yanında lenfositler immün sistemin yöneticisi konumundadırlar. Kanser hastalarında bu savunma hatlarında birden fazla bozukluk vardır (20).

### **2.1.2.1.1. Hücresel ve Humoral İmmünite Bozuklukları**

Kanserli hastalarda altta yatan hastalığa ya da antikanser tedaviye ikincil gelişen hücresel ve humoral immünite bozuklukları görülebilir. İmmün yanıtın efektör hücreleri; polimorfonükleer lökosit (PMNL), T ve B lenfositler, doğal öldürücü ('natural killer') lenfositler, monositler ve sabit doku makrofajlarıdır. Hodgkin hastalığı ya da non-hodgkin lenfomada (NHL) görülen hücresel immünite bozukluğunun, viral ve fungal enfeksiyon riskinin artması gibi bazı malign tümörlerde immün sistemdeki bozukluklar hastayı belirli enfeksiyöz etkenlere duyarlı kılmaktadır (12). Hücresel immünite bozukluğu olan hastalarda fungal, viral ve *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* türleri gibi hücre içinde çoğalma özelliği gösteren bakterilerle enfeksiyon riski artmaktadır. Polimorfonükleer lökositlerin nitel ve nicel bozuklukları bakteriyel ve özellikle *Candida* ve *Aspergillus* gibi fungal etkenlere duyarlılığı artırmaktadır. Cytomegalovirüs enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlar immün baskılanmayı daha da arttırarak bakteriyel ve fungal süper enfeksiyonlara zemin hazırlayabilmektedir. Splenektomi enfeksiyona yatkınlık sağlayan ayrı bir risk faktörüdür. Humoral immünite bozukluklarında özellikle *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* gibi kapsüllü bakterilerle oluşan enfeksiyonlara yatkınlık artar (16-18,20-22).

### **2.1.2.2. Tıkaçıcı Olaylar**

Safra yolları, gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS), solunum sistemi pasajlarının birincil ya da metastatik tümör kitleleri tarafından tıkanmaları bakteri ve mantarların kolonizasyonunu kolaylaştıran faktörlerdir. Sitostatik ilaçlar barsak epitelinin tümör infiltrasyonu ile zedelendiği durumlarda büyük tehlike oluşturmaktadırlar (12,26,27).

### **2.1.2.3. Geniş Spektrumlu Antibiyotiklerin Uzun Süre Kullanımı**

Oral antimikrobiyal ajanlarla enfeksiyon profilaksisi uygulanan hastalarda normal floranın bozulacağı, yine hastanede uzun süre yatma sonucu endojen floranın yerini nozokomial patojenlerle kolonizasyonun alacağı bilinmektedir (12,26,28). Nötropenik enfeksiyonlar sırasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı fungal ya da dirençli bakteriyel etkenlerle süperenfeksiyonlara yol açabilmektedir (28).

#### **2.1.2.4. Santral Sinir Sistemi Fonksiyon Bozukluğu**

Öğürme refleksinin lokal nöral infiltrasyona ikincil olarak ya da bilinç bozukluğu sonucu azalması ya da kaybı ile aspire edilen faringeal floradaki Gram (-) aeroplara gibi etkenler pulmoner odakta kolonize olarak aspirasyon pnömonisi riskini arttırırken antikanser tedaviye ikincil mukoza hasarında katkıda bulunmaktadır (12).

### **2.2. Nötropeni**

Nötropeni kanserli hastalarda enfeksiyona zemin hazırlayan en önemli faktördür. Hastalığa bağlı ya da sıklıkla kemoterapi ve radyoterapiye ikincil olarak gelişmektedir (29,30).

#### **2.2.1. Nötropenin Tanımı**

Nötropeni tanımı için Immunocompromised Host Society (IHS) kriterleri kullanılmaktadır (31). Antikanser tedavi ya da altta yatan malign hastalığa bağlı olarak mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $1000/\text{mm}^3$  altında olması nötropeni olarak tanımlanmaktadır (periferik yaymadaki % PMNL + %bant). Mutlak nötrofil sayısının  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olması hafif,  $100-499/\text{mm}^3$  arasında olması orta ve  $<100/\text{mm}^3$  olması ağır nötropeni olarak kabul edilir. Nötrofil sayısının  $1000/\text{mm}^3$  nin altında olması enfeksiyon riskini arttırmaktadır (12,31). Potansiyel nötropeni; antikanser tedavi uygulanmakta olan hastalarda kemoterapi uygulandıktan sonra MNS'nin enfeksiyon riskini arttıran düzeylere inmesine kadar geçen süre potansiyel nötropeni şeklinde tanımlanır. Mutlak nötrofil sayısı  $500-1000/\text{mm}^3$  bulunan ancak önceden uygulanan antikanser tedavi nedeniyle 24-48 saat içerisinde  $\text{MNS} < 500/\text{mm}^3$  olması beklenen enfeksiyon riski yüksek olan hastaları kapsamaktadır. Potansiyel nötropeni süresi uygulanan tedaviye göre değişmektedir. Ateş nedeniyle başvuran kanserli bir hasta başvuru anında potansiyel nötropeni döneminde bulunuyorsa nötropenik olmamasına karşın, nötropenik ateş ilkelerine göre izlenmektedir (2,11,13). Beklenen nötropeni süresi; uygulanan antikanser tedaviye bağlı değişmek üzere son kemoterapi siklusunun ilk gününden itibaren MNS'nin en düşük düzeylerde saptanması beklenen gündür (2,12,31-33). Bu süre indüksiyon kemoterapileri gibi yoğun tedavi alan hastalarda bir sonraki kürün sonuna kadar devam etmektedir. Nötropenin süresi enfeksiyon gelişme riski ve prognozu etkileyen en önemli

parametreler olarak bildirilmektedir (12). Mutlak nötrofil sayısının hızla  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi ve 10 günden uzun sürmesi enfeksiyon gelişmesinde en büyük risk faktörünü oluşturmaktadır (12,27). Mutlak nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde enfeksiyon oranı belirgin biçimde artmakta, bu sayı  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına indiğinde ise ciddi enfeksiyon sıklığı çok yükselmektedir. Mutlak nötrofil sayısı  $<100/\text{mm}^3$  olan hastaların %20'sinde bakteriyemi söz konusudur (34). Bir haftadan kısa süredir nötropenisi olan hastaların %30'unda enfeksiyon görülürken, bir haftadan uzun süre nötropenisi olanlarda %100'e yakın oranda enfeksiyon görülmektedir. Febril nötropenik hastaların %60'ında klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanmaktadır. Nötropenisi olmayan kanser hastalarında ise enfeksiyon oranı %20'dir (15). Lösemilerde nötropenik ateş gelişme riski, yaygın kemik iliği tutulumu olması ve yoğun kemoterapi (KT) protokollerinin uygulanması nedeniyle, solid tümör grubuna göre daha yüksek ve prognoz daha kötüdür. Lösemili nötropenik ateşli hastalarda prognoz aynı zamanda altta yatan hastalığın remisyon durumuyla ilişki göstermektedir (35). Remisyondaki hastalarda enfeksiyon açısından prognoz, relaps ve dirençli hastalık grubuna göre daha iyidir (12,35).

### 2.2.2. Nötropenik Hastada Ateş Tanımı

Kanserli hastalarda ateş enfeksiyon dışında birincil hastalık, tümör nekrozu ve kanaması, kemoterapi, radyoterapi (RT) ve kan ürünlerinin yan etkisi veya santral sinir sistemi metastazı olan hastalarda santral sinir sisteminden salınan pirojenlere bağlı olabilirse de aksi ispat edilene kadar enfeksiyon yönünde bir bulgu olarak kabul edilmelidir. Tablo 2'de kanserli nötropenik hastalarda ateş nedenleri görülmektedir. Nötropenik ateşli hastaların %80'inde enfeksiyon mevcut olduğu halde %48-60'ında enfeksiyon odağı tanımlanamaz (33,36,37). Kanserli hastada ateş dört saat aralarla ölçülmek koşuluyla, 12 saatlik periyotta oral vücut ısısının iki veya daha fazla ölçümde  $38-38.5^{\circ}\text{C}$  ya da bir kez  $38.5^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde saptanmasıdır (2,13). Son yıllarda Infectious Disease Society of America'nın (IDSA) kriterlerine göre oral vücut ısısının bir kez  $38.3^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ölçülmesi veya bir saat süreyle  $38^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde seyretmesi de ateş olarak kabul edilmektedir (2). Bununla birlikte The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer'in (EORTC-IATCG) özellikle çocukluk yaş grubu için kabul gören ateş tanımı; aksiler ölçümle bir kez

38.5°C'nin üzerinde veya 12 saatlik periyotta iki veya daha fazla ölçümde 38°C'nin üzerinde saptanmasıdır (36).

Türk Pediatrik Febril Nötropeni klavuzunda, MNS<500/mm<sup>3</sup> olan veya MNS 500-1000/mm<sup>3</sup> arasında olup 24-48 saat içinde MNS'nin 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi beklenen hastalarda, ateşin aksiller yoldan bir kez >38°C veya en az bir saat süreyle >37.5°C olması olarak tanımlanmıştır (38). Nötropenik olan ancak ateşi olmadığı halde, şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal apse, sepsis, şok ya da kateteri olup tünel enfeksiyonu olan hastalar da ateşli nötropeni tanımına girerler (38).

Tablo 2. Kanserli nötropenik hastada ateş nedenleri (26,37)

- 
1. Enfeksiyon
    - Bakteriyel enfeksiyon
      - Bakteriyemi
      - Bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan
      - Klinik dökümantasyon yapılan
    - Bakteriyel olmayan enfeksiyonlar
      - Fungal
      - Viral
  2. Enfeksiyon dışı nedenler
    - Tümöre ikincil nedenler
    - Diğer nedenler
      - Kemoterapi yan etkisi
      - Kan ürünleri transfüzyonu
      - İlaç reaksiyonu
      - Santral sinir sistemi metastazı
      - Radyoterapi yan etkileri
- 

### 2.2.3. Nötropenik Hastada Enfeksiyon

*Mikrobiyolojik dökümantasyon*; enfeksiyon odağının klinik olarak gösterilip mikrobiyolojik olarak kanıtlanması durumudur. *Bakteriyemi*; enfeksiyon odağı olsun ya da olmasın etkenin kan kültürlerinde üretilmesidir. *Klinik dökümantasyon*, mikrobiyolojik olarak etken gösterilmeksizin lokalize enfeksiyon bulgularının saptanmasıdır. *Olası enfeksiyon*; klinik ve mikrobiyolojik dökümantasyon yapılamayan ateşli nötropeni durumudur (35,39-41).

Kanserli nötropenik hastalarda ateş ataklarının yaklaşık %60-80'inde altta yatan neden bakteriyel bir enfeksiyondur. Ancak nötropenik enfeksiyonlarda hastanın bozulmuş inflamatuvar yanıtı nedeniyle ağrı, eritem, şişlik gibi enfeksiyonun belirti ve bulguları



olmadan ateş enfeksiyonunun tek belirtisi olabilmektedir (12,35). Ateşli nütropenik hastaların %20-30'unda bakteriyemi, %20'sinde bakteriyemi dışı mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %20'sinde klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ve geri kalan %30-40'ında nedeni bilinmeyen ateş saptanır (26,37). Nedeni bilinmeyen ateşli hastaların büyük bir kısmı ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavisine yanıt verdiğinden her nütropenik hastada ateş, tersi ispatlanıncaya kadar enfeksiyona bağlı kabul edilerek ampirik antibiyotik tedavisine başlanır (42).

## **2.2.4. Nütropenik Hastada Enfeksiyon Nedenleri**

### **2.2.4.1. Bakteriyel Etkenler**

Nütropenik hastalardaki enfeksiyonlardan sorumlu etkenler yıllara göre değişiklik göstermiştir. 1970'li yılların sonlarına kadar bakteriyemilerin 2/3'ünden fazlasında sorumlu patojenler olarak *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* gibi Gram (-) etkenler izole edilirken, 1980'li yıllardan itibaren Koagülaz (-) Stafilokoklar, *S.aureus* ve *S. viridans* gibi Gram (+) etkenlerin görülme sıklığında belirgin artış saptanmıştır (11-13,43). EORTC-IATCG'nin 1990 yılı kayıtlarında Gram (+) etkenlere bağlı bakteriyemi oranları %60 olarak bildirilmektedir (30). Ülkemizde de 1995-1996 yıllarında Hacettepe, Ankara, Marmara ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakültelerinde erişkin yaş grubundaki nütropenik hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada bakteriyemi etkenlerinin %69'unda Gram (+) etkenler saptanmıştır (44). Günümüzde ateşli nütropenik hastalarda saptanan bakteriyemilerin yaklaşık 2/3'ünde Gram (+) bakteriler etken olarak izole edilmektedir (42). Bu değişikliğin sebepleri arasında kalıcı intravenöz kataterlerin artan oranda kullanımı, başlangıçtaki ampirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin Gram (+)'lere karşı zayıf etki göstermeleri, yoğun kemoterapotik protokollerinin kullanılması sonucu ortaya çıkan ağır mukozitler, özellikle erişkinlerde profilaktik kinolonların yaygın kullanımı sonucu gastrointestinal floranın değişmesi sayılabilir. Gram (+) bakteriler arasında *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium jeikum*. yer almaktadır. Özellikle viridans grubu streptokoklar sitozin arabinozid kullanılan hastalarda septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon ve yetişkin solunum sıkıntısı sendromuna yol açarak %20-30 oranında mortaliteye neden olmaktadır (45).

Gram (+) mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlarda koagülaz (-) stafilokoklarla enfeksiyon oranı yükselirken S.aureus ile enfeksiyon oranı azalmıştır. Koagülaz (-) stafilokokların %70'i S. epidermitis , %30'u S. hemolyticus'tur (15,46). Geçmiş yıllarda nadir görülen Corynebacterium jeikum, Bacillus spp. ve Enterococcus spp. gibi bazı Gram (+) etkenlerin sıklığı artmıştır. Ateşli nötropenik hastalarda Gram (+) etkenlerle oluşan enfeksiyonların sıklığının artışı, vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid antibiyotiklerin kullanımını arttırmıştır (42).

Nötropenik hastalardaki enfeksiyonların 1/3-1/2'sinden Gram (-) bakteriler sorumludur. Bu grupta en önemli enfeksiyon etkenleri E. coli, K. pneumonia ve P. aeruginosa'dır (46). Son yıllarda Acinetobacter spp., Alcaligenes spp., Citrobacter spp, Enterobacter spp. gibi fırsatçı Gram (-) basillerle olan enfeksiyonlarda da artış görülmektedir (47). Bu mikroorganizmaların çoğu aminoglikozidlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere, antipseudomonal penisilinlere ve nadiren karbepenem ve kinolonlara dirençlidirler. K.pneumonia'da geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz sentezi nedeniyle geniş spektrumlu penisilinlere ve tüm üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gelişimi sözkonusudur (48).

Ateşli nötropenik hastalarda anaerob etkenler sıklıkla klinikte perianal sellülit ve nekrotizan gingivit gibi miks enfeksiyonlara yol açmaktadırlar. En önemli etkenler Bacteroides fragilis ve diğer bacteroides cinsi bakterilerdir. Bakteriyemilerde %1 oranında izole edilmektedirler (12,26). Bu bakterilerin de çoğunluğu  $\beta$ -laktamaz ürettiğinden tedavi açısından dikkatli olunmalıdır. Mikobakteriyel enfeksiyonlar nadir görülmekle beraber sıklıkla uzun süreli intravenöz kateterlerin giriş yerinde ve cilt altındaki tünel boyunca enfeksiyona yol açar (42). Nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyon etkenleri Tablo 3'te belirtilmiştir (38).

#### **2.2.4.2. Fungal Etkenler**

Kanserli hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı, santral venöz kateter varlığı, parenteral beslenme, hastanede uzun süreli yatışlar, altta yatan hastalığın kontrol altında olmaması, derin ve uzamış nötropeni fungal enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır (11,29,49,50). Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon İzleme sistemi verilerine göre 1980-1990 yılları arasında nozokomiyal fungal enfeksiyon görülme oranının %2'den %4.3'e yükseldiği bildirilmiştir

(49). Özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda fungal enfeksiyon sıklığı % 30 olarak bildirilmektedir (26). Kanserli hastalarda yapılan otopsi serilerinde lenfoproliferatif hastalık grubunda %12-15 oranında önceden tanı almamış derin mikotik enfeksiyon rapor edilmiştir (26).

Kanserli çocuklarda en sık görülen nozokomial mikotik enfeksiyon kandidiyazistir. Gustav Roussy Enstitüsü'nde 1983-1987 yılları arasında kandidiyazis sıklığının üç kat arttığı ve bu artışın özellikle akut lenfoblastik lösemi'li (ALL) hastalarda vancomisin ve imipenem kullanımı sonucu gastrointestinal sistemde kandidaların aşırı çoğalmasıyla ilgili olduğunu bildirmiştir (51). Geçmişte kandida enfeksiyonlarının %80'inde etken *C. albicans* iken bu oran günümüzde %45-60 olarak değişmiştir. Çocuklarda ikinci sıklıkta saptanan kandida türü *C. parapsilosistis* (49,50). *Aspergillus spp*, *Zygomycetes*, *Fusarium spp*, *Trichosporon spp* gibi mikotik etkenler sistemik antifungal tedaviye dirençli olmaları nedeniyle önemli patojenlerdir. *Aspergillus* türleri içerisinde *A. fumigatus* ve *A. flavus* en sık görülen etkenler olup sıklıkla solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açarlar (51).

Tablo 3. Nötropenik hastada enfeksiyonun bakteriyel nedenleri

<p><b><u>Gram (+)ler</u></b>            Stafilococcus aureus            Koagülaz negatif (Stafilococcus epidermitis ve diğerleri )            Streptokoklar (alfa hemolitik ve grup D)            Enterokoklar</p> <p><b><u>Gram (-)ler</u></b>            Escherichia coli            Klebsiella spp.            Pseudomonas aeruginosa            Enterobacter spp.</p>	<p><b><u>Seyrek rastlananlar</u></b>            Corynebacterium spp.            Bacillus spp            Clostridium spp            Streptokokkus bovis            Aeromonas, Pleisimonas,            Salmonella            Campylobacter            Capnocytophaga            Haemophilus influenza            Pseudomonas spp. (P. aeruginosa dışı)            Listeria monocytogenes            Acinetobacter spp.            Stenotrophomonas maltophilia            Mycobacterium spp.</p>
---	--

Daha önceleri protozoon olarak kabul edilen *Pneumocystis carini*, genetik özelliklerine dayanılarak günümüzde mantar olarak kabul edilmektedir. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir (15,52).

### 2.2.4.3. *Viral Etkenler*

Viral etkenler nütropenik hastalarda görülen enfeksiyonların dörtte birini oluştururlar. Genellikle çok ciddi enfeksiyona yol açmamakla birlikte febril nütropenik hastalarda antibiyotik tedavisi kullanımını arttırmakta ve hastaneye yatış nedeni olmaktadır. Birincil Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu nadir olup genellikle reaktivasyon şeklinde görülmektedir. Klinikte oral kavite enfeksiyonu ve özefajit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Herpes simpleks enfeksiyonları mukozada hasar yaparak, ikincil bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Hücrel immunité bozukluğu olan kanserli çocuklarda Varisella virus zoster enfeksiyonları suçiçeği veya zona şeklinde görülmektedir. Asiklovirin tedavide kullanılmaya başlamasından önceki yıllarda suçiçeğine bağlı mortalite %7-20 arasında iken, günümüzde asiklovir tedavisiyle sifira yaklaşmıştır (52). Sitomegalovirüs kemik iliği transplantasyonundan sonra hastaların %17'sinde interstisyel pnömoniye yol açarak %85 oranında mortaliteye neden olmaktadır (15,52).

### 2.2.5. **Nütropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları**

Kanserli hastalarda birincil enfeksiyon yerleri KT'ye bağlı mukozal hasarın ve fırsatçı etkenlerin invazyonuna olanak tanıyan sindirim kanalıdır. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda sık görülen enfeksiyon odakları Tablo 4'te özetlenmektedir (11,12). En sık görülen enfeksiyon odakları ağız boşluğu ve gastrointestinal sistemdir. Ancak sıklık sıralamaları merkezden merkeze birincil hastalığa ve uygulanan tedavilere göre değişiklikler gösterebilir (36).

**Bakteriyemi;** bakterinin geçici olarak kanda bulunması, **septisemi;** bakterinin kanda aktif çoğalması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sistemik belirtileri tanımlamaktadır. Nütropenik ateşli hastaların %20-30 kadarında bakteriyemi sözkonusudur. Bakteriyemiler genellikle akciğer enfeksiyonu (%25), perioral sellülit (%10), gastrointestinal sistem (%5) ve giderek artan sıklıkta da damar içi kateterden kaynaklanmaktadır. Üretral kateter varlığı dışında, ürogenital sistem nadiren bakteriyemi kaynağı olmaktadır (15,53). Enfeksiyon odağı gösterilemeyen bakteriyemilerde, enfeksiyon etkenlerinin gastrointestinal sistemde anti kanser kemoterapi sonucu gelişen mukozal ülserasyonlar yoluyla bakteriyemiye yol açtıkları öne sürülmektedir (12,26).

Bakteriyemilere neden olan mikroorganizmalar yıllar içinde değişiklik göstermektedir. Geçmişte Gram (-) aerob bakteriler saptanırken, günümüzde Gram (+)

mikroorganizmalar daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bunlar *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium* ve *Bacillus spp.*'tir. Artan koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarının muhtemel nedeni kalıcı katater kullanımının artmasıdır (53).

Tablo 4. Nötropenik hastalarda görülen enfeksiyon odakları (11,36)

1.	Bakteriyemi, fungemi, viremi
2.	Kateter ilişkili enfeksiyonlar
3.	Kulak, burun ve sinüs enfeksiyonları
4.	Alt solunum yolu enfeksiyonları
5.	Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
	Oral kavite enfeksiyonları
	Özefajit
	Hepatit
	Karın boşluğu enfeksiyonları
	Perianal enfeksiyonlar
6.	Santral sinir sistemi enfeksiyonları
	Şant enfeksiyonları
	Meningoensefalit ve menenjit
	Ensefalit
	Beyin absesi
7.	Genitoüriner sistem enfeksiyonları
8.	Kardiyovasküler sistem enfeksiyonları
9.	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle, günümüzde antibiyotiklere daha dirençli Gram (-) mikroorganizmalar görülmektedir. Bunlar non aeruginosa *Pseudomonas spp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* gibi ajanlardır (15,54). Üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı nedeniyle geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazları yüksek miktarda üreten mikroorganizmalar ortaya çıkmaktadır (15,48). Bu tip  $\beta$ -laktamaz içeren mikroorganizmalar seftazidimi ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize etmektedirler. Bu nedenle hastalar ani gelişen bir septik şok tablosuyla kaybedilmektedirler (15). Bu enfeksiyonlarda genellikle *Enterobacter spp.*,

Citrobacter freundii, Serratia marcescens ve Morganella morgani en sık saptanan mikroorganizmalardır. P. aeruginosa nadiren bu tarz bir sepsise neden olur (15).

Bakteriyemilerde ampirik antibiyotik tedavisi genellikle Gram (-) mikroorganizmalara, özellikle de yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle P. aeruginosa'ya yönelik olmaktadır. Gram (-) bakterilere ek olarak Gram (+) mikroorganizmalar özellikle koagülaz (-) stafilokoklarla sekonder enfeksiyonlar görülmekte ancak Gram (+)'lerin yol açtığı sekonder enfeksiyonlar daha kolay kontrol altına alınmaktadır. Bu enfeksiyonlarda yaklaşık %10 oranında vankomisin kullanımı gerekmektedir. Vankomisine dirençli enterokokların ortaya çıkması da bakteriyemilerde ampirik vankomisin kullanımını sınırlamaktadır (15,55).

Pnömonokların neden olduğu bakteriyemilerin %80'i nötropenik çocuklarda görülmekle birlikte, S. pneumonia ve H. influenza bakteriyemileri kanserli çocuklarda diğer çocuklardan daha sık değildir. Ancak splenektomili çocuklarda bu patojenlerle sepsis riski artmaktadır (15,56).

Eritem, şişlik, hassasiyet gibi enflamasyon belirtileri nötropenik hastalarda nadiren görülmektedir. Çoğu kez ateş tek belirti olmaktadır. Bu nedenle bakteriyemi odağını tespit etmek açısından ayrıntılı ve dikkatli fizik muayene şarttır. Kateter çıkış yerinde minimal eritem ve seröz akıntı tünel enfeksiyonunu gösterebilir. Minimal perirektal eritem ise antianaerobik ve belki de antienterokokkal tedaviyi gerektirebilir. Spesifik muayene bulgularının olmayışı ciddi bakteriyemiye ekarte ettirmez. Çünkü bakteriyemik hastaların yarısından fazlasında fizik muayene bulgusu yoktur (42).

***Kateter İlişkili Enfeksiyonlar:*** Santral venöz kateter kullanımı özellikle çocuk hastalarda kemoterapi, kan ve kan ürünleri, parenteral beslenme preparatlarının uygulama kolaylıklarının yanı sıra kan örneklerinin alınmasında da kolaylık sağlamış, fizik ve psikolojik travmayı azaltmıştır. Santral venöz yol oluşturmada eksternal lümen içine yerleştirilen kateterlerin yanı sıra tünel olmaksızın periferik vene yerleştirilen kateterler ve tümüyle giriş kısmı cilt altında bulunan portlar kullanılabilirse de tünelsiz kateterler kanserli hastalarda uygulama zorluğu ve komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemektedir (57).

Santral venöz kateterlerin dezavantajları; kanserli nötropenik hastalarda kateterle ilişkili enfeksiyonlarda morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olmasıdır (58). Katetere bağlı enfeksiyon oranları %2.7-60 oranında bildirilmektedir (58). Kateter enfeksiyonlarının sıklığı kateter takılmasından sonraki ilk bir haftada yüksektir. Kateter ilişkili

enfeksiyonlarda; nütropeni süresi ve derecesi, uygulanan profilaksinin tipi, kateter bakımı sırasında hijyenik koşullara uyulmaması, hastanın yaşı ve hastalık durumu, kateter tipi, kateter uzunluğu, tünel uzunluğu ve kateterden lipit içeren parenteral beslenme ürünlerinin uygulanması enfeksiyon sıklığını etkileyen risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Kateterin tam veya kısmi tıkanması durumlarında, çok lümenli kateterlerde, femoral ven yerleşimli kateterlerde, kateter lümeninden Etoposid, heparin ile eş zamanlı Amikasin, kalsiyum-fosfor tuzları uygulanması durumlarında da kateter enfeksiyonu riskinin arttığı bildirilmektedir (2,11,12,57,58).

Pediyatrik yaş grubundaki kanserli hastalarda yapılan çalışmada vankomisin, heparin ve siprofloksasin içeren yıkama solüsyonlarının kateter enfeksiyon riskini ve tıkanma oranını azalttığı gösterilmiştir (57).

A. Kateter ilişkili bakteriyemi; kateterden elde edilen kan kültüründe mikrobiyolojik olarak dökümente edilen enfeksiyona karşılık periferik kan kültüründe üreme saptanmamasıdır. Kantitatif değerlendirme yapılan merkezlerde katetere bağlı bakteriyemi tanısı için etkenin kateterden elde edilen kan örneğindeki koloni sayısının periferik kandaki koloniden 10 kat fazla olması tanımı kullanılmaktadır (12,57,58).

Kateter ilişkili olası enfeksiyon tanımı kapsamında ise;

- a. Kateterden alınan kan kültüründe üreme saptanmasına rağmen eş zamanlı periferik kan kültürünün alınmadığı durumlar,
- b. Gerek kateterden ve gerekse periferik kandan alınan kan kültüründe aynı etken üretilmesine rağmen kantitatif değerlendirmenin yapılamadığı durumlar,

B. Kateter çıkış yeri enfeksiyonu; kateterin yerleştirildiği bölgedeki eritem, duyarlılık ve/veya pürülan akıntının klinik olarak saptanması ve bulguların antimikrobiyal tedavi ile gerilemesi durumu olası kateter çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlanmakta, bu bölgeden alınan kültürde mikrobiyolojik dökümantasyonla etkenin gösterilmesi kateter çıkış yeri enfeksiyonu şeklinde adlandırılmaktadır (58).

C. Kateter tünel enfeksiyonu; kateter tüneli boyunca eritem ve/veya hassasiyetin varlığıdır.

Kateter ilişkili enfeksiyonda etken %50 oranında Gram (+) mikroorganizmalar ve özellikle de koagülaz negatif staphylococcus'dur. Gram (-) mikroorganizmalar ise kateter ilişkili enfeksiyonların %28'inden sorumlu bulunmaktadır. Tüm katetere bağlı enfeksiyonların %5'inde anaerob, %5-7'sinden fungal etkenler sorumludur (12,57,58).

Kateter çıkarma endikasyonları; antibiyotik başlandıktan 24 saat sonra hala kan kültür pozitifliği devam ediyorsa, tünel enfeksiyonu varsa, septik emboli sözkonusuysa, kateter tıkalıysa veya kateter çıkarılmadan tedavide pek sonuç elde edilemeyen bacillus spp, C. jeikium, vankomisine dirençli enterokok (VRE), Candida spp, Aspergillus fumigatus ve mycobacterium spp. enfeksiyonları sözkonusuysa kateter çıkarılmalı, özellikle atipik mikobakteriyel enfeksiyonlarda enfekte cilt debride edilmeli ve uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (34,53).

### **2.2.5.1. Kulak, Burun ve Sinüs Enfeksiyonları**

Nötropenik ateşli hastalarda kulak, burun ve sinüslerin ayrıntılı muayenesi ve ateşin devam etmesi durumunda bu muayenenin tekrarı kritik önem taşımaktadır (12). Rabdomiyosarkom gibi primer tümöre ya da radyoterapiye bağlı dış ve orta kulak ya da östaki kanalında oluşan anatomik değişiklikler sık yineleyen enfeksiyonlara neden olmaktadır. Orta kulak enfeksiyonlarında klinik bulgular, nötropeni derecesine göre hafif timpanik eritemden, ağrı, akıntı, ateş, huzursuzluk gibi ciddi belirtilere dek değişebilmektedir. S.pneumoniae, H.influenzae gibi etkenler dışında orofarenks ve nazofarenkste kolonize olmuş Gram (+) ya da Gr (-) etkenler de saptanabilmektedir. (11,12).

Lösemili hastalar ve uzamış nötropeni durumlarında özellikle Aspergillus, C. albicans, mucormycosis gibi fungal sinüs enfeksiyonlarına yatkınlık görülmektedir (12).

### **2.2.5.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları**

İmmün baskılı hastalarda üst solunum yollarındaki kolonizasyon paterninin değişmesi, silier fonksiyonların azalması, mukozal ve salgısal immünoglobulinlerin azalması gibi hümmoral immün sistemdeki değişiklikler, fagositik hücre fonksiyonlarındaki bozukluklar lokal enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmakta ve mikroorganizmaların hematojen yayılımını kolaylaştırmaktadır. Erişkin nötropenik hastaların %30'undan fazlasında dinleme bulguları ya da konsolidasyon belirtileri saptanamadığı ve bakteriyel pnömonilerin %50'sinin bakteriyemi ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir (37). Nötropenik hastalarda saptanan pulmoner infiltrasyonlar enfeksiyona ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir (12,35).



Nötropenik hastalarda lokalize pulmoner infiltrasyona yol açan etkenler; Gram (+) ve Gram (-) bakteriler, virüsler, fungal ajanlar, parazitik etkenler, mikoplazma ve mikobakterilerdir (27). Nötropenin erken dönemi olan ilk 7 gün boyunca saptanan pulmoner infiltrasyonda genellikle Gram (+) kok ve Gram (-) basil enfeksiyonuna bağlıdır (53). Bu bakteriler genellikle endojen flora kaynaklı ancak uzun süredir hastanede yatanlarda nozokomiyal flora (özellikle Gram (-) ajanlar) normal endojen floranın yerini almaktadırlar. En sık saptanan ajanlar *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* ve diğer enterobakterilerdir (53). Bu nedenle nötropenin erken döneminde, lokalize veya yaygın pulmoner infiltrasyonu olan çocuklarda ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hasta stabilize olduktan sonra 10-14 gün kadar antibiyotik tedavisine devam etmek gerekir.

Fokal veya yaygın pulmoner infiltrasyonu olan ve ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen nötropenik hastalarda ve nötropenin geç döneminde (>7gün) yeni bir fokal veya yaygın infiltrasyonla başvuran hastalarda, diğer potansiyel ajanlardan *Legionella*, *Nocardia*, *Mycobacteria* ve özellikle de funguslar (*Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Histoplazma*) açısından ileri tetkik yapılmalıdır (53,59).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi fungal kaynaklı infiltrasyonların erken tanınmasında faydalı olabilir (60). Özellikle mikrobiyolojik tanı açısından fiberoptik bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj ile örnek alınması denenebilir. Düşük morbiditesi nedeniyle bronkoalveolar lavaj tanıda tercih edilmektedir. Fungal enfeksiyonların ciddi seyretmesi nedeni ile tanısal tetkiklerde agresif davranılmalı, noninvaziv yöntemlerle tanı konamazsa açık akciğer biyopsisi alınmalıdır (53). Ancak hastanın kliniği invaziv tanısal girişimlere uygun değilse, ampirik olarak yüksek doz konvansiyonel amfoterisin-B veya amfoterisin-B'nin lipit formülasyonları tedaviye eklenmelidir (61).

Yaygın pulmoner infiltrasyonla seyreden pnömoniler *P. Carini*, Cytomegalovirüs (CMV), Gram (+) ve Gram (-) bakteriler ve fungal etkenler tarafından oluşturulur (53). Nötropenik hastada yaygın ya da interstisyel infiltrasyon, özellikle *L. Pneumonia*, *P. carinii*, CMV gibi ajanlar düşünülmelidir (53). Hematolojik malignitesi olan ve özellikle yoğun kemoterapi uygulanan çocuklar, *P. carinii* pnömonisi (PCP) açısından risk altındadırlar. Hafif dispne, ateş, non produktif öksürük ve minimal akciğer infiltrasyonunu izleyen birkaç gün içinde ağır dispne, hipoksemi ve diffüz pulmoner infiltrasyon tablosu gelişir. *P. carinii* pnömonisi akut ve fulminan seyreder. Bronkoalveolar lavaj (BAL) PCP vakalarının

%80'inde tanı koydurucudur (62). Profilaktik trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMZ) kullanımı ile sıklığı oldukça azalmıştır (53,63).

Kanserli çocuklarda CMV pnömonisi genellikle kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrasında görülmektedir. Ağır dispne, hipoksemi ve akciğer filminde yaygın infiltrasyona rağmen sadece inspiyum sonunda seyrek raller duyulabilir. Tedavisinde gansiklovir ve anti-CMV immünglobulinler kullanılmaktadır (15).

### **2.2.5.3. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları**

Lokal tümör invazyonu, cerrahi girişim, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenlerle gastrointestinal sistem mukoza bütünlüğünün bozulması; safra yolları, gastrointestinal sistem pasajının primer ya da metastatik kitleler tarafından tıkanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması, bakteri ve fungusların kolonizasyonuna zemin hazırlayarak enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Özellikle sitozin arabinozid ve metotreksat gibi sitostatik ilaçlar ya da tümör infiltrasyonu ile barsak epitelinin zedelendiği hastalar yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (27).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda sık görülen yüzeysel kandida enfeksiyonları sistemik yayılım için kaynak oluştururken aynı zamanda ağrı ve yutma güçlüğü nedeniyle beslenme bozukluklarına yol açmaktadırlar (12,35,64). Oral kavite enfeksiyonlarında ağız mukozasında deriden hafif kabarık, beyaz renkli, sınırları belirgin, birleşmeye eğilimli, boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye varan plaklar görülür (35).

Herpetik stomatit immün sistemi baskılanmış hastalarda en sık görülen viral mukozal enfeksiyondur. Klinikte eritemli zeminde gruplar oluşturan şeffaf veziküler lezyonlar, ağrı ve yutma güçlüğü saptanmaktadır. Herpetik stomatit zemininde bakteriyel süperenfeksiyonlar gelişebilmektedir. Lezyonlar atipik olduğunda kemoterapi toksisitesi ile karışabilmekte ve ayırıcı tanıda tanısal testlerin desteği gerekmektedir (12).

Nötropenik hastalarda candida, HSV, Gram (+) bakteriler, CMV ile enfeksiyöz özefajit görülebilmektedir (53). Enfeksiyöz kaynaklı olmayan özefajit, kemoterapiye veya radyoterapiye bağlı olarak gelişebilir. Özefagoskopi etkeni belirlemede yeterli olmadığından, endoskopik biyopsi, kültür ve histolojik inceleme gereklidir. Ancak bu işlemler trombositopenik hastalarda risklidir. Bir diğer yaklaşım, Candida ve HSV enfeksiyonuna yönelik ampirik tedavi başlamaktır. Kandidiyazis tedavisinde flukonazol, düşük doz amfoterisin-B ve HSV'e yönelik de asiklovir kullanılabilir (62,65,66).

Kanserli hastalarda hepatik enfeksiyonlar ve bağışıklama önemli sorunlardan biridir. Hepatik kandidiyazis, immün sistemi baskılanmış hastaların yedi günden uzun süren nötropeni ataklarının düzelme dönemlerinde ortaya çıkan enfeksiyon tablosudur. Klinikte nötropeniden çıkan hastada inatçı ateş, bulantı, sağ üst kadranda duyarlılık ile kendini gösterir (12,26,67).

Nötropenik hastalarda apandisit ya da enfeksiyöz gastroenteritler farklı tablolar şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Lenfomaya bağlı barsak tıkanması, rabdomiyosarkoma bağlı safra kanalı tıkanıklığı ya da malign hastalığın barsak duvarını infiltrate etmesiyle, kronik karın ağrısı ve ishaller görülebilmektedir. İntraabdominal yakınmaları olan hastaların ayrıntılı abdominal, pulmoner ve rektal muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeler, direkt batın grafileri, ultrasonografi, abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) gibi gerekli görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilmesi önerilmektedir (12,68).

Çekum ve çıkan kolonun sellülit olarak tanımlanan tiftitis, sıklıkla uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanan nötropenik hastalarda görülmektedir. Etiyolojisinde özellikle Clostridia türleri gibi anaeroblar ve P. aeruginosa gibi Gram (-) etkenler rol oynamaktadır (12,35). Klinik bulgular sağ alt kadranda ağrı, ateş ve ishal şeklinde ortaya çıkmakta ve mortalite %30-50 arasında değişmektedir (12,53).

Nötropenik hastalarda daha az sıklıkta colostridialara bağlı peritonit ve bakteriyemi görülebilir. C. perfringes ve C. septicum en sık izole edilen etkenlerdir. Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanan nötropenik hastalar risk grubunu oluşturmaktadır. Ateş, taşikardi, karın duvarında ekimoz ve krepitasyonla bulgu veren fulminan bir seyir görülmektedir (12).

Antibiyotik kullanımı ile ilişkili kolit daha çok klindamisin, ampisilin ve geniş spektrumlu beta-laktamların barsak florasını olumsuz etkilemesi sonucu Clostridium difficile kolonizasyonu ve toksin üretimine bağlı olarak gelişmektedir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar C. difficile'nin yol açtığı kolit riskini arttırmaktadır (69). Akut başlayan karın ağrısı, ateş ve ishal görülür. Ancak benzer bulguların kemoterapi ya da radyoterapi uygulanan hastalarda da görülebileceği unutulmamalıdır (70).

Perianal sellülit kemoterapinin erken dönemlerinde nadir görülmekle birlikte, uzamış ve derin nötropenisi olan çocuklarda sorun olabilir. Uzun süre nötropenik kalan (>7 gün) ve ağır nötropenide (<100/mm<sup>3</sup>) olan hastalarda, perianal sellülit riski yüksektir (61).

Nötropenik dönemde inflamasyon bulguları geç ortaya çıkacağı için perianal ağrı ve hassasiyet, genellikle enfeksiyonun ilk ve tek bulguları olabilir. Antibiyotik tedavisine erken başlanmalı ve uygulanan antibiyotik tedavisi aerobik Gram (-) basilleri, anaeroblari ve grup D streptokokları kapsamalıdır. Oturma banyosu ve lokal antiseptiklerle bakım da önerilmektedir (15).

#### **2.2.5.4. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları**

Febril nötropenik çocuklarda santral sinir sistemi enfeksiyonları oldukça nadir görülür. Ancak rezervuar varlığında safilokoklar, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* ve nadiren enterokoklar, Gram (-) basiller ve *Candida spp.* santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilirler. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi ateş, baş ağrısı, artmış kafa içi basıncı bulguları görülebilir (53).

#### **2.2.5.5. Genitoüriner Sistem Enfeksiyonları**

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda genitoüriner sistem enfeksiyonları sık değildir. Ancak tümörün neden olduğu tıkanıklık, mesaneye sonda uygulanması, kord basısı veya vinkristin gibi ilaçlara bağlı nörolojik bozukluk, lokal cerrahi işlemler veya radyoterapi gibi durumlar genitoüriner enfeksiyon riskini artırır. Hastalarda ateş, idrar yapma sırasında ağrı ve sık idrar yapma görülebilir (12,26).

Gram (-) aerobik basiller ve enterokoklar sık görülen etkenlerdir. Nötropenik hastalarda piyüri görülmeyebilir. Kandidüri tanısı ve tedavisi de tartışmalıdır. Çünkü mesaneye sonda uygulanan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda, sıklıkla invazyon olmaksızın kolonizasyon olur. Ancak idrar kültüründe iki veya daha çok defa kandida üremesi, ateş ve üremi olması üst üriner sistem enfeksiyonunu düşündürür. Bu durumda sistemik antifungal tedavi başlanmalıdır. Tedavide intravenöz amfoterisin-B ve flukonazol birlikte verilebilir. Kandidüriye rağmen klinik bulgu yoksa sistit düşünölmeli ve izole edilen kandida tipinin hassasiyetine göre uygun tedavi verilmelidir (15).

#### **2.2.5.6 Kardiyovasköler Sistem Enfeksiyonları**

Kanserli hastalarda kardiyovasköler sistem enfeksiyonları nadir görölmektedir. Diş abseleri, kardiyak anormalliklerin bulunması enfeksiyona yatkınlık yaratan nedenlerdir.

Kateterli hastalarda endovasküler enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Enterokoklar, S. viridans, β-hemolitik streptokoklar, S.aureus gibi Gram (+) bakteriler, Gram (-) basiller ve funguslar sık görülen etkenlerdir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda endokardit ateş, üşüme, titreme, halsizlik, gece terlemesi, kilo kaybı, kardiyak üfürümler, splenomegali gibi klinik bulgularla seyretmektedir. Kapak yetmezlikleri ve böbrek yetmezliği en önemli komplikasyonlardır. Fungal endokarditte büyük damar embolisi görülebildiği bildirilmiştir (12).

#### **2.2.5.7. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları**

Bağışıklığın baskılanması yanında, cilt ve mukoza bütünlüğü gibi primer savunma mekanizmalarının da zarar görmesi nedeniyle, pediatrik kanser hastalarında cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları sık görülür. Bakteri, fungus ve virüsler etken olabilir. Aynı zamanda sistemik enfeksiyonlarda cilt bulgularıyla karşımıza çıkabilmektedir (15,61).

Bakteriyel cilt enfeksiyonları genellikle Gram (+) etkenlerle oluşur. Cilt enfeksiyonları genellikle invazif cihaz bölgesinden, ciltteki çizik, yara, yanık ve fronkül alanından başlar. Gram (-) etkenlerden özellikle P. aeruginosa ise fulminan seyirli “pyoderma gangrenosum” olarak bilinen, lokal enfeksiyona neden olur (71). Aeromonas hydrophilus, Corynebacterium equi, S. marcescens ve P.aeruginosa bakteriyemilerinde de embolik ve vaskülitik görünümlü lezyonlar olabilir. Bu nedenle fark edilen lezyondan kültür ve biyopsi örneği alındıktan sonra, Gram (+) ve Gram (-) etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (15).

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almakta olan febril nötropenik hastada, yeni bir cilt lezyonu ortaya çıkarsa fungemi mutlaka düşünülmelidir. Fungemiler de embolik cilt lezyonlarına neden olabilir. Bunlar özellikle ekstremitelerde nodüler, eritematöz lezyonlar şeklindedir. Elektrot bağlanma noktası, santral ve periferik venöz kateter giriş yerleri gibi cilt laserasyonu olan bölgelerde kutanöz aspergillozis gelişebilir (15,72).

Pediyatrik kanser hastalarında en ciddi veziküler döküntü primer varicella'dır. Varicella enfeksiyonu lösemi ve lenfoma tanılı hastalarda daha sık görülmektedir. Özellikle kemoterapi almakta olan ve lenfopenik (<500/mm<sup>3</sup>) hastalarda viseral yayılma ve mortalite yüksektir. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite %7-20 arasındadır (62). Bu nedenle hastalar iyi eğitilmeli, suçiçeği ve herpes zoster enfeksiyonu olan kişilerden uzak durmalıdır. Eğer hasta bulaşıcı dönemde suçiçeğine maruz kalırsa, 72 saat içinde varicella

hiperimmünglobulini verilmeli ve 21 gün boyunca immünsupresif tedavi almamalıdır. Enfekte olma ihtimali olan hasta bu dönemde hastaneye yatırılırsa, 21 gün diğer hastalardan izole edilmelidir (62,73).

## **2.2.6. Ateşli Nötropenik Hastaya Tanısal Yaklaşım**

### **2.2.6.1. Fizik Muayene**

Nötropenik ateş nedeniyle başvuran her hastada ayrıntılı öykü alınmalı ve enfeksiyona özel fizik muayene yapılmalıdır. Enfeksiyon odağı açısından derideki girişim bölgeleri, alt solunum sistemi, ağız içi ve anüs çevresi dikkatlice incelenmelidir. Ateşli nötropenik hastaların yarısından azında ilk muayene sırasında enfeksiyon odağı saptanabilmektedir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonun klasik klinik bulguları beklenmeyeceğinden hafif perirektal eritem, kateter çevresindeki deride hafif eritem ve akıntı enfeksiyon belirtileri olarak kabul edilmektedir (12,26,27). Kan örnekleri alınırken oluşturulan travmalar deri florasında bulunan stafilokoklar ya da nozokomiyal çevredeki *C.jejikum.*, *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* gibi etkenlerle oluşan bakteriyemilere yol açabilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış erişkin hastalarda *P.aeruginosa* bakteriyemisi sırasında sıklıkla koltuk altı, kalçalar ve genital bölgelerde *Ecthyma gangrenosum* adı verilen lezyonlar görülmektedir. Mukormikoz ya da aspergilloz gibi mikotik enfeksiyonlarda damakta ya da nazal mukozada görülen siyah renkli kabuklanma gösteren lezyonlar altta yatan kanama diyatezi ile ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilmektedir. Nötropenik hastalarda görülen fungal enfeksiyonlar deride papüller ve deri altı nodüler lezyonlara yol açabilmektedir (26).

### **2.2.6.2. Tanısal incelemeler**

#### **2.2.6.2.1. Mikrobiyolojik incelemeler**

Ampirik antibiyotik tedavisine başlanmadan önce her hastadan kan, idrar, balgam çıkartabiliyorsa balgam, gayta aspirasyon materyali kültürleri gibi klinik olarak olası enfeksiyon odaklarından kültür örneklerinin alınması önerilmektedir (74). Kan kültürleri için iki ayrı periferik venden iki kan örneği, venöz kateter kültürleri için kateterin tüm lümenlerinden kültür örnekleri alınması, bakteriyel ve fungal kültürlerin yapılması, izole edilen etkenlerin invitro duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir (75-83). Eğer kateter

çıkışında akıntı varsa alınacak materyalin gram boyama ile incelenmesi, bakteriyel ve fungal kültürlerin yapılması, lezyonlar persistan ya da kronik karakter kazanırsa mikobakteri kültürlerinin alınması ve gerekli boyamaların yapılması önerilmektedir (84). Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bakteriyemi ile seyreden enfeksiyonların tanı ve takibinde akut faz reaktanları (C-reaktif protein'in (CRP), IL6, IL8, prokalsitonin) yararlı olabilir ancak rutin olarak önerilmez (34,85-87).

Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen nötropenik enfeksiyonlarda bir kan kültüründe etkenin izole edilmesi, koagülaz-negatif stafilokok ya da *Jeikium* dışı korinobakteri türleri gibi sık karşılaşılan deri kontaminantlarının izole edildiği ataklarda en az iki kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi bakteriyemi olarak değerlendirilmektedir. Ancak bir kültürde bile ürerse hastanın kliniği ile beraber değerlendirilmelidir. Yaygın kandida enfeksiyonlarının yalnızca %35'inde etkenin kandan izole edilebildiği gösterilebilmektedir (88).

Boğaz salgısı rutin olarak önerilmez. Klinik bulgu varsa kültür yapılır. Kolonizasyon düşündürülen üremeler (*E. coli*, *S. viridans*, *Candida*, *P. aeruginosa* vb.) patojen olarak ele alınmamalı, hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmeli, gereksiz antimikrobiyal tedaviye yol açmamalıdır. İdrar tetkiki ve kültürü nötropenik ateşi olan her hastadan önerilir. Kültür için örnek alınmadan önce perine/üretra ağzı serum fizyolojik ile temizlenir (38).

Prediktif değeri az olmakla birlikte, Metisiline dirençli *stafilokokkus aureus* (MRSA) ya da *Aspergillus* spp. enfeksiyon riski yüksek olan merkezlerde MRSA ya da *Aspergillus* spp. kolonizasyonunu göstermek için burun, *P. aeruginosa*, çoklu-dirençli *Enterobacteriaceae*, *Candida* spp. ve *salmonella* spp. için rektum kültürlerinin alınması önerilmektedir (26,74,84). Bağışıklığı baskılanmış ya da nötropenik hastalarda alınan idrar kültürlerinin sonuçları değerlendirilirken patojen ve kolonize olmuş etkenin ayrılması önemlidir. İdrar kültürlerinin üriner sistem enfeksiyon belirti ve bulguları olan, üriner kateteri olan ya da rutin idrar incelemesinde anormallik olan hastalarda yapılması gerektiği ileri sürülmektedir (2). Nötropenik hastalarda ağırlı idrar yapma, sık idrara çıkma, ateş gibi belirtiler varsa tek etken için koloni sayımı 1000/ml'nin üzerinde bulunduğu üriner enfeksiyon tanısı koyulabilmektedir. Eğer hasta nötropenik ve koloni sayımı 100000/ml'nin üzerinde ise hastanın ağırlı idrar yapma, sık idrara çıkma, ateş gibi semptomlarına bakılmaksızın hemen antimikrobiyal tedavi başlanması önerilmektedir(2).

İdrarda lökosit olup olmaması nötropenik hastalarda tanısız değer taşımamaktadır (2,11,12).

Pnömonili hastalarda arteriyel kan gazlarının ve serolojik testler için akut dönem serum örneklerinin alınması, PPD yapılması gerekmektedir. Nötropenik ateş tanısı alan çocuklar genellikle balgam çıkaramamaktadırlar. Pulmoner infiltrasyonu olan nötropenik hastalardan çok azında invaziv olmayan yöntemlerle tanı koyulabilmektedir (12). Pnömoni tanı ve tedavisi sırasında endikasyona göre bronkoalveolar lavaj, transtrakeal ya da transtorasik aspirasyon ve açık akciğer biyopsisi gibi tanısız yöntemler uygulanmaktadır. Bronkoalveolar lavaj ile tanı koyulamayan hastalarda sonraki tanı yöntemi açık akciğer biyopsisidir. Pnömosistis carini pnömoni tanısı için elde edilen materyalde Gomori methenamine silver nitrate ya da toluidine blue boyaması yapılarak kist ya da trofozoitlerin gösterilmesi gerekmektedir. Sitomegalovirüs pnömonisi düşünülen hastalarda kan, idrar ya da solunum sistemi sekresyon kültürlerinde etkenin üretilmesi tanı için yeterli olmamakta; BAL, açık akciğer biyopsisi gibi yöntemlerle alınan örneklerde shell vial kültürleri insitu nükleik asit hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi hızlı tanı yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir (49). Aspergillus sinüziti ve pnömonisi gibi enfeksiyonların tanısında doku biyopsisi ve kültürü yapılması gerekmektedir (51). Legionella enfeksiyonlarının tanısında balgam ya da BAL ile elde edilen materyal kültürü ya da direk floresan antikor testi, serum antikorları ve idrarda antijen saptanması gibi yöntemler kullanılmaktadır (37).

İnvaziv aspergillosis serolojik tanısında en sık serumda galaktomannan antijeni saptanması kullanılmaktadır. Galaktomannan, Aspergillus türlerinde hücre duvarında bulunan ve ayrıca ekzo-antijen olarak da salgılanabilen bir maddedir. Nonimmünojenik mannan içyapı ve çeşitli uzunluklardaki immünojenik yan galaktofuranozil ünitelerden meydana gelmiştir. Lateks aglütinasyonu, radyoimmünoessey, enzim immünoessey ve sandviç ELISA yöntemleri ile antijen saptanabilir. Galaktomannan antijeni hastalığın 5-8. (ortalama) günlerinde saptanabilir. Bu nedenle galaktomannan antijeni saptanması invaziv aspergillosis için yüksek risk kabul edilen hastalarda rutin olarak yapılması önerilmektedir (89).

İnvaziv kandidiyazis tanısında mannan, D arabinitol, enolaz antijeninin serumda saptanmasına dayanan testler tanımlanmaktadır. Yaygın kandidiyaziste bile etkenin kan kültürlerinde izole edilememesi tanıda güçlük yaratmaktadır. C. albicans pnömonilerinde



balgam kültürünün pozitif olmasının tanısal değerinin olmadığı belirtilmektedir. Tanı etkenin histopatolojik olarak gösterilmesine dayanmaktadır (89).

Son yıllarda, serum ya da plazmada (1,3)-s-D glukun düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar infeksiyonlarının serolojik tanısındaki yeri de araştırılmaktadır. Glukan, zygomycetes sınıfı hariç diğer mantarların ve bazı bakterilerin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Fungal glukunın saptanması amacıyla geliştirilmiş hazır kit ile yapılan bazı çalışmalarda, bu testin invaziv mantar infeksiyonlarının tanısına yardımcı olabilecek, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğuna ilişkin veriler elde edilmiştir. Öte yandan bir çalışmada, bu kit ile mantar infeksiyonlarının yanı sıra bakteriyel infeksiyonlarda da serum glukun düzeyinin yüksek saptanabildiği gösterilmiştir (90,91).

Özefajit bulguları olan, ampirik tedaviye yanıt vermeyen ya da renal yetmezlik gibi nedenlerle ampirik amfoterisin-B kullanılmayan hastalarda endoskopik biyopsi yapılması önerilmektedir (51). Gastroenteritli nütropenik hastalarda Clostridium difficile toksini ve bakteriyel, viral ve protozoal etkenlerin araştırılması gerekmektedir (84).

Santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülen hastalarda alınan BOS örneklerinden bakteriyel ve fungal kültürler, gram boyama, viral ve mikotik enfeksiyonlar için testler, sitolojik ve biyokimyasal incelemeler yapılır (11,12).

Enfekte olduğu düşünülen deri lezyonlarından sitolojik inceleme ve kültür için aspirasyon ya da biyopsi yapılabileceği belirtilmektedir (84). Veziküler lezyonlardan tabanı kazınarak örnek alınması, alınan örneklerden yayma ve boyama, kültür gibi incelemeler yapılması önerilmektedir.

#### **2.2.6.2.2. Radyolojik İncelemeler**

Ateşli nütropenik hastalarda akciğer grafilerinin çekilmesi ilk 24 saat içinde pulmoner lezyonların araştırılması ve daha sonraki incelemeler için baz oluşturması açısından önerilmektedir (84). Bazı araştırmacılar klinik bulgusu olmayan hastalarda akciğer grafisi çekilmesini önermemektedirler (26,27). Seçilmiş hastalarda enfeksiyon odağının saptanması için abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRI), sintigrafik incelemeler gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (12,26,27,84). Yüzde ağrı ya da şişlik ve burun tıkanıklığı gibi sinüziti düşündüren bulgular varsa sinüs grafilerinin çekilmesi önerilmektedir (84). Bir yaşından büyük çocuklarda akut

sinüzit tanısında sinüs opasitesi, hava-sıvı seviyesi, mukozal kalınlaşma gibi bulguların saptandığı direk grafilerin değeri büyüktür. Özellikle sessiz fungal sinüs enfeksiyonları sırasında oluşabilecek kemik erozyonları, mastoidit ve kronik sinüzitin görüntülenmesinde BT gibi ek radyolojik incelemeler gerekebilmektedir. Ampirik antimikrobiyal tedavi altında 72 saat sonunda ateşi ve sinüs duyarlılığı devam eden nötropenik çocuklarda ayrıntılı nazofarenks muayenesi yapılması, sinüs grafileri, gerekirse sinüs BT ya da MRI, sinüs aspirasyonu ya da biyopsi gibi tanısal yöntemlerin uygulanması önerilmektedir. Lokalize eritem, şişlik, duyarlılık gibi mastoiditi düşündüren bulgular saptanan hastalarda mastoit kemik grafileri ve BT gibi radyolojik incelemelerle enfeksiyon odağının görüntülenmesi gerekmektedir (12). Yineleyen ya da persistan ateşi olan, klinik olarak solunum sistemi enfeksiyonu düşünülen, akciğer grafileri normal nötropenik hastalarda pnömoni tanısı açısından toraks BT çekilmesi önerilmektedir. Pneumocystis carinii pnömonisinde radyolojik incelemelerde hiluslardan periferik yayılan iki yanlı alveolar infiltrasyonlar saptanmaktadır. Legionella pnömonisi radyolojik incelemelerde genellikle yama şeklinde, tek lobu içeren infiltrasyon saptanmaktadır (12,84).

Hepatik kandidiyazis tanısı serum alkalen fosfataz düzeyinde artış, yapılan batın ultrasonografisi, abdominal BT’de “öküz gözü” (bull’s eye) lezyonlarının saptanmasına dayanmaktadır. Lezyonlar, yangısal hücre reaksiyonuyla çevrelenmiş nekroz alanları ve en dışta yer alan fibröz halkadan oluşan granülomlardır. Bu lezyonların nötropenik dönemde görünmediği, nötrofil sayısı artarken ortaya çıktıkları ve tedaviyle kalsifiye oldukları bildirilmektedir. Lezyonlar her zaman görüntülenemeyebilir bu nedenle yüksek riskli hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması gerekebilir (12).

#### **2.2.6.2.3. Diğer İncelemeler**

Destek tedavinin planlanması ve olası ilaç toksisitelerinin saptanması için tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum üre, kreatinin, total protein, albumin, total bilirubin, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, aspartat, alanin/ amino transferaz protrombin zamanı aktive tromboplastin zamanı değerlerinin saptanması ve tedavi sırasında haftada iki kez yinelenmesi önerilmektedir (84). Ampirik antibiyotik tedavisine yanıtız, ateşi devam eden hastalarda kan kültürlerinin her gün yinelenmesi, 48 saatte bir akciğer grafilerinin çekilmesi gerektiği belirtilmektedir (38).

### **2.2.7. Ampirik Antimikrobiyal Tedavi**

Kanserli hastalarda ortaya çıkan ve enfeksiyon dışı nedenlerin ayrı tutulduğu ateşli nötropeni ataklarında standart yaklaşım; erken dönemde görülen ölümleri önlemek amacıyla en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. 1970'li yılların başlarında Schimpff ve ark. (92) nötropenik hastalarda Gram (-) bakteriyemilere ikincil ölüm oranlarının %90'a ulaşması nedeniyle enfeksiyondan kuşkulandığında zaman kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Son yıllarda tanısal incelemelerden hemen sonra birimde en sık görülen etkenleri kapsayacak, geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanmasıyla Gram (-) etkenlere bağlı mortalite oranları %10-20 düzeylerine indirilmiştir (26,30).

#### **2.2.7.1. Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Protokolleri**

Ampirik tedavide seçilecek antibiyotikler bakterisidal, geniş spektrumlu, düşük toksisiteli ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi seçiminde IDSA ve EORTC tarafından esas olarak üç alternatif rejim önerilmektedir. Bu iki kuruluşun önerileri arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte dayandığı temel noktalar benzerdir(2,13,16).

##### **2.2.7.1.1. Duoterapi**

Bir aminoglikozit grubu antibiyotikle  $\beta$ -laktam antibiyotiklerden birinin kombine olarak kullanılmasıdır. En sık kullanılan ampirik tedavi rejimi; antipsödomonal etkili  $\beta$ -laktamlar ya da üçüncü kuşak sefalosporinlerle aminoglikozitlerin kombinasyonudur. Bu tedavinin avantajları; geniş etki spektrumu olması, yüksek bakterisidal aktivite ve sinerjistik etki göstermesi, *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında etkili olması, direnç gelişimini ve süper-enfeksiyon görülme sıklığını azaltmasıdır. Dezavantajları ise penisilin dirençli viridans streptokok ve  $\beta$ -laktam dirençli Gram (-) bakterilerdeki sıklığın artmasıdır (2,12,16,36).

İmipenem ve meropenem gibi karbapenem grubu antibiyotikler febril nötropenik ataklarda monoterapi veya kombinasyon tedavilerinde etkinliği gösterilmiş ilaçlardır. Gram (-) bakterilere, koagülaz (-) stafilokoklara ve anaeroblara etkilidirler. Karbapenemlerin başlangıç tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilir oldukları gösterilmiş olmasına rağmen diğer tedavilerle karşılaştırıldıklarında geniş spektrumları nedeniyle beklenen daha az

modifikasyon ihtiyacını sağlamadıkları gösterilmiştir. Bu nedenle daha çok modifikasyona ihtiyaç duyulan rejimlerde kullanılmaktadır (16). Hastane patojenlerindeki direnç gelişimi de göz önüne alındığında başlangıç tedavisi yerine modifikasyon tedavisinde kullanılmaları uygun olmaktadır. İmipenemin bulantı, kusma ve konvülziyona yol açtığı, meropenemde bu yan etkilerin daha az olduğu bildirilmektedir (2,16,36).

EORTC-IATCG'un çocukluk çağındaki hastaları da içeren çok merkezli çalışmasında; kanserli nütropenik ateşli hastalarda ampirik tedavi için tek doz amikasin ve seftriakson kombinasyonunun üç doz amikasin ve seftazidim kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Sonuçta; bu kombinasyonun ağır mukoziti ya da P.aeruginosa kolonizasyonu olan hastalar gibi P.aeruginosa bakteriyemisi gelişme riski yüksek ataklarda kullanılması önerilmektedir (93).

#### **2.2.7.1.2. Monoterapi**

Birçok çalışma, enfeksiyonun etyolojisi henüz belli değilken, nütropenik hastalardaki komplikasyonsuz ateşli atakların tedavisine yönelik başlangıç antibiyotik tedavi düzenlemeleri bakımından tekli tedavi ile çoğul ilaç kombinasyonları arasında kesin farklılıklar olmadığını ve monoterapinin standart tedavi olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (2,19). Monoterapinin avantajları; uygulama kolaylığı, düşük tedavi maliyeti ve toksisite riskinin az olmasıdır. 1980'lerin ortalarından itibaren enfeksiyon etkenleri arasında Gram (+)'lerin daha çok yer almaya başlamasına rağmen, yapılan çalışmalarda tedavinin başlangıcında ampirik ilacın stafilokokları kapsamının şart olmadığı, tedavinin gerekirse etken gösterildikten sonra modifiye edilmesinin mortaliteyi arttırmaksızın iyi sonuçlandığını göstermiştir (2,11,16).

IDSAs'nın kılavuzunda seftazidim, sefepim, imipenem ve meropenemin monoterapide kombinasyon tedavisine alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (2). Sefoperazon/sulbaktam, sefpirom, piperasilin-tazobaktam ve yüksek doz siprofloksasinin de bu amaçla kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3-5). Düşük ve orta riskli hastalarda monoterapinin yeterli olduğu kabul edilmekle birlikte, KİT yapılmış, şiddetli mukoziti olan, viridans streptokoklarla gelişen bakteriyemi riski taşıyan ve önceden antibiyotik tedavisi veya profilaksisi almış olup dirençli mikroorganizma ile gelişen enfeksiyon riski olan hastalarda monoterapi seçeneğinin çok dikkatle kullanılması önerilmektedir (2).

Üçüncü kuşak sefalosporinler içinde yalnızca seftazidim ve sefoperazon yeterli antipsödomonal etkiye sahiptir (94). Çeşitli çalışmalarda seftazidim monoterapisinin kombinasyon tedavileri kadar etkin olduğu gösterilmiştir (26,95,96). De Pauw ve ark. (96) nötropenik enfeksiyonlarda seftazidim monoterapisi ile piperasilin ve tobramisin kombinasyonunun yanıt oranlarını sırasıyla %62 ve %61 olarak bildirmişlerdir.

İmipenem monoterapisi ile diğer antibiyotik kombinasyonlarının karşılaştırılmasında imipenem monoterapisinin yüksek klinik etkinliğine dikkat çekilmiş, ancak MRSA, metsiline dirençli stafilokok epidermitis (MRSE), *Pseudomonas* spp., *Xanthomonas maltophilia* ve fungal etkenlerle gelişen süper enfeksiyonlar tanımlanmıştır (97).

Nötropenik çocuklarda ciddi Gram (-) enfeksiyonların tedavisinde imipenem ve aminoglikozit kombinasyonunun iyi tolere edilen etkin bir tedavi olduğu ileri sürülmektedir. İmipenem ve seftazidim ile yapılan en geniş çalışmada, imipenem, seftazidim, imipenem/amikasin, seftazidim/amikasin etkinliği karşılaştırılmış, genel yanıt oranları sırasıyla imipenem/amikasin ve imipenem grubunda %76 ve %72, seftazidim/amikasin ve seftazidim grubunda %71 ve %59 bulunmuştur. Sonuçta; ampirik tedavide imipenem monoterapisinin kombinasyon tedavileri kadar etkili olduğu, amikasin eklenmesinin yalnızca seftazidim grubunda yanıt oranlarını arttırdığı vurgulanmıştır (98).

Meropenem ve seftazidim karşılaştırılan bir çalışmada; tedavi sonunda değişiklik yapılmadan elde edilen başarı oranları sırasıyla %48 ve %38, değişiklik yapılarak elde edilen başarı oranları %39 ve %50 olarak bildirilmiştir. Değişiklik gerektiren atak oranının yüksek olmasına karşın nötropenik ateşli hastalarda meropenem monoterapisinin uygun ampirik tedavi olduğu ileri sürülmüştür (26).

Pediyatrik yaş grubunda nötropenik enfeksiyonlarda inhibitörlerin kullanımıyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Erişkin yaş grubunda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ile yapılan çalışmalarda  $\beta$ -laktamaz inhibitörün eklenmesiyle  $\beta$ -laktamazlarla ortaya çıkan direncin önlendiği savunulmaktadır (99,100). Sefoperazon antipsödomonal etkili üçüncü kuşak sefalosporindir.  $\beta$ -laktamaz sentezlemeyen enterik Gram (-)'lere ve *P.aeruginosa*'ya karşı yüksek aktivite gösterir. Ancak bu mikroorganizmalar çoğunlukla çeşitli  $\beta$ -laktamazlar sentezleyerek sefoperazona karşı direnç geliştirirler. Sefoperazon, sulbaktam ile kombine edildikten sonra  $\beta$ -laktamaz üreten birçok mikroorganizmaya karşı yeniden etkin hale geçmektedir (101). Aynı zamanda etkin bir anti-anaerobik spektrum da sağlamaktadır. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan

çalışmalarda Gram (-) enterik bakterilerde bu kombinasyona direnç %4 olarak bulunmuştur (102). Sefoperazon/sulbaktam ile seftazidim kullanılan nütropenik hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi başarısı, yan etkiler ve tedavi maliyetinin benzer olduğu, sefoperazon/sulbaktam grubunda modifikasyon oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (102).

### **2.2.7.1.3. Başlangıç Tedavisine Glikopeptid Eklenmesi**

Ampirik tedavi protokollerine glikopeptid antibiyotik (vankomisin ya da teikoplanin) eklenmesinin mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Nütropenik ateş başlangıç tedavisinde glikopeptid ekleme endikasyonları Tablo 5'te gösterilmiştir (34,42).

Tablo 5. Nütropenik ateş başlangıç tedavisinde glikopeptid ekleme endikasyonları

---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beklenen ağır nütropeni süresi 10 günden fazla olan hastalarda,</li> <li>• Akut solunum yolu yetmezlik sendromu (ARDS),</li> <li>• İntravenöz (IV) kateter giriş yerinde enflamasyon veya tünel enfeksiyonu,</li> <li>• Tekrarlayan febril nütropenik atak,</li> <li>• Ağır mukozit,</li> <li>• Kinolon profilaksisi kullanımı,</li> <li>• Penisilin veya sefalosporine dirençli pnömokok veya metisiline dirençli stafilokok kolonizasyonu varsa glikopeptid antibiyotiğin eklenmesi gereklidir.</li> </ul>
---

---

Bu tür bir yaklaşım özellikle ciddi mortalite ile seyreden streptokokal enfeksiyonların önlenmesinde yararlıdır. Ancak glikopeptid antibiyotiklerinin uygunsuz, aşırı kullanımından kaçınılması gerek stafilokok gerekse streptokoklarda glikopeptid dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecektir (34).

Vankomisin ve teikoplanin etki spektrumu benzer olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda alerjik cilt döküntüsü, nefrotoksisite, ototoksisite, ilaca bağlı ateş ve hipotansiyon gibi yan etkilerin teikoplanin kullanan grupta daha az olduğu bildirilmektedir. Teikoplaninin birim fiyat bazında yüksek maliyetine rağmen tedavi yan etkilerine yönelik maliyetler de göz önüne alındığında iki ilaç arasında belirgin bir maliyet farkı olmadığı savunulmaktadır (103).

### **2.2.7.1.4. Ampirik Antifungal Tedavi**

Mutlak nütrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'e ulaşan hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen ateşin devam etmesi fungal enfeksiyonu düşündürmektedir (2,38). Uzun

sürelı nötropeni, cerrahi girişimler, santral venöz kateter uygulamaları, kortikosteroid alımı, parenteral beslenme ürünlerinin kullanımı ve geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlar fungal enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır (11). Nötropenik çocuklarda invaziv fungal enfeksiyonların erken tanısının güç olduğu, ateşin enfeksiyonun tek belirtisi olabileceği bilinmektedir. Uluslararası otopsi çalışma raporunda lösemili ve lenfomalı hastalarda sırasıyla %25 ve %12 oranında, transplantasyon yapılan hastalarda %25 oranında fungal enfeksiyon saptandığı bildirilmiştir (67). Ampirik antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda yedi günden uzun süren ateş ve nötropeni varlığında invaziv fungal enfeksiyon oranı %33 civarındadır (50). Tablo 6’ da ampirik antifungal tedavi endikasyonları gösterilmiştir (50).

EORTC’nin çalışma sonuçlarına göre; antibiyotiklere yanıt alınamayan, özellikle mutlak nötrofil sayısı  $<1000/\text{mm}^3$  olan, antifungal oral profilaksi almayan ya da fungal enfeksiyonun klinik kanıtları olan hastalarda 4. günde ampirik amfoterisin-B tedavisine başlanması önerilmektedir (104). Pizzo ve arkadaşları (105) antifungal tedavinin yedinci günde ateşi ve nötropenisi devam eden hastalarda eklenmesini önermekte, bu şekilde toksisite riski ve maliyetin azaltılacağını ileri sürmektedirler.

Tablo 6. Ateşli nötropenik hastada ampirik amfoterisin B ekleme endikasyonları (50)

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

Ampirik antifungal tedaviye başlanmadan önce, sistemik fungal enfeksiyonu ekerte etmemizi sağlayacak lezyon biyopsisi, akciğer grafisi, sinüs grafisi, nazal endoskopi, abdominal ve toraks BT gibi tüm incelemeler yapılmalıdır. Ampirik tedaviye başlamak kadar sonlandırmak da zordur. Tedavi başlangıcında yapılan tetkikler, tedavi kesimi kararını da daha kolay vermemizi sağlar (15).

Konvansiyonel amfoterisin-B ile lipozomal amfoterisin-B, klinik olarak karşılaştırıldıklarında başarı oranları birbirine yakındır. Ancak konvansiyonel amfoterisin-B’nin yan etkileri daha fazladır. Konvansiyonel amfoterisin-B tedavisi almakta iken

tabloya daha sık fungal süperenfeksiyon eklenmektedir (62). Lipozomal amfoterisin-B ile konvansiyonel amfoterisin-B'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşam süreleri ve ateşin düşme süresi benzer bulunmuştur (106). Lipozomal amfoterisin-B kullanımı esnasında, infüzyonla ilgili reaksiyonlar (ateş, titreme gibi) ve kardiyovasküler yan etkiler (dispne, hipotansiyon, taşikardi, hipertansiyon), konvansiyonel amfoterisin-B kullanımına göre daha az gözlenmektedir. Ayrıca lipozomal amfoterisin-B kullanımı sırasında kreatinin seviyesinde daha az yükselme olmaktadır. Bu çalışmada sonuç olarak ampirik antifungal tedavide lipozomal ve konvansiyonel antifungal tedavi başarılarının benzer olduğu, ancak kanıtlanmış fungal enfeksiyonların tedavisinde, infüzyona bağlı toksisitenin ve nefrotoksisitenin azaltılmasında lipozomal amfoterisin-B'nin daha başarılı olduğu gösterilmiştir (106). Bir başka çalışmada ise lipozomal amfoterisin-B kullanımında, karaciğer fonksiyon testlerinde daha çok etkilenme olduğu bildirilmiştir (34).

Konvansiyonel amfoterisin-B hemen daima renal bozukluk yapar. Renal toksisite total dozla doğru orantılıdır. Böbrek kan akımını ve idrar yapımını azaltır. Renal tübüler hücreler üzerine direkt etki ile tübüler nekroz oluşturabilir. Tübüler toksisite nedeniyle hayatı tehdit edecek düzeyde hipopotasemi gelişebilir. Ateş, halsizlik, titreme, bulantı, kusma, ishal ve genel ağrı yakınmaları ortaya çıkabilir. Tedavi öncesi prostoglandin inhibitörü analjeziklerin kullanımıyla bu yan etkiler engellenebilir (42).

Flukonazol, aspergillus enfeksiyonlarının ve dirençli *Candida* spp. gibi enfeksiyonların sık rastlanmadığı kliniklerde, ampirik antifungal tedavi olarak kullanılabilir. Ancak sinüzit semptomları olan veya pulmoner enfeksiyonun radyolojik bulguları olan hastalara, ampirik flukonazol tedavisi başlanmamalıdır. Pulmoner enfeksiyonu ve sinüziti olan hastalarda, aspergillus ihtimali yüksektir. Amfoterisin-B, flukonazolden daha geniş spektrumludur. Ancak aspergillus gelişimini de engellemez (34). Kanserli nötropenik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, itrakonazol ve amfoterisin-B'nin de ampirik antifungal tedavide eşit etkinlikleri olduğu ve itrakonazolün daha az toksisiteye neden olduğu gözlenmiştir (34,107).

Kaspofungin, vorikonazol ve echinokandin, amfoterisin B ve itrakonazole dirençli aspergilloz için Amerikan Gıda ve İlaç Kontrolü Birimi (FDA) tarafından kullanımı onaylanmış antifungal ajanlardır (34,108).

Nötropeniden çıkıldığında ve radyolojik görüntülemelerde fungal enfeksiyon düşündürecek bulgu yoksa, amfoterisin-B tedavisi kesilebilir. Uzamış nötropenisi olan



hastalarda da, iki haftalık amfoterisin-B tedavisi sonrası görüntüleme bulguları ve klinik olarak fungal enfeksiyon düşündürecek bulgu yoksa, antifungal ilaç kesilebilir. Yüksek risk grubunda tedaviye nütropenik dönem süresince edilmesi önerilir (34,42).

Antifungal tedavi sırasında antibiyotiklerin kesilmemesi gerektiği, aksi halde fatal bakteriyemilerin görülebileceği unutulmamalıdır. Ampirik tedaviye yanıt alındıktan sonra hasta nütropenik kaldığı sürece tedaviye devam edilmesi gerekmektedir (12). Ateşin devam etmesi ya da yeniden ortaya çıkması bakteriyel, viral süper-enfeksiyonlar ya da aspergillus, trichosporon, fusarium, mucormycoses gibi amfoterisin-B'nin ampirik tedavide kullanılan dozlarına dirençli fungal etkenlerin araştırılmasını gerektirmektedir (12). Sitokinlerle kemik iliği aktivasyonunun sağlanmasıyla fungal enfeksiyon sıklığı ve morbiditesinin azalabileceği ileri sürülmektedir (109).

#### **2.2.7.1.5. Antiviral Tedavi**

Mukozal lezyonları ve viral hastalık kanıtları olmayan ateşli nütropenik hastalarda ampirik antiviral tedavi uygulanması önerilmemektedir. Burun mukozası, dudaklar ve ağız mukozasında veziküler ya da ülseratif lezyonların varlığı, antifungal ajanlara yanıt vermeyen retrosternal yanma ve ağrı varlığı herpes virus enfeksiyonlarını düşündürmelidir. HSV ya da varisella zoster virüs'e bağlı deri ve mukoza lezyonları saptanan hastalarda ampirik antiviral tedavi olarak asiklovir başlanması önerilmektedir (12,27,68).

#### **2.2.7.2. Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Seçimi ve Değişiklikler**

Antibiyotik seçiminde; nütropeni derecesi, altta yatan primer hastalık, saptanan enfeksiyon odağı, önceden kullanılan antibiyotik ya da antibiyotik profilaksisi, birimde karşılaşılan etkenler ve direnç durumu, organ fonksiyon bozukluğu olup olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. İzole edilen etkenler ve antibiyotik direnç paternlerindeki farklılıklar ampirik antimikrobiyal tedavide seçilecek kombinasyonların her merkezin kendi koşulları göz önüne alınarak belirlenmesini gerektirmektedir (110,111).

Enfeksiyona yönelik tedavi yaklaşımı belirlenirken yetişkin febril nütropenik hastalar, yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki gruba ayrılırlar. Altta yatan hematolojik kanseri olan, yoğun kemoterapi almış veya alması planlanan, beklenen nütropeni süresi 10 gün veya daha uzun olan ve bu dönemin büyük kısmında  $MNS < 100/mm^3$  olan hastalar **yüksek riskli grup** olarak değerlendirilir. Bu gruptaki hastalarda çoğu kez ciddi mukozit, ishal,

perianal enfeksiyon, yaygın sellülit ve pnömoni gibi asıl tabloya eşlik eden hastalıklar, bazen de kardiyopulmoner yetersizlik, hipotansiyon veya organ disfonksiyonuna işaret eden bulgular bulgular mevcuttur (38,42,112).

Türk Pediatrik FNP kılavuzunda çocuklar için yüksek riskli kabul edilen durumlar Tablo 7’de görülmektedir (38).

Altta yatan hastalığı remisyonda olan veya son aldığı kemoterapiden bu yana nötropeninin düzelmesi için yeterince zaman geçmiş, klinik olarak genel görünümü iyi ve kemik iliği baskılanmasının düzeleceğine dair verilerin ( $MNS > 100/mm^3$ , trombosit sayısı  $> 75000/mm^3$ ) olduğu hastalar **düşük riskli grup** olarak değerlendirilmektedir. Eğer risk yüksekse İV antibiyotik tedavisi, düşükse İV veya oral antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (42). Çocuklarda bazı çalışmalar bulunmakla birlikte oral antibiyotik tedavisi kullanımı önerilmemektedir. Ancak, bazı düşük risklilerde İV tedavinin 3. gününde ateş düştükten sonra tedavi evde oral sefiksim ile tamamlanabilir. Ülkemiz koşullarında hasta ailesinin tedaviye uyumluluğu ve hastaneye ulaşım mesafesi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (38).

Tablo 7. Türk Pediatrik FNP kılavuzunda çocuklar için yüksek riskli kabul edilen durumlar

- 
- Mutlak nötrofil sayısı  $< 100/mm^3$  olması,
  - Beklenen nötropeni süresinin 10 günden uzun olması,
  - Birincil hastalığın lösemi olması (özellikle indüksiyon fazında),
  - Hastalığın remisyonda olmaması,
  - Yüksek doz kemoterapi alan hastalar,
  - Ağır mukozit varlığı,
  - Renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları,
  - Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği,
  - Pnömoni,
  - Tiflitis,
  - Endikasyonsuz profilaktik antibiyotik kullanımı,
  - Oral alım yetersizliği ve dehidratasyon.
- 

Tedavide geniş spektrumlu, özellikle antipsödomonal etkili, serumda yüksek bakterisidal konsantrasyonlara ulaşabilen, iyi tolere edilebilen, kolay uygulanan ampirik antibakteriyel kombinasyonlar seçilmektedir (113-117).

Hasta ve merkezin özelliklerine uygun ampirik antibiyotik tedavi protokollerinin seçilmesi ve izlem planı Şekil 1’de özetlenmektedir (84,118).

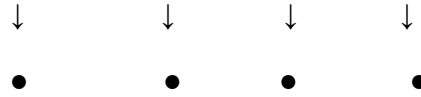
Tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için, başlanan antibiyotik tedavisi en az üç gün uygulanmalıdır. Tedaviye devam kararı hastanın durumunun sürekli değerlendirilmesine

göre verilir. Üç günden önce genel durumu bozulur ise ampirik tedavi yeniden gözden geçirilerek değişiklik yapılabilir. Stabil olan ve kültür sonuçlarına göre tedavi değişikliği gerekmeyen hastalarda antimikrobiyal tedavi değişikliği için beş gün beklenebilir. Etyoloji saptanmış hastalarda, kullanılmakta olan tedavinin spektrumu gözden geçirilerek gerekli değişiklikler yapılır (75,76,87). Uzun süreli nütropenilerde bakteriyel ve bakteri dışı etkenlerle ikincil enfeksiyon riski artmakta ve başlangıç antibiyotik tedavisinde modifikasyon gerekebilmektedir (119).

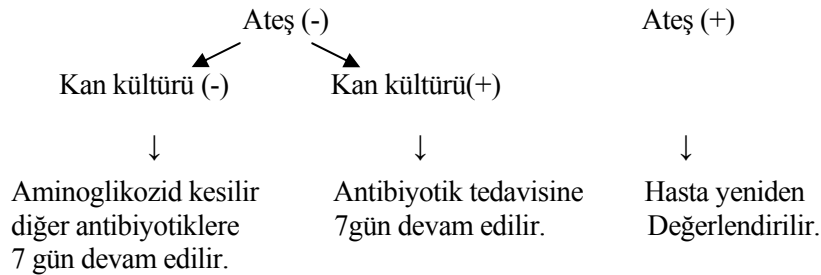
#### Dikkat edilecek noktalar

Renal fonksiyon bozukluğu/	-	+	+	-
Nefrotoksik ilaçlar				
S.aureus enfeksiyon riski	-	-	-	+
Koag. neg. staf. enf. riski	-	-	-	+
P.aeruginosa enf. riski	+	-	-	+
Hastane enfeksiyonu	-	-	-	+
Kateter enfeksiyonu	-	-	-	+
MNS 500-1000/mm <sup>3</sup>	-	+	+	-
MNS<100/mm <sup>3</sup>	+	-	-	+
	↓	↓	↓	↓
	***	***	**	***

Aminoglikozid+ Antipsödomonal Beta laktam	İkibeta- laktam Antibiyotik	Tek İlaç	Vankomisin+ Aminoglikozid+ Antipsödomonal Beta-laktam
---	-----------------------------------	-------------	--



#### 72. saatte değerlendirme



**Şekil 1** .Empirik tedavi seçimi ve izlem planı. (●) enfeksiyon etkeni saptanmışsa geniş spektrum korunarak en uygun tedavi seçilir. Yıldızlar IDSA'nın önerilerini göstermektedir; (\*\*) kullanılması konusunda yeterli veri olmayan, (\*\*\*) kullanılması önerilen antibiyotikler. Klustersky J.'nin izniyle değiştirilerek alınmıştır (30).

*Etken izole edilen ve yetmişikinci saatte ateşi düşen hastalarda tedavi:* Eğer enfeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse tedavi uygun şekilde değiştirilebilir. Hastanın geniş spektrumlu bir antibiyotik tedavisi alması sağlanmalı ve tedaviye en az 7 gün veya mikroorganizma ekarte edilene, enfeksiyon bulguları gerileyene kadar devam edilmelidir. Tedavi kesiminden önce  $MNS > 500/mm^3$  olması tercih edilir. Ancak nötropeni devam ettiği halde, yukarıda bahsedilen klinik yanıt alındıysa, hasta nötropenik iken de antibiyotik tedavisi kesilebilir. Bu durumda dikkatli bir fizik muayene ile mukozit, ülserasyon olmadığı, kateter bölgesi enfeksiyonu olmadığı saptanmalıdır. Ayrıca hastaya yakın dönemde invaziv işlem veya yakın dönemde kemoterapi planlanmıyor olması gerekmektedir (34).

*Etken izole edilemeyen yetmişikinci saatte ateşi düşen hastalarda:* Etken izole edilmeyen, enfeksiyon odağı saptanmayan hastalarda, ateş düşmüşse hastanın genel durumu değerlendirilir. Genel durumu iyi ve nötropenisi düzelmeye eğiliminde ise, yetişkinlerde parenteral tedavinin başlanmasından 48-72 saat sonra İV antibiyotik tedavisi kesilerek oral kinolon veya oral amoksisilin+klavulonat başlanabilir. Başvuruda sepsis bulguları (titreme, hipotansiyon, dehidratasyon) ve ciddi mukoziti olmayan ve  $MNS > 100/mm^3$  olan çocuklarda da benzer yaklaşım söz konusudur. Ancak pediatrik hastalarda kinolon grubu antibiyotikler tercih edilmediğinden oral sefiksime ile devam edilmesi uygun olur (120,121).

Eğer hasta ateşsiz olmasına rağmen hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa, genel durumunun iyi olması halinde İV antibiyotik tedavisi 7-14 gün sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise İV tedavi süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar uzatılır (42).

*İlk 72 saatin sonunda ateşi süren, ateşe neden olabilecek enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda;* bakteri dışı ajanlarla enfeksiyon veya kullanılan antibiyotik tedavisine yavaş yanıtı enfeksiyon, sekonder enfeksiyon gelişimi, antibiyotiklerin yetersiz doku ve serum düzeyi, ilaç ateşi gibi durumlar sözkonusudur. Bu faktörlerin olup olmadığı dikkatli değerlendirilmelidir. Ancak etken izole edilse bile bazı bakteriyel enfeksiyonlarda ateşin düşmesi için  $\geq 5$  gün geçmesi gerekebilmektedir (34).

Ateşi devam eden hasta yeniden değerlendirilmeli; önceki kültür sonuçları kontrol edilmeli, dikkatli fizik muayene, akciğer grafisi, yeniden kan ve diğer kültürler alınmalı, şüphelenilen bir odak varsa uygun görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi gerekir.

Mümkünse aminoglikozid antibiyotiklerin serum düzeyine bakılmalıdır. Bu tetkikler sonucunda, eğer enfeksiyon odağı veya enfeksiyon odağını düşündüren bulgular varsa, kullanılan antibiyotik tedavisi etkeni kapsamıyorsa modifikasyon yapılmalıdır (34).

Progresif hastalığı olan veya komplikasyon gelişen (enterokolit veya tiftitise bağlı karın ağrısı, yeni veya kötüleşen mukozit, kateter bölgesinde akıntı veya kızarıklık, pulmoner infiltrasyon, ilaç toksisite veya yan etkisi, mukozal alanlarda yeni bakteri saptanması) hastalarda, uygun antibiyotik eklenmesi veya antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi düşünülmelidir (42).

Kan veya başka kültürlerde mikroorganizma saptandıysa, geniş spektrumlu, uygun antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır. Eğer başlangıçtaki kombinasyonda vankomisin varsa ve kültürde vankomisin kullanımını gerektirecek üreme yoksa, vankomisin direnç gelişimini önlemek amacıyla kesilmelidir. Hastalık ilerlemiyorsa ve hasta düşük risk grubuna dahilse, başlangıçtaki antibiyotiklere devam edilebilir. Eğer başlangıçta sefalosporin kullanılmışsa bunun yerine karbapenem grubu antibiyotik kullanılabilir. Bununla beraber hastalık durumu uygunsa ve hasta yüksek risk grubundaysa koloni uyarıcı faktör kullanılması önerilmektedir (42,122).

Diğer bir seçenek de tedaviye ampirik olarak antifungal eklenmesidir. Çünkü bir haftadır hala ateşi olan nütropenik hastaların yaklaşık üçte birinde, özellikle *Candida* spp. veya *Aspergillus* spp. etken oldukları bir sistemik fungal enfeksiyon sözkonusudur. Ayrıca mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlar da düşünülmelidir (34,42,122).

Yüksek riskli nütropenik hastalar yakından izlenmelidir. İzlem sırasında bu hastalarda önemli bir sorun olan akciğer infiltrasyonu saptanırsa, balgamın mikroskopik incelenmesi, balgam çıkartamayan hastalarda bronkoalveolar lavaj yapılması ve/veya transbronşiyal biyopsi yapılması planlanmalıdır. İnfiltrasyon lokal yama tarzında ise öncelikle *Aspergillus* enfeksiyonu düşünülmelidir. İnvaziv işlemler yapılamayacaksa, zaman kaybetmeden amfoterisin-B başlanmalıdır. Akciğer filmi interstisyel pnömoni tablosunu düşündürürse PCP düşünülmeli ve TMP-SMZ tedaviye eklenmelidir. Ancak her iki durumda da benzer bulguların birincil hastalığa ve/veya verilen antikanser ilaçlara bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle pulmoner enfeksiyonu olan hastalarda tanıya yönelik mümkün olan her türlü girişim yapılmalıdır. İlk 4 günde ampirik tedaviye yanıtız kalan ve genel durumu giderek bozulmakta olan hastalarda akciğer biyopsisi planlanabilir. Fungal sinüzit açısından örnek alınmalı, görüntüleme ve nazal endoskopi yapılmalıdır.

Ayrıca toraks ve batın BT çekilmelidir (12,34).

### **2.2.7.3. Antimikrobiyal Tedaviye Devam Süresi**

Son kılavuza göre üç günün sonunda enfeksiyon odağı bulunamayan, 2 gündür  $MNS \geq 500/mm^3$  olan ve  $\geq 48$  saattir ateşsiz olan hastalarda antibiyotik tedavisi kesilebilir. Febril nötropeni ataklarında antimikrobiyal tedavi ilkelerine göre antibiyotik tedavisi süresi en az yedi gündür (34,123).

Ateşi düşen, kliniği iyi olan, ancak nötropenik hasta, düşük risk grubundaysa, klinik ve laboratuvar yöntemlerle enfeksiyon odağı saptanamıyorsa, 5-7 gün ateşsiz dönem sonunda veya hematolojik düzelme bulguları görülünce antibiyotik tedavisi kesilebilir.

Ağır nötropenik, mukozal lezyonu olan, vital bulguları stabil olmayan hastalarda ise antibiyotik tedavisine nötropenik dönem boyunca devam edilmelidir. Ancak enfeksiyon odağı saptanamayan ağır nötropenik bir hastada, hematolojik iyileşme bulguları olmasa da yakından izlenmek koşuluyla antibiyotik tedavisi 14. günde kesilebilir (34).

Antibiyotik tedavisine fungal enfeksiyon saptanıp amfoterisin-B eklenen hastalarda, tedavi süresi etken ajana, hastalığın ciddiyetine ve lokalizasyona göre değişebilir. Tedavisine antifungal eklenen hastada fungal enfeksiyon odağı saptanmadıysa, nötropeniden çıkmışsa, klinik olarak iyiye, abdominal ve toraks BT incelemelerinde fungal enfeksiyon şüphesi yoksa, amfoterisin-B kesilebilir. Febril nötropeni ataklarında antimikrobiyal tedavi ilkelerine göre ise, amfoterisin-B kullanımının en az iki hafta olması önerilmiştir (34,123).

Antibiyotik tedavisine amfoterisin-B eklenen hasta nötropenikse, genel durumu iyi değilse ve yüksek risk grubundaysa, antibiyotik tedavisi ve antifungal tedavisi nötropenik dönem boyunca devam etmelidir (34).

Mutlak nötrofil sayısı  $\geq 500/mm^3$  olan ve antibiyotik tedavisi altında ateşi devam eden hastalarda, fungal, mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlar açısından tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda enfeksiyon odağı saptanamayan hastalarda, ateş devam etse de  $MNS \geq 500/mm^3$  olduktan 4-5 gün sonra antibiyotik tedavisi kesilebilir (34).

Ateşi devam eden, genel durumu iyi olan hastalarda bir diğer yaklaşım da dördüncü gün antibiyotik tedavisinin kesilmesi ve enfeksiyon bulguları açısından çok yakın takip edilmesidir. Antibiyotik tedavisi kesilip izlenen bu hastalarda başlangıç antibiyotik

tedavisinin 5-7. gününde yüksek ateş devam ediyorsa, ampirik olarak amfoterisin-B başlanması düşünülmelidir (34).

Antibiyotik tedavisine devam süresi, hastanın kliniğine, nötropeni durumuna ve risk grubuna göre değişebilmektedir. Bununla beraber uzun süreli antibiyotik ve antifungal kullanımının aşırı duyarlılık reaksiyonları, hematolojik, renal yan etkiler, elektrolit dengesizliği, dirençli mikrobiyal flora gelişimi ve süperenfeksiyon riskini arttırdığı unutulmamalıdır (124).

#### **2.2.7.4. Antibiyotik Profilaksisi**

Son yıllarda yapılan prospektif, randomize çalışmalarda oral emilimleri iyi, etkili ve tolere edilebilir olan, trimetoprim-sulfometoksazol ve kinolon grubu antibiyotikler enfeksiyon profilaksisinde önerilmektedir (34).

Pnömosistis carini pnömonisi açısından risk altında olan lösemi, bazı solid tümörler, histiyositoz veya AIDS tanılı çocukların, nötropenik olup olmamalarına bakılmaksızın pnömoniyi ve bazı bakteriyel enfeksiyonları önlemek amacıyla devamlı TMP-SMZ kullanmaları gerekir. Bazı vakalarda sulfonamid grubu ilaçlara bağlı olarak gelişen miyelosüpresyon görülebilir. Bazı bakteriler ilaca direnç geliştirebilirler ve uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı olarak oral kandidiyazis görülebilir (34).

#### **2.2.7.5. Antiviral Profilaksi**

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda varisella enfeksiyonlarından korunma önemlidir. Suçiçeği veya zona ile temastan kaçınılması konusunda aile bilgilendirilmelidir. Buna rağmen bir temas olursa, seropozitif hastalarda daha düşük olmakla birlikte, serolojik durumdan bağımsız olarak 28 gün süre ile enfeksiyon riski vardır. Bu durumda hastalık öyküsü olan veya seropozitif hastalar yakından izlenir. Diğer hastalarda asiklovir kullanımı 80 mg/kg/gün oral 4 dozda, temasın 7. gününden itibaren en az 7 gün süreyle önerilir. Profilaksinin ilk 2-3 günü 30-45 mg/kg/gün, İV 3 dozda verilebilir. Bir diğer alternatif ise Varicella Zoster hiperimmünglobulini kullanımıdır. Temastan ilk 72-96 saat içinde, 12.5-25 U/kg dozda (en fazla 625 U) kas içi enjeksiyonla uygulanır. Varicella hiperimmünglobulini bulunmazsa intravenöz immünglobulin (IVIG) 400 mg/kg dozda aynı antikor titresini sağlar. Antiviral ilaçların bunun dışında kullanımı, IDSA 2002 Kılavuzunda sadece bir viral enfeksiyonun klinik veya mikrobiyolojik bulgularının

varlığında, tedavi amaçlı olarak önerilmiştir. Ancak çok ağır kemoterapi protokolleri alan, yüksek riskli hematolojik kanserli, tekrarlayan herpes enfeksiyonu gelişen veya ateşli ve nötropenik seronegatif hastalarda, herpes enfeksiyonlarını baskılamak amacıyla asiklovir kullanılabilir. Bu durumda veriliş şekli 2 yaş altında 400 mg/gün 4 dozda; 2 yaş üzerinde 800-1600 mg/gün, 4 dozdadır (38).

### **2.2.7.6. Konak savunmasını güçlendirmek**

#### **2.2.7.6.1. Büyüme faktörleri**

Büyüme faktörlerinin, nötropeni gelişmesini önlemek, nötropeni gelişmiş hastalarda nötropeni süresini kısaltmak, enfeksiyon sıklığını azaltmak; ateş süresi, hastanede yatma süresi, antibiyotik kullanımını ve tedavi maliyetini azaltmak, sonuçta sitostatik kemoterapinin devamlılığını sağlamak ve doz yoğunluğunu arttırabilmek amacıyla erişkinlerde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (125).

Çocukluk yaş grubunda nötropenik ateş atakları sırasında antibiyotik tedavisine ek olarak hematopoetik büyüme faktörlerinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda büyüme faktörlerinin kullanımıyla nötropeni süresinin kısaltılabildiği, nötropenik ateş atak sayısının azaltılabildiği, hastanede yatış süresinin kısaldığı ve sonuçta tedavi maliyetinin azaldığına dair veriler bildirilmiştir (126,127). Ancak genel sağkalım oranları üzerine etkileri henüz açık olmayan bu sitokinler için Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) kullanım endikasyonları Tablo 8'de görülmektedir (128).

Tablo 8.ASCO'nun hematopoetik büyüme faktörleri için önerdiği kullanım endikasyonları

1. Uygulanan kemoterapi protokolünde beklenen nötropenik ateş riskinin %40'ın üzerinde olması,
2. Önceki kemoterapi siklusundan sonra dökümanite edilmiş nötropenik ateş atağı varlığı ve KT dozlarında azaltma yapılmasının uygun olmaması,
3. Otolog kemik iliği transplantasyonundan sonra hematolojik düzelmenin sağlanması,
4. Periferik kan progenitör hücre mobilizasyonu,
5. Septik komplikasyon riski yüksek nötropenik ateşli hastalar.

Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF)/ Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör'ün (GM-CSF) 5µg/kg/gün (250 µg/m<sup>2</sup>/gün) dozunda kullanılması, kemoterapiden



sonra uygulanacak hastalarda kemoterapiden en az 24 saat sonra başlanması önerilmektedir (128).

#### **2.2.7.6.2. Granülosit Transfüzyonu**

Son yıllarda daha etkili antibiyotikler, intravenöz gammaglobulin ve büyüme faktörlerinden oluşan alternatif tedavilerin uygulamaya girilmesiyle granülosit transfüzyonlarının kullanımının kısıtlandığı görülmektedir (2,129). Ağır ve uzun süreli nötropenisi olan, antibiyotiklere yanıt alınamayan sepsisli hastalarda, antibiyotiklerin değiştirilmesi, büyüme faktörlerinin uygulanmasına rağmen ilerleyen bakteriyel ya da fungal enfeksiyon varlığında granülosit transfüzyonlarının uygulanabileceği bildirilmektedir (129).

#### **2.2.8. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyeti**

Nötropenik ateş ataklarında standart tedavi yaklaşımı hastanın hastaneye yatırılarak tedavi edilmesidir. Etkinlik-maliyet değerlendirmeleri son yıllarda önem kazanmış olup, büyüme faktörleri kullanımı ile hastaneye yatış süresinin kısaltılması, antibiyotik tedavisi ve maliyetin azaltılması planlanmaktadır. Maliyet her zaman için etkinlik ve toksisiteden sonra değerlendirilmektedir. Tedavi maliyetini etkileyen başlıca faktörler Tablo 9'da verilmiştir (130).

Tablo 9. Nötropenik enfeksiyonlarda tedavi maliyetini etkileyen faktörler

- 
- Hastanede yatış maliyeti
  - Antibiyotik tedavi maliyeti
  - Tanısal testler
  - Hemşire hizmetleri
  - Destek tedaviler
  - Tedavi sırasında kullanılan malzemeler
  - Medikal ve paramedikal servisler ve destekler
  - Yemek ve çamaşır yıkama servisleri
  - Ayaktan izlem maliyeti
- 

İngilterede yapılan bir çalışmada toplam maliyetin %62'sini hastanede yatış maliyetinin oluşturduğu, ortalama antibiyotik maliyetinin 297 sterlin hastanede yatış maliyetinin 960 sterlin olduğu bildirilmiştir. GM-CSF kullanımıyla nötropenik

enfeksiyonlarda tedavi maliyetinde %28 oranında azalma sağlandığını bildiren bir çalışmada GM-CSF maliyetinin değerlendirilmediği saptanmıştır (131).

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

Bu çalışma 1 Haziran 2007–28 Şubat 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bölümü'nde prospektif randomize olarak yapıldı. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.05.2007 tarihinde 05-2007/21 karar numarasıyla onay alındı. Aileler uygulanacak tedavi hakkında bilgilendirildi ve yazılı onay alındı.

#### **3.1. Hasta Gruplarının Seçimi**

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji polikliniğine başvuran veya servisinde yatan, yaşları 1-18 arasında olan ve ateşli nötropeni tanısı alan hastalar alındı. Vücut ısısının koltuk altında 1 kez  $\geq 38.5$  °C, 12 saat içinde 4 saat arayla en az iki kez 38-38.5°C ya da en az bir saat süreyle  $> 38$ °C olduğu anda MNS  $<500/\text{mm}^3$  olan veya MNS: 500-1000/ $\text{mm}^3$  arasında olup 24-48 saat içinde 500/ $\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar ateşli nötropeni olarak kabul edildi (2,13). Ateşin birincil hastalığa, transfüze edilen kan ve kan ürünleri veya diğer ilaçlara bağlı olduğu düşünülen, son üç gün içinde sistemik antibiyotik kullanımı olan, sefalosporin ve/veya karbapenemlere karşı bilinen alerjisi bulunan, karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri Form 1'e kaydedildi (Ek-1).

#### **3.2. Nötropenik Ateş Ataklarında Laboratuvar Değerlendirilmesi**

Antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce her hastanın ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Hematolojik değerlendirme, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, CRP, periferik yayma, periferik kan kültürü, port kateteri olan hastalardan kateter kültürü, idrar tetkiki ve idrar kültürü yapıldı. Kan kültür örnekleri tedavi boyunca ateşi devam eden hastalarda, ateşi olduğu günlerde bir defa olmak üzere tekrar edildi. G-CSF kullanan hastalarda

hematolojik değerlendirme gūnaşırı, kullanmayan hastalarda haftada iki kez tekrar edildi. Biyokimyasal değerlendirme hastaların durumuna göre deęişmek üzere ortalama haftada iki kez yapıldı. Santral sinir sistemi enfeksiyon bulgusu olan hastalardan lomber ponksiyon ve sitosantrifūj ile hücre sayımı, gram ve asit dirençli bakteri (ARB) boyama ve BOS kűltürü, müköz membran ve deri lezyonları bulunan hastalarda aspirasyon, yayma, gram boyama ve aspirat kűltürü, bulgusu olan hastalardan boęaz kűltürü, ishali olan hastalardan gaita yayması ve kűltürü yapıldı. Solunum yolu enfeksiyon bulgusu veya yakınması olan hastalardan akcięer grafisi çekildi. Gerekmesi durumunda batın ultrasonografisi, beyin, toraks ve batın tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

### **3.3. Tedavi Gruplarının Belirlenmesi**

Tedavi grupları ardışık randomizasyonla belirlendi. Eęer aynı hasta birden fazla nötropenik ateş atağı geçirmişse ve daha önceki antibiyotik tedavisinin üzerinden 2 haftadan uzun süre geçmişse randomizasyon sırası değiştirilmeden tedavisi düzenlendi. Tedavi gruplarından birine meropenem 60mg/kg/gün 3 dozda intravenöz infūzyon, diğerine ise sefoperazon/sulbaktam (80mg/kg/gün+ 80mg/kg/gün) 3 dozda intravenöz infūzyon şeklinde verildi.

### **3.4. Enfeksiyon Odaklarının Tanımlanması**

Her hastanın başvuru anında ayrıntılı fizik muayene ve kűltür sonuçları çıktığında enfeksiyon odakları tanımlandı. Oral kavite enfeksiyonlarına tonsillit, faranjit ve oral mukozit dahil edildi. Akcięer enfeksiyonu hastanın klinik bulguları temel alınarak radyolojik bulgularla beraber değerlendirildi. Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında yutma güçlüğü, ağrılı yutmayla birlikte sternum arkasında göğüs ağrısı tarif eden hastalarda öze fajit düşünűldü. Gastroenterit, gaytanın mikroskopik olarak incelenmesi, kűltür sonuçları enterit tablosunu açıklamasa da hastanın ishalinin sayı ve miktarı, eşlik eden kusma sayısı dikkate alınarak belirlendi. Genitoüriner sistem enfeksiyonları dört yaşımdan küçük çocuklarda laboratuvar, dört yaşımdan büyük çocuklarda ise klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildi. Rektit ve anogenital dermatit perianal mukozit olarak kabul edildi. Yumuşak doku enfeksiyonları ciltte döküntölü hastalık olarak belirlendi.

### 3.5. Ampirik Antimikrobiyal Tedavinin Değerlendirilmesi

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan bütün hastaların vital bulguları 2 saat aralıklarla kaydedildi. Vital bulguları stabil olmayan hastalar daha yakın takip edildi. Genel durumunda bozulma olan hastalar da modifikasyon 96. saatten önce yapıldı. Durumu iyi olan ancak ateşi devam eden hastalarda tedavi modifikasyonu 96-120. saatlerde değerlendirildi. Doksanaltıncı saatte ateşin devam etmesi durumunda tedaviye vankomisin 10 mg/kg/doz, 4 dozda IV infüzyon eklendi. Tedavi başlangıcından 5 gün (120 saat) veya daha sonrası ateş ve nötropeninin devam etmesi durumunda tedaviye konvansiyonel amfoterisin-B 1 mg/kg/gün tek dozda IV infüzyon olarak eklendi.

Tedavi altında akciğer enfeksiyonu bulguları gerilemeyen veya ilerleyen hastalara, TMP-SMZ 20mg/kg/gün (TMP'ye göre) 2 dozda IV infüzyon şeklinde eklendi. Ciltte herpes virus enfeksiyonu tespit edilen hastalara asiklovir 30 mg/kg/gün 3 dozda IV verildi. Ağır gastroenteriti olan hastalara ornidazol 30mg/kg/gün 3dozda IV verildi.

### 3.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Antibiyotik tedavisinin başlandığı saatten itibaren her 24 saat bir tedavi günü kabul edildi.  $MNS \geq 500/ mm^3$  olan ve enfeksiyon kaynağı saptanamayan hastalarda ateşsiz ardışık iki günden sonra, tedavi süresi 7 günden az olmamak üzere antibiyotik tedavisi sonlandırıldı. Klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümanente enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisine gereken süre devam edildi. Yatış süresi; hastaların nötropenik ateş nedeniyle hastanede kaldıkları gün, ilaç kullanım süresi ise hastanede yatış periyodunda uygulanan IV antibiyotik gün sayısı olarak tanımlandı.

Ampirik antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde bazı tanımlamalar kullanıldı.

**Modifikasyonsuz başarı;** kombinasyonda değişiklik yapılmaksızın enfeksiyon bulgularının tümüyle düzelmesi,

**Modifikasyonlu başarı;** ampirik kombinasyon değişikliği ile enfeksiyon bulgularının tümüyle düzelmesi,

**Genel tedavi başarısı;** başlangıç antimikrobiyal kombinasyona başka bir ilaç eklemeyen ya da eklenerek ateşin normal düzeylere inmesi ve nötropeninin düzelmesi, ateşin bu nötropeni periyodunda en az 7 gün süreyle ortaya çıkmaması,

**Tedavi başarısızlığı;** başlangıç tedavisinde de modifikasyon yapılmasına rağmen enfeksiyonun kontrol altına alınamaması ve primer enfeksiyon veya tedavi toksisitesine bağlı ölüm olarak tanımlandı.

### **3.7. Nötropenik Ateş Ataklarında Enfeksiyonun Dökümantasyon Şeklinin Belirlenmesi**

Klinik ve laboratuvar verileri değerlendirilerek enfeksiyonun dökümantasyon şekli aşağıda belirtilen tanımlamalara göre gruplandırıldı;

**Mikrobiyolojik dökümantasyon;** enfeksiyon odağının klinik olarak gösterilip mikrobiyolojik olarak kanıtlanması,

**Bakteriyemi;** enfeksiyon odağı olsun ya da olmasın etkenin kan kültürlerinde üretilmesi,

**Klinik dökümantasyon;** mikrobiyolojik olarak etken gösterilmeksizin lokalize enfeksiyon bulgularının saptanması,

**Olası enfeksiyon;** klinik ve mikrobiyolojik dökümantasyon yapılamayan ateşli nötropeni durumu olarak tanımlandı.

#### **Kateter enfeksiyonları;**

- **Kateter ilişkili bakteriyemi;** kateterden elde edilen kan kültüründe mikrobiyolojik olarak dökümente edilen enfeksiyona karşılık periferik kan kültüründe üreme saptanmamasıdır.

- **Kateter ilişkili olası enfeksiyon ;**

Kateterden alınan kan kültüründe üreme saptanmasına rağmen eş zamanlı periferik kan kültürünün alınmadığı durumlar,

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

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

- **Kateter tünel enfeksiyonu;** kateter tüneli boyunca eritem ve/veya hassasiyetin varlığıdır.

### 3.8. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedaviye Bağlı Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Ortaya çıkan yan etkiler, antimikrobiyal tedavide kullanılan ilaçlar dışında açıklayacak başka bir neden yoksa ve ilaçlar kesildiğinde bulgular düzeliyorsa ilaç yan etkisi olarak kabul edildi. İlaça bağlı nefrotoksisite tanımlamasında hipotansiyon, hipovolemi gibi renal fonksiyon bozukluğuna yol açan diğer faktörlerin bulunmadığı ya da sisplatin gibi nefrotoksik ilaç tedavisi uygulanmayan ataklarda kan üre azot düzeyi (BUN) ve kreatinin değerlerinin yaş için normal sınırların üstüne yükselmesi ve/veya idrar dansitesinde düşüklük ve proteinürinin varlığı esas alındı. Benzer bulgulara neden olabilecek ek patoloji olmaması durumunda serum elektrolit ve albumin düzeylerindeki değişikliklerin antimikrobiyal ilaçlara bağlı olduğu kabul edildi. Başka hepatotoksik ilaç kullanımı ya da diğer hepatotoksik durumlar olmaksızın serum alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) ve/veya bilirubin değerlerinin normal sınırların üzerine yükselmesi hepatotoksisite olarak tanımlandı.

### 3.9. Nötropenik Ateş Ataklarında Tedavi Maliyetinin Hesaplanması

Tüm ataklar için aşağıdaki parametreler değerlendirilerek her parametrenin ve tedavinin toplam maliyeti hesaplandı.

1. Hastane yatış maliyeti: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji servisinde standart odalarda bir gecelik yatak maliyeti, günlük yatış maliyeti olarak hesaplandı. Toplam yatış süresi ve günlük yatış maliyetinin çarpımı ile toplam yatış maliyeti elde edildi.
2. İlaç tedavi maliyeti: Kullanılan ilaçların hastanın kilosuna uygun doz başına düşen miktarı hesaplandı. Parantral ilaçlar için her doz uygulamasında ilacın bir birim formunun tüketildiği kabul edildi. İlaç fiyatları hastane eczanesinde bulunan ticari firma formlarının ortalama birim fiyatı üzerinden belirlendi.
  - Antimikrobiyal tedavi maliyeti: Hastaların nötropenik ateş periyodunda almış oldukları antibiyotik, antifungal ve antiviral ilaçların her hasta için günlük miktarları belirlenip kullanılan süre ile çarpımıyla toplam maliyeti elde edildi.
  - Hematopoetik büyüme faktörü maliyeti: GCSF kullanan hastaların

nötropenik ateş periyodunda günlük aldığı miktarlar belirlenip kullanılan süre ile çarpımıyla toplam GCSF maliyeti belirlendi.

- Toplam ilaç maliyeti: Nötropenik ateş periyodunda uygulanan antimikrobiyal ilaçlar ve hematopoetik büyüme faktörlerinin günlük ve toplam fiyatlarının toplamı ile günlük ve toplam ilaç maliyeti hesaplandı.
3. Hemşirelik hizmetlerinin maliyeti: Nötropenik ateş periyodunda her bir hasta için günlük ağız bakımı, kullanılan serum seti ve branül (birer adet olarak kabul edildi) fiyatlarının toplam yatış süresi ile çarpılmasıyla elde edildi.
  4. Toplam tedavi maliyeti: Hastanede yatış maliyeti, toplam ilaç maliyeti ve hemşirelik hizmetleri maliyetlerinin toplamıyla her atak için hesaplandı.

### **3.10. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışma grubunu oluşturan hasta ve ataklara ilişkin veriler Ek 1’de kaydedildi. Bu veriler SPSS The Statistical Package for the Social Sciences 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) (Microsoft, USA) programına yüklendi.

Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart sapma ( $\pm$ SD) değerleri belirlendi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) ve Fisher’in kesin olasılık testi kullanıldı. Grup ortalamaları student’s-t ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çoklu grup ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen p değeri 0.05’in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bölümü'nde 1 Haziran 2007–28 Şubat 2008 tarihleri arasında izlem ve tedavisi sürdürülen 51 kanserli çocukta toplam 97 nötropenik ateş atağı prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 29'u (%57) erkek, 22'si (%43) kız, ortalama tanı yaşı 8.5 (1.08-17.58) idi. Hastaların 29'u (%57) lenfoproliferatif, 22'si (%43) solid tümör nedeniyle kemoterapi almaktaydı. Nötropenik ateş ataklarının 61'i (%63) birincil tümörü remisyonda olan, 36'sı (%37) birincil tümörü aktif veya relaps olan hastalarda görüldü. Çalışma grubunda yer alan hastaların klinik özellikleri Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Nötropenik ateş ataklarında izlenen hastaların klinik özellikleri

Toplam hasta sayısı	51
Ortalama yaş (yıl)	8.57 (1.08-17.58)
Cinsiyet	
Erkek	29 (%57)
Kız	22 (%43)
Tümör tiplerine göre hastaların dağılımı	
Lenfoproliferatif tümörler	29 (%57)
Akut lenfoblastik lösemi	20
Non-Hodgkin lenfoma	5
Akut myeloblastik lösemi	3
Langerhans hücreli histiyositoz	1
Solid tümörler	22 (%43)
Nöroblastom	5
Ewing sarkom	4
Osteosarkom	3
Rabdomyosarkom	2
Wilms tümörü	2
Primitif nöroektodermal tümör	1
Leiomyosarkom	1
Timoma	1
Medullablastom	1
Disgerminom	1
Nazofarenks karsinomu	1
Birincil hastalık durumu	
Remisyon var	61 (%63)
Remisyon yok	36 (%37)
Ortalama MNS sayısı (mm <sup>3</sup> )	179.73 (0-480)

Tedavi gruplarındaki 51 hastanın 22'sinde (%43) 1 atak, 20'sinde (%39) 2 atak, 4'ünde (%8) 3 atak, 2'sinde (%4) 4 atak, 3'ünde (%6) 5 atak geliştiği görüldü. Lenfoproliferatif tümörlü hastalarda ortalama atak sayısı 2.1, solid tümörlü hasalarda ise 1.6 olarak bulundu. Lenfoproliferatif ve solid tümörlerin ortalama atak sayıları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.14). Çalışma kapsamında değerlendirilen 97 nötropenik ateş atağının birincil tümörlere ve atak sıklığına göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Nötropenik ateş ataklarının birincil tümörlere ve atak sıklığına göre dağılımı

Toplam atak sayısı	97
Ortalama atak sayısı	1.9 (1-5)
Atak sayılarının dağılımı	
1 atak	22 (%43)
2 atak	20 (%39)
3 atak	4 (%8)
4 atak	2 (%4)
5 atak	3 (%6)
Tümör tiplerine göre hastaların dağılımı	
Lenfoproliferatif tümörler	61 (%63)
Akut lenfoblastik lösemi	45
Non-Hodgkin lenfoma	10
Akut myeloblastik lösemi	4
Langerhans hücreli histiyositoz	2
Solid tümörler	36 (%37)
Nöroblastom	8
Ewing sarkom	7
Osteosarkom	6
Rabdomyosarkom	6
Wilms tümörü	1
Primitif nöroektodermal tümör	1
Leiomyosarkom	1
Timoma	1
Medullablastom	1
Disgerminom	1
Nazofarenks karsinomu	1

Nötropenik ateş ataklarında birincil tümör tipine göre MNS dağılımları Tablo 12'de görülmektedir. Lenfoproliferatif tümör grubundaki atakların 22'sinde (%36) MNS  $\leq 100/\text{mm}^3$ , 39'unda (%64)  $101-500/\text{mm}^3$  arasındaydı. Solid tümör grubundaki atakların 21'inde (%58) MNS  $\leq 100/\text{mm}^3$ , 15'inde (%42)  $101-500/\text{mm}^3$  arasındaydı. MNS  $101-500/\text{mm}^3$  arasında olan atak sayısı lenfoproliferatif tümörlü grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.03).

Tablo 12. Nötropenik ateş ataklarında birincil tümör tipine göre MNS dağılımı

	Toplam	Lenfoproliferatif	Solid	p
Mutlak nötrofil sayısı				0.03
≤100/mm <sup>3</sup>	43	22 (%36)	21 (%58)	
101-500mm <sup>3</sup>	54	39 (%64)	15 (%42)	
Toplam	97	61 (%100)	36 (%100)	

Nötropenik ateş tanısı ile çalışmaya alınan hastalara ardışık randomizasyonla 49 atakta (%50.5) sefoperazon/sulbaktam, 48 atakta (%49.5) meropenem tedavisi uygulandı. Nötropenik ateş atak tedavisinde uygulanan antibiyotik türüne göre hastaların klinik özellikleri Tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13. Nötropenik ateş atak tedavisinde uygulanan antibiyotik türüne göre hastaların klinik özellikleri

Ampirik antibiyotik	Sefoperazon/sulbaktam	Meropenem	p
Atak sayısı	49 (%50.5)	48 (%49.5)	
Cinsiyet			0.06
Erkek	23 (%47)	32 (%67)	
Kız	26 (%53)	16 (%33)	
Tümör tipi			1
Lenfoproliferatif	31 (%63)	30 (%62.5)	
Solid	18 (%37)	18 (%37.5)	
Ortalama yaş (yıl)	8.0±4.9	9.16±5.0	0.26
Ortalama ağırlık (kg)	25.39±14.02	28.47±15.5	0.30
Kateter durumu			0.67
Var	20 (%41)	17 (%35.5)	
Yok	29 (%59)	31 (%64.5)	
Birincil hastalık durumu			1
Remisyon var	31 (%63)	30 (%62.5)	
Remisyon yok	18 (%37)	18 (%37.5)	
Son KT'den sonra geçen süre (gün)	5.77±3.9	5.83±4.5	0.94
Profilaktik antibiyotik kullanımı			0.11
Var	28 (%57)	20 (%41.6)	
Yok	21 (%43)	28 (%58.4)	
Hemoglobin (g/dl)	8.56±1.5	8.79±2.0	0.53
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	931.39±1190.5	1047.92±1323.2	0.64
Ortalama MNS (/mm <sup>3</sup> )	162.31±160.3	197.52±180.9	0.31
MNS'ye göre			0.68
MNS<100/ mm <sup>3</sup> (n)	23 (%23.7)	20 (%20.6)	
MNS 100-500/ mm <sup>3</sup> (n)	26 (%26.8)	28 (%28.9)	
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	98408±99105	93625±100008	0.81
CRP (mg/l)	46.1±43.7	63.8±54.4	0.08

Sefoperazon/sulbaktam ve meropenem tedavisi alan hastaların cinsiyet, tümör tipi, hasta yaşı, ağırlık, kateter varlığı, remisyon durumu, son kemoterapi tarihi ile nötropenik ateş atağı arasında geçen süre, profilaktik antibiyotik kullanımı, hemoglobin, beyaz küre, ortalama MNS, trombosit sayıları ve C-reaktif protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ağır nötropenisi olan 43 atağın (%44.3) 23'ü (%23.7) CPZ/SUL tedavisi verilen grupta, 20'si (%20.6) meropenem uygulanan gruptaydı. Ağır nötropenik atak sayısı açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.68$ ). Tedavi grupları klinik ve demografik özellikler açısından homojendi.

Nötropenik ateş nedeniyle takip edilen 97 atağın 33'ünde (%34) ateşin hastanede yatarken, 64'ünde (%66) ise evde başladığı saptandı. Ateşin evde başladığı atakların 61'inde (%95.3) hastaların ilk 24 saatte, üçünde (%4.7) 24 saatten sonra hastaneye başvurduğu görüldü (Tablo 14). Her iki tedavi grubunda evdeyken ateşlenen hastaların hastaneye başvuru süreleri arasında istatistiksel farklılık görülmedi ( $p=0.17$ )

Tablo 14. Nötropenik ateş ataklarının ateş başlangıcıyla hastaneye başvuru arasındaki zaman ilişkisi

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Ateş başvuru zamanı			0.17
İlk 6 saat	14	18	
6-12 saat	6	11	
12-24 saat	5	7	
>24 saat	2	1	
Toplam	27	37	

Antibiyotik başlanması ile ateş arasındaki ilişki bir kez  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , 12 saat içinde 2 kez 38-38.5  $^{\circ}\text{C}$ , 24 saat içinde 4 kez 38-38.5 $^{\circ}\text{C}$  olarak gruplandırıldı. Nötropenik ateş ataklarında hastaların ampirik antibiyotik öncesi ateş özellikleri Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Nötropenik ateş ataklarında hastaların ampirik antibiyotik öncesi ateş özellikleri

	CPZ/SUL	Meropenem	Toplam	p
Ateş durumu				0.6
Bir kez $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	23 (%23.7)	24 (%24.7)	47 (%48.4)	
12 saat içinde 2 kez 38-38.5 $^{\circ}\text{C}$	23 (%23.7)	23 (%23.7)	46 (%47.4)	
24 saat içinde 4 kez 38-38.5 $^{\circ}\text{C}$	3 (%3.2)	1 (%1)	4 (%4.2)	
Toplam	49 (%50.5)	48 (%49.5)	97 (%100)	

Atakların 47'sinde (%48.4) bir kez 38.5 °C ve üstü, diğer ataklarda (%51.6) ise 38-38.5 °C arasında en az iki kez ateş saptandıktan sonra antibiyotik tedavisi başlandığı görüldü. Meropenem tedavi grubunda yer alan atakların 37'sinde (%77.1), CPZ/SUL alan atakların 27'sinde (%55.1) ateşin hastane dışındayken başladığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.03).

#### **4.1. Nötropenik Ateş Ataklarında Enfeksiyon Dökümantasyonlarının Değerlendirilmesi**

Atakların hepsinde başvuru sırasında hastalara PA-AC, izlemde ateşi devam eden, batın distansiyonu ve kusmaları gelişen yedi hastaya batın ultrasonografisi yapıldı. Batın ultrasonografilerinde enfeksiyon odağını tanımlayacak bulguya rastlanmadı. Fizik muayenede akciğer enfeksiyonu bulguları olan dokuz hastanın dördünde PAAC grafilerinde de infiltratif görüntü tespit edildi. Klinik olarak pnömoni düşünülen iki hastaya ateş cevabının ve klinik düzelmenin olmaması nedeniyle toraks bilgisayarlı tomografisi çekildi. Toraks BT'de her iki hastada da bilateral buzlu cam dansiteli infiltratif alanlar tespit edildi, aspergillus düşündürecek bulguya rastlanmadı. Başvuru anında ya da hastanede yatmakta iken gastroenterit gelişen hastalardan yapılan gaita kültürlerinde özgül patojene rastlanmadı. Klinik bulgulara dayanılarak gastroenterit tanımlandı.

Klinik, bakteriyemi ve bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyonlarından birinin olması durumunda enfeksiyon odağı var olarak tanımlandı. Sefoperazon/sulbaktam grubunda enfeksiyon odağı 40 atakta (%81.7) meropenem tedavi grubunda ise 32 atakta (%66.6) saptandı. Tedavi grupları arasında enfeksiyon odağı saptanan atak oranları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.19). Nötropenik ateş ataklarının 33'ünde (%34) bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyon, 32'sinde (%33) klinik enfeksiyon, 25'inde (%25.8) olası enfeksiyon ve yedisinde (%7.2) bakteriyemi tespit edildi. Tedavi grupları arasında klinik enfeksiyon (p=1), bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyon (p=0.15), bakteriyemi (p=0.71) ve olası enfeksiyon (p=0.09) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Tablo 16'da ampirik antibiyotik gruplarına göre klinik, mikrobiyolojik dökümantasyon ve olası enfeksiyonların dağılımı görülmektedir.

Tablo 16. Nötropenik ateş ataklarında antibiyotik tedavi gruplarına göre enfeksiyon dökümantasyonunun dağılımı

	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem	p
Klinik enfeksiyon	32 (%33)	16 (%32.7)	16 (%33.3)	1
Mikrobiyolojik dökümantasyon	40 (%41.2)	24 (%49)	16 (%33.3)	
Bakteriyemi dışı	33 (%34)	20 (%40.8)	13 (%27.1)	0.15
Bakteriyemi	7 (%7.2)	4 (%8.2)	3 (%6.3)	0.71
Olası enfeksiyon	25 (%25.8)	9 (%18.3)	16 (%33.3)	0.09
Toplam	97 (%100)	49 (%100)	48 (%100)	

Nötropenik ateş ataklarındaki enfeksiyon dökümantasyonları MNS'ye göre incelendiğinde MNS  $\leq 100/\text{mm}^3$  olan 43 atağın sekizinde (%18.6) olası enfeksiyon, üçünde (%7) bakteriyemi, 20'sinde (%46.5) bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyon, 12'sinde (%27.9) klinik enfeksiyon bulundu. Mutlak nötrofil sayısı  $>100/\text{mm}^3$  olan 54 atağın 17'sinde (%31.5) olası enfeksiyon, dördünde (%7.5) bakteriyemi, 13'ünde (%24) bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyon, 20'sinde (%37) klinik enfeksiyon bulundu. Nötropenik ateş ataklarının MNS ve antibiyotik tedavi gruplarına göre enfeksiyon dökümantasyonlarının dağılımı Tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17. Nötropenik ateş ataklarının MNS ve antibiyotik tedavi gruplarına göre enfeksiyon dökümantasyonlarının dağılımı

	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem	p
<b>MNS 0-100</b>				
Klinik enfeksiyon	12 (%27.9)	4	8	0.07
Mikrobiyolojik dökümantasyon	23 (%53.5)	15	8	
Bakteriyemi dışı	20	13	7	0.15
Bakteriyemi	3	2	1	1
Olası enfeksiyon	8(%18.6)	4	4	1
<b>MNS 100-500</b>				
Klinik enfeksiyon	20(%37)	12	8	0.10
Mikrobiyolojik dökümantasyon	17(%31.5)	9	8	
Bakteriyemi dışı	13	7	6	0.63
Bakteriyemi	4	2	2	1
Olası enfeksiyon	17(%31.5)	5	12	0.03

Mutlak nötrofil sayısı  $\leq 100/\text{mm}^3$  olan ataklarda CPZ/SUL ve meropenem grupları arasında klinik enfeksiyon, mikrobiyolojik dökümantasyon ve olası enfeksiyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Mutlak nötrofil sayısı  $101-500/\text{mm}^3$  olan ataklarda ise her iki antibiyotik grubu arasında klinik enfeksiyon ve mikrobiyolojik dökümantasyon enfeksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), olası enfeksiyonu olan atak sayısı meropenem grubunda daha

yüksek bulundu ( $p=0.03$ ). Mutlak nötrofil sayısı  $\leq 100/ \text{mm}^3$  olanlarda her iki grupta da mikrobiyolojik dökümantasyon oranları  $\text{MNS} > 100/\text{mm}^3$  olanlara göre daha fazla görülürken, bakteriyemi diğer dökümantasyonlara göre daha az tespit edildi.

#### 4.1.1. Enfeksiyon Odaklarının Belirlenmesi

Klinik veya mikrobiyolojik enfeksiyon odağı saptanan 65 atağın (%67), 24'ünde (%24.8) oral kavite enfeksiyonları görüldü. Yirmi iki atakta birden fazla enfeksiyon odağı vardı. Bütün ataklar değerlendirildiğinde alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) 9 (%9.3), idrar yolu enfeksiyonları 13 (%13.4), gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının (özefajit, gastroenterit, tiflit, perianal mukozit) 19 (%19.6) oranında geliştiği görüldü. Yumuşak doku enfeksiyonu (YDE) tespit edilen yedi atağın ikisi herpes zoster, üçü sellülit, ikisi akıntılı tümör kitlesi şeklindeydi. Atakların hiçbirinde izole kateter enfeksiyonu görülmedi. Kateter ilişkili enfeksiyon saptanan dört atakta buna ek olarak oral kavite, gastroenterit, alt solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyon (İYE) odakları tespit edildi. Nötropenik ateş ataklarında antibiyotik tedavi gruplarına göre klinik enfeksiyon odaklarının dağılımı Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18. Nötropenik ateş ataklarında antibiyotik tedavi gruplarına göre klinik enfeksiyon odaklarının dağılımı

	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem
Enfeksiyon odağı bulunanlar	65 (%67)	36	29
Oral kavite, burun, sinüs	24 (%24.8)	13	11
Alt solunum yolu	3 (%3.1)	2	1
Gastrointestinal sistem	5 (%5.1)	4	1
Üriner sistem	5 (%5.1)	2	3
Yumuşak doku ve cilt	2 (%2.1)	1	1
Kateter	0 (%0)	0	0
Kateter enfeksiyonu+diğer*	4 (%4.1)	3	1
Çok odaklı**	22 (%22.7)	11	11

\* 1 atakta oral kavite, gastroenterit, alt solunum yolu, idrar yolu ve kateter ilişkili olası enfeksiyon, 1 atakta oral kavite, gastrointestinal sistem, idrar yolu, kateter enfeksiyonu, 1 atakta oral kavite, idrar yolu, kateter enfeksiyonu, 1 atakta oral kavite, gastrointestinal sistem, kateter ilişkili olası enfeksiyon vardı.

\*\* Çok odaklı enfeksiyon bulguları 10 farklı kombinasyon şeklindeydi (Tablo 19).

Çoklu odaklı enfeksiyonların 5'inde oral kavite ve gastrointestinal sistem, 5'inde oral kavite, GİS ve İYE, 4'ünde oral kavite ve ASYE, 2'sinde oral kavite ve YDE, kalan 6 atakta birer atak şeklinde olmak üzere sırasıyla; YDE- İYE, GİS- İYE, ASYE- GİS,

GİS- YDE, oral kavite- GİS-YDE, oral kavite- ASYE- İYE olduğu saptandı. Çoklu enfeksiyon odaklarının dağılımı Tablo 19’da görülmektedir.

Tablo 19. Nötropenik ateş ataklarında antibiyotik tedavi gruplarına göre çok odaklı klinik enfeksiyon odaklarının dağılımı

Çoklu odak	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem
Oral kavite+ GİS+ İYE	5	4	1
Oral kavite+ GİS	5	2	3
Oral kavite+ ASYE	4	0	4
Oral kavite+ YDE	2	2	0
ASYE+ GİS	1	1	0
YDE+ İYE	1	1	0
GİS+ İYE	1	1	0
Oral kavite+ GİS+ YDE	1	0	1
GİS+ YDE	1	0	1
Oral kavite+ ASYE+ İYE	1	0	1

YDE: yumuşak doku enfeksiyonu, GİS: gastroenterit, ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu, İYE: idrar yolu enfeksiyonu.

Port kateteri olan 20 hastada gelişen 37 atağın dördünde (%10.8) kateter ilişkili enfeksiyon mevcuttu. Kateter ilişkili enfeksiyonların üçü sefoperazon/sulbaktam verilen gruptayken biri meropenem grubundaydı fakat tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.60).

#### 4.1.2. Mikrobiyolojik Dökümantasyon Enfeksiyonları ve Üreyen Mikroorganizmalar

Periferden alınan 333 kan kültürününün 40’ında (%12) üreme görülürken, port kateterden alınan 97 kültürün sadece altısında (%6.2) üreme görüldü. Atakların 33’ünde (%34) monomikrobiyal, yedisinde (%7.2) polimikrobiyal mikrobiyolojik dökümantasyon saptandı.

Mikrobiyolojik dökümantasyon saptanan 40 atağın (%41.2) dokuzunda (%22.5) Gram (-), 22’sinde (%55) Gram (+), ikisinde (%5) mantar, ikisinde (%5) mantarla birlikte Gram (+) ve beşinde (%12.5) Gram (+) ile birlikte Gram (-) etkenlerin ürediği görüldü. Mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan 40 atağın (%41.2) yedisinde (%17.5) polimikrobiyal üreme saptandı. Kan kültürlerinde Gram (-) bakterilerin 14 atakta (%35), Gram (+) bakterilerin 29 atakta (%72.5) ve mantarların dört atakta (%10) ürediği görüldü. Nötropenik ateş ataklarında mikrobiyolojik dökümantasyon edilen etkenlerin tedavi gruplarına göre dağılımları Tablo 20’de görülmektedir.



Tablo 20. Nötropenik ateş ataklarında antibiyotik tedavi gruplarına göre mikrobiyolojik dökümanite edilen etkenler

	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem
Gram (-)	9 (%22.5)	7 (%17.5)	2 (%5)
Gram (+)	22 (%55)	12 (%30)	10 (%25)
Mantar	2 (%5)	1 (%2.5)	1 (%2.5)
Gram (+) + mantar	2 (%5)	2 (%5)	0 (%0)
Gram (+) + Gram (-)	5 (%12.5)	2 (%5)	3 (%7.5)
Toplam	40 (%100)	24 (%60)	16 (%40)

Periferik kan kültürlerinde en sık *S. epidermitis*'in dokuz atakta (%22.5) ürediği görüldü. Gram (-) mikroorganizmalar içinde ise en sık *K. pnömonia* altı atakta (%15) üredi. Kateterden alınan hiçbir kültürde Gram (-) mikroorganizma üremedi.

Periferik kan kültürlerinin yedisinde ve kateter kültürlerinin dördünde, toplam dört atakta (%10) mantar ürediği ve hepsinin kandida parapsilosis olduğu görüldü. Periferik kan ve kateter kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 21'de görülmektedir.

Tablo 21. Nötropenik ateş ataklarında kan ve kateter kültürlerinde izole edilen etkenler

	Kan	Kateter
<b>Gram (+)</b>		
<i>S. epidermitis</i>	9 (%22.5)	2
Alfa. H. Streptokok	3 (%7.5)	-
<i>S. aureus</i>	2 (%5)	-
Diğer*	15(%37.5)	-
Toplam	29 (%72.5)	2 (%33.3)
<b>Gram (-)</b>		
<i>K. pneumonia</i>	6 (%15)	-
<i>A. baumannii</i>	3 (%7.5)	-
<i>P. aeruginosa</i>	2 (%5)	-
<i>P. species</i>	2 (%5)	-
<i>E. coli</i>	1 (%2.5)	-
Toplam	14 (%35)	-
<b>Fungus</b>		
<i>Candida parapsilosis</i>	4 (%10)	4
Toplam	4 (%10)	4 (%66.7)

\**S. hominis* (2), *S. hemolitikus* (2), *E. faecium* (2), *E. fecalis* (2), *M.luteus* (2), *R. Species* (2), *B.species* (2), *C. species* (1).

Atakların hepsinde hastalardan idrar kültürü alındı. Alınan 97 idrar kültürünün 13'ünde (%13.4) üreme saptandı. İdrar kültürlerinin dokuzunda (%69.2) Gram (-) dördünde (%30.8) ise Gram (+) bakteri üredi. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarında alınan idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 22. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar

	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem
<i>Gram (+)</i>			
Alfa. H. Streptokok	2 (%15.4)	1 (%7.7)	1 (%7.7)
Enterococcus faecium	2 (%15.4)	1 (%7.7)	1 (%7.7)
<i>Gram (-)</i>			
Proteus mirabilis	5 (%39)	3 (%23)	2 (%15.4)
Proteus species	2 (%15.4)	2 (%15.4)	-
Klebsiella pneumonia	2 (%15.4)	1 (%7.7)	1 (%7.7)
<i>Toplam</i>	13 (%100)	8 (%61.5)	5 (%38.5)

Çalışmada değerlendirilen kültür antibiyogramlarında CPZ/SUL ve meropenem tedavi gruplarında antibiyotik duyarlı Gram (-) mikroorganizma oranları sırasıyla % 88.9 ve %100, dirençli %11.1 ve %0, antibiyotik duyarlı Gram (+) mikroorganizma oranları sırasıyla %81.3 ve %92.3, dirençli %18.7 ve %7.7 olarak bulundu (Tablo 23). Meropenem tedavi grubunda antibiyotik dirençli Gram (-) bakteri izole edilmedi.

Tablo 23. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre antibiyotik duyarlılık oranları

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Gram (-)			0.6
Antibiyotik duyarlı	8 (%88.9)	5 (%100)	
Antibiyotik dirençli	1 (%11.1)	0 (%0)	
Gram (+)			1
Antibiyotik duyarlı	13 (%81.3)	12 (%92.3)	
Antibiyotik dirençli	3 (%18.7)	1 (%7.7)	

Antibiyotik tedavisi başladıktan sonra tekrarlanan kültürlerde %8.2 (8 atakta) oranında mikrobiyolojik yeni dökümantasyon elde edildi. Tedavi grupları arasında mikrobiyolojik yeni dökümantasyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.26). Mikrobiyolojik yeni dökümantasyonda sekiz mikroorganizmanın dördü (%50) Gram (-), biri (%12.5) Gram (+) ve üçü (%37.5) mantar idi. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre mikrobiyolojik yeni dökümantasyon ve üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 24'te görülmektedir.

Tablo 24. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre mikrobiyolojik yeni dökümantasyon ve üreyen mikroorganizmalar

	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem	p
Gram (-)	4 (%4.1)	3 (%37.5)	1 (%12.5)	
Gram (+)	1 (%1)	1 (%12.5)	0 (%0)	
Mantar	3 (%3.1)	2 (%25)	1 (%12.5)	

#### 4.2. Destek Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Nötropenik ateş nedeniyle takip edilen 97 atağın 70'inde (%72) GCSF tedavisi uygulandı. Atakların 50'sinde (%52) eritrosit süspansiyon, 46'sında (%47.4) aferezle hazırlanmış veya standart trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Sefoperazon/sulbaktam ve meropenem tedavisi uygulanan ataklarda eritrosit ve trombosit transfüzyonu ve GCSF kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tablo 25'te antibiyotik tedavi gruplarına göre yapılan destek tedavilerin dağılımı yer almaktadır.

Tablo 25. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre kullanılan destek tedaviler

		Toplam	CPZ/SUL	Meropenem	p
GCSF	Var	70 (%72)	37 (%38)	33 (%34)	0.45
	Yok	27 (%28)	12 (%13)	15 (%15)	
Eritrosit tx	Var	50 (%52)	25 (%26)	25 (%26)	0.91
	Yok	47 (%48)	24 (%24.3)	23 (%23.7)	
Trombosit tx	Var	46 (%47.4)	23 (%23.7)	23 (%23.7)	0.92
	Yok	51 (%52.6)	26 (%26.6)	25 (%26)	

#### 4.3. Tedavi Yanıtı ve Maliyetin Değerlendirilmesi

Ampirik antibiyotik tedavi başarısı; modifikasyonsuz, modifikasyonlu ve genel başarı şeklinde tanımlandı. Sefoperazon/sulbaktam tedavisi uygulanan 49 atağın 36'sında (%73.4) modifikasyonsuz, 12'sinde (%24.6) modifikasyonlu ve 48'inde (%98) genel başarı saptandı. Meropenem tedavisi uygulanan 48 atağın 43'ünde (%89.6) modifikasyonsuz, dördünde (%8.4) modifikasyonlu ve 47'sinde (%98) genel tedavi başarısı tespit edildi. Her iki antibiyotik tedavi grubu arasında modifikasyonsuz, modifikasyonlu ve genel başarı oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ( $p=0.10$ ). Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre başarı oranları Tablo 26'da görülmektedir.

Tablo 26. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre başarı oranları

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Tedavi başarısı			0.10
Modifikasyonsuz	36 (%73.4)	43 (%89.6)	
Modifikasyonlu	12 (%24.6)	4 (%8.4)	
Genel başarı	48 (%98)	47 (%98)	
Başarısızlık	1 (%2)	1 (%2)	
Toplam	49 (%100)	48 (%100)	

Her iki tedavi grubunda birer hasta nütropenik sepsis nedeniyle kaybedildi. Hastalardan biri 15 yaşında kız olup relaps Ewing sarkom nedeniyle kemoterapi almaktaydı. Nütropenik ateş atağı sırasında CPZ/SUL grubunda yer alan hastada pnömoni ve gastroenterit tablosu vardı. Postmortem kan kültürlerinde CPZ/SUL dirençli K. pnömonia ve S.aureus üredi. Diğer hasta 3.5 yaşında erkek olup AML nedeniyle indüksiyon kemoterapisi almaktaydı. Meropenem tedavisi uygulanan grupta yer alan hastanın tanı anında ağır nütropenisi ve yaygın oral kandidiyazisi vardı. Tedavi altında alınan kan kültürlerinde meropenem duyarlı K. pnömonia üredi. Nütropenik ateş atak tedavisi sırasında kaybedilen hastaların özellikleri Tablo 27’de görülmektedir.

Tablo 27. Nütropenik ateş ataklarında ölen hastaların özellikleri

Yaş/cins	Tanı	MNS (/mm <sup>3</sup> )	Hastalık durumu	Enfeksiyon odağı	Kültürde üreme	Ampirik antibiyotik	Sonuç
3.5/E	AML	<100	İndüksiyon	Oral kandidiyazis	Klebsiella pneumonia	Meropenem	12.gün ex
15/K	Ewing sarkom	<100	Relaps	ASYE, GİS	Polimikrobiyal	CPZ/SUL	12.gün ex

İki hastada da derin ve uzun süreli nütropeni, ateş, kültürde üreme olması, genel durum kötüleşmesi nedeniyle ampirik antibiyotik tedavilerine glikopeptid, antifungal ve antianaerob 3,5,7. günlerde verildi.

Mutlak nütrofil sayısının tedavinin başlangıcından  $\geq 500/ \text{mm}^3$  olduğu güne kadar olan süre, nütropeni düzelme süresi olarak tanımlandı. Sefoperazon/sulbaktam tedavisi uygulanan grupta nütropeni düzelme süresi 5.98± 4.3 (2-17) gün, meropenem uygulanan grupta ise 5.94± 3.3 (2-17) gün olarak bulundu (p=0.95). CPZ/SUL uygulanan 49 atağın 34’ünde (%69.5) nütropeni düzelme süresi  $\leq 7$  gün, 14’ünde (%28.5) 7 günden uzundu, meropenem tedavisi uygulanan 48 atağın 40’ında (%83.4) nütropeni düzelme süresi  $\leq 7$  gün, 7’sinde (%14.6) 7 günden uzundu. Her iki grupta da birer hasta nütropenisi düzelmeden kaybedildi. Nütropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre nütropeni düzelme süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Nütropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre nütropeni düzelme süresi

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Nütropeni düzelme süresi (gün)	5.98 ±4.3 (2-17)	5.94±3.3 (2-17)	0.95
Nütropeni düzelme süresine göre atak sayısı			0.13
$\leq 7$ gün	34 (%69.5)	40 (%83.4)	
$>7$ gün	14 (%28.5)	7 (%14.6)	
Toplam	48 (%98)	47 (%98)	

Ateş kontrolü; ateşin 48 saat süreyle 37°C'nin altında seyretmesi ve uygulanan antibiyotiğin kesilmesine kadar geçen sürede tekrarlamaması olarak tanımlandı. Sefoperazon/sulbaktam tedavisi uygulanan 49 atağın 37'sinde (%75.5) ateşin ilk 96 saatte, 11'inde (%22.5) ise 120. saatten sonra, meropenem tedavisi uygulanan 48 atağın 42'sinde (%87.6) ateşin ilk 96 saatte, 1'inde (%2) 96-120. saatler arasında, 4'ünde (%8.4) ise 120. saatten sonra kontrol altına alındığı görüldü. Kaybedilen her iki hastada da ateş kontrol altına alınamadı. Nötropenik ateş ataklarında CPZ/SUL ve meropeneme göre ateş kontrol süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 29).

Tablo 29. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre ateş kontrol saatleri

Ateş kontrol süresi	CPZ/SUL	Meropenem	p
≤96 saat	37 (%75.5)	42 (%87.6)	0.17
96-120 saat	0 (%0)	1 (%2)	0.49
>120 saat	11 (%22.5)	4 (%8.4)	0.08
Başarısız	1 (%2)	1 (%2)	1
Toplam	49 (%100)	48 (%100)	

Ampirik antibiyotik tedavilerinde modifikasyon 5 farklı durumda yapıldı. CPZ/SUL tedavisi uygulanan 49 atağın 13'ünde (%26.6), meropenem tedavisi uygulanan 48 atağın beşinde (%10.5) modifikasyon yapıldı. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre ampirik antibiyotik tedavisinde modifikasyon endikasyonları Tablo 30'da gösterilmektedir.

Tablo 30. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre ampirik antibiyotik tedavisinde değişiklik nedenleri

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Modifikasyon endikasyonu			0.29
Klinik kötüleşme	2 (%4.1)	0 (%0)	
Kültürde üreme	4 (%8.3)	0 (%0)	
Pnömoni	1 (%2)	1 (%2)	
Süregen ateş	3 (%6.1)	2 (%4.2)	
Süregen ateş+ kültürde üreme	3 (%6.1)	2 (%4.2)	

Ampirik antibiyotik tedavisinde modifikasyonlar glikopeptid, antifungal, glikopeptid ve antifungal, glikopeptid, antifungal ve antianaerob eklenmesi şeklinde yapıldı. Tedaviye glikopeptid eklenmesi dört atakta (%4.1), antifungal bir atakta (%1), glikopeptid+ antifungal dokuz atakta (%9.3), glikopeptid+ antifungal+ antianaerob dört atakta (%4.1) yapıldı. Nötropenik ateş ataklarının %14.4'ünde antifungal, %17.5'inde

ise glikopeptid kullanıldı. Amfoterisin-B dört atakta kültürde mantar üremesi, 10 atakta ise uzamış nötropenik ateş nedeniyle tedaviye eklendi. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre yapılan modifikasyon türleri Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre ampirik antibiyotik tedavisinde yapılan değişiklikler

	Toplam	CPZ/SUL	Meropenem
Glikopeptid	4 (%4.1)	3 (%3.1)	1 (%1)
Antifungal	1 (%1)	1 (%1)	0 (%0)
Glikopeptid+ antifungal	9 (%9.3)	6 (%6.2)	3 (%3.1)
Glikopeptid+ antifungal+ antianaerob	4 (%4.1)	3 (%3.1)	1 (%1)
Toplam	18 (%18.5)	13 (%13.4)	5 (%5.1)

Glikopeptid eklenen 17 atağın (%17.5) 12’si CPZ/SUL, beşi ise meropenem grubundaydı. Ortalama glikopeptid eklenme zamanı 4.53 (4-9) gün olarak bulundu. Antifungal eklenen 14 atağın (%14.4) 10’u CPZ/SUL, dördü meropenem grubundaydı. Antifungal ekleme zamanı ortalama 6.57 (5-10) gün olduğu görüldü

Ampirik antibiyotik tedavi gruplarına ve modifikasyon olup-olmamasına göre gelişen yan etkiler Tablo 32’de görülmektedir. CPZ/SUL grubunda organ fonksiyon bozukluğu %16.3, meropenem grubunda %12.4 görüldü. Hiçbir atakta antibiyotik tedavisini sonlandıracak ya da değiştirmeyi gerektirecek derecede organ fonksiyon bozukluğu ya da diğer istenmeyen etkiler gelişmedi. Bütün ataklarda antibiyotik tedavisi kesildikten sonra organ fonksiyonlarının kısa sürede düzeldiği görüldü. Birinci sıklıkta elektrolit bozukluğu görülürken ikinci sıklıkta karaciğer fonksiyon bozukluğu saptandı. Bu geçici fonksiyon bozuklukları modifikasyon yapılan ataklarda daha fazlaydı.

Tablo 32. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre organ fonksiyon bozuklukları

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Modifikasyonlu			0.84
Organ hasarı yok	5 (%10.2)	2 (%4.2)	
Nefrotoksisite	7 (%14.3)	2 (%4.2)	
Nefro+ hepatotoksisite	1 (%2)	1 (%2)	
Modifikasyonsuz			0.27
Organ hasarı yok	36 (%73.5)	40 (%83.4)	
Nefrotoksisite	0 (%0)	2 (%4.2)	
Nefro+ hepatotoksisite	0 (%0)	1 (%2)	
Toplam	49 (%100)	48 (%100)	

Ampirik antibiyotik tedavisine göre ateş kontrol süresi, nötropeni düzelme süresi, GCSF kullanım süresi, antibiyotik kullanım süresi, GCSF maliyeti, antibiyotik maliyeti ve toplam maliyet arasında anlamlı istatistiksel fark görülmezken ( $p>0.05$ ), yatış süresi, hemşirelik hizmet maliyeti ve yatak maliyeti meropenem grubunda anlamlı derecede daha az görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 33). Sefoperazon/sulbaktam tedavisi uygulanan ataklarda toplam maliyetin ortalama 2298.7 Yeni Türk Lirası (YTL) olduğu ve bunun %41.8'ini kullanılan antibiyotiklerin, %34'ünü GCSF'nin, %18.5'ini hemşirelik hizmetlerinin, %5.7'sini de yatak maliyetinin oluşturduğu belirlendi. Meropenem tedavisi uygulanan ataklarda toplam maliyetin ortalama 2180.23 YTL olduğu ve bunun %50.5'ini kullanılan antibiyotiklerin, %28'ini GCSF'nin, %16.5'ini hemşirelik hizmetlerinin %5'ini de yatak maliyetinin oluşturduğu saptandı. Bütün ataklar birlikte değerlendirildiğinde toplam maliyetin ortalama 2240.09 YTL olduğu ve bunun %46'sını kullanılan antibiyotiklerin, %31'ini GCSF'nin, %17.5'ini hemşirelik hizmetlerinin, %5.5'ini yatak maliyetinin oluşturduğu tespit edildi.

Tablo 33. Nötropenik ateş ataklarında tedavi gruplarına göre bazı özellikler

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Ateş kontrol süresi (gün)	3.13±4.3	2.19±3.3	0.23
Nötropeni düzelme süresi (gün)	5.98±4.3	5.94±3.3	0.95
GCSF süre (gün)	6.73±5.5	5.06±3.9	0.09
Antibiyotik kullanım süresi (gün)	9.3±3.3	8.3±2.8	0.10
Yatış süresi (gün)	10.16±4.6	8.54±2.9	0.04
GCSF maliyeti	778.6±638.4	608.9±552.3	0.16
Hemşirelik hizmet maliyeti	426.85±196.1	358.75±124.6	0.04
Antibiyotik maliyeti	961.09±675.2	1101.52±767.0	0.34
Yatak maliyeti	132.12±60.7	111.04±38.6	0.04
Toplam maliyet	2298.74±1351.5	2180.23±1141.2	0.64

Mutlak nötrofil sayısı  $\leq 100/\text{mm}^3$  olan ataklar derin nötropeni olarak tanımlandı. Nötropenik ateş tedavisi verilen 97 atağın 43'ünde (%44.3) derin nötropeni vardı. Derin nötropenik atakların 23'ü (%23.7) CPZ/SUL, 20'si (%20.6) meropenem tedavisi uygulanan grupta yer almaktaydı ( $p=0.68$ ). Derin nötropenik ataklarda ampirik antibiyotik gruplarına göre yatış süresi ( $p=0.002$ ), antibiyotik kullanım süresi ( $p=0.004$ ), ateş kontrol süresi ( $p=0.01$ ), yatak maliyeti ( $p=0.002$ ) ve hemşirelik hizmetleri maliyeti ( $p=0.002$ ) meropenem grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken antibiyotik maliyeti ( $p=0.28$ ), destek tedavi maliyeti ( $p=0.23$ ), nötropeni düzelme süresi

(p=0.12) ve toplam maliyet (p=0.10) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 34).

Tablo 34. Nötropenik ateş ataklarında derin nötropenide (MNS<100/mm<sup>3</sup>) tedavi gruplarının etkinlik ve maliyet karşılaştırması

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Atak sayısı (n)	23	20	
Ateş kontrol süresi(gün)	4.8±5.5	1.7±1.4	0.01
Nötropeni düzelme süresi(gün)	8.0±4.7	6.1±3.1	0.12
Antibiyotik kullanım süresi(gün)	11.26±3.8	8.15±2.6	0.004
Yatış süresi(gün)	12.83±5.5	8.35±2.6	0.002
GCSF maliyeti (YTL)	1065.7±717.7	813.9±655.5	0.23
Hemşirelik hizmetleri maliyeti (YTL)	538.6±231.3	350.7±110.9	0.002
Yatak maliyeti (YTL)	166.7±71.5	108.5±34.3	0.002
Antibiyotik maliyeti (YTL)*	1296.7±817.8	1031.3±762.8	0.28
Toplam maliyet (YTL)	3067.9±1539.4	2304.5±1448.6	0.10

\*Antibiyotik maliyeti, nötropenik ateş atağı süresinde uygulanan ve modifikasyona dahil edilen diğer antibiyotikler dahil edilerek hesaplandı.

Nötropenik ateş ataklarının 54'ünde (%55.7) MNS 100-500/mm<sup>3</sup> arasındaydı. Mutlak nötrofil sayısı 100-500/mm<sup>3</sup> arasında olan 54 atağın 26'sı (%48.1) CPZ/SUL, 28'i (%51.9) meropenem tedavisi uygulanan gruptaydı (p=0.68). Mutlak nötrofil sayısı 100-500/mm<sup>3</sup> arasında olan, CPZ/SUL ve meropenem tedavisi uygulanan ataklarda yatış süresi (p=0.22), antibiyotik kullanım süresi (p=0.19), yatak maliyeti (p=0.22), hemşirelik hizmetleri maliyeti (p=0.22), destek tedavi maliyeti (p=0.59), nötropeni düzelme süresi (p=0.06) ve ateş kontrol süresi (p=0.34) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, antibiyotik maliyeti (p=0.004) ve toplam maliyet (p=0.02) CPZ/SUL grubunda daha düşük bulundu (Tablo 35).

Tablo 35. Nötropenik ateş ataklarının MNS 100-500/ mm<sup>3</sup> arasında olanlarda antibiyotik gruplarının etkinlik ve maliyet karşılaştırması

	CPZ/SUL	Meropenem	p
Ateş kontrol süresi(gün)	1.6±1.9	2.5±4.2	0.34
Nötropeni düzelme süresi(gün)	4.1±2.8	5.8±3.4	0.06
Antibiyotik kullanım süresi(gün)	7.6±1.3	8.4±2.9	0.19
Yatış süresi(gün)	7.8±1.6	8.6±3.2	0.22
GCSF maliyeti (YTL)	524.7±431.6	462.4±418.6	0.59
Hemşirelik hizmetleri maliyeti (YTL)	327.92±71.2	364.5±135.2	0.22
Yatak maliyeti (YTL)	101.5±22.0	112.8±41.8	0.22
Antibiyotik maliyeti (YTL)	664.14±302.29	1151.6±779.9	0.004
Toplam maliyet (YTL)	1618.3±628.9	2091.4±877.9	0.02



Hematopoitik büyüme faktörü kullanılan ve kullanılmayan ataklarda ateş kontrol süresi ( $p=0.24$ ), antibiyotik kullanım süresi ( $p=0.67$ ), nötrojeni düzelme süresi ( $p=0.91$ ), yatış süresi ( $p=0.94$ ) antibiyotik maliyeti ( $p=0.38$ ), yatak maliyeti ( $p=0.94$ ) ve hemşirelik hizmetleri maliyeti ( $p=0.94$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, toplam maliyet GCSF kullanılan ataklarda daha yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Nötropenik ateş ataklarında GCSF kullanımına göre bazı değişkenler Tablo 36'da görülmektedir.

Tablo 36. Nötropenik ateş ataklarında hematopoitik büyüme faktörü kullanımına göre bazı değişkenler

	GCSF kullanılmayan	GCSF kullanılan	p
Atak sayısı (n)	27	70	
Ateş kontrol süresi (gün)	3.5±4.9	2.3±3.3	0.24
Antibiyotik kullanım süresi (gün)	9.0±3.6	8.7±2.8	0.67
Antibiyotik maliyeti (YTL)	1133.6±836.8	990.8±674.6	0.38
Nötropeni düzelme süresi (gün)	5.8±4.1	5.9±3.7	0.91
Yatış süresi (gün)	9.4±4.1	9.3±3.9	0.94
Yatak maliyeti (YTL)	122.2±54.4	121.4±51.1	0.94
Hemşirelik hizmetleri (YTL)	395.1±175.9	392.4±165.0	0.94
Toplam maliyet (YTL)	1651.0±1017.9	2467.3±1258.6	0.003

Birincil tümör tipine göre ateş kontrol süresi, nötrojeni düzelme süresi, antibiyotik kullanım süresi, hastanede yatış süresi, antibiyotik maliyeti, yatak maliyeti ve toplam atak maliyeti Tablo 37'de görülmektedir Nötropenik ateş ataklarında birincil tümörü lenfoproliferatif ve solid olan gruplar arasında nötrojeni düzelme süresi ( $p=0.65$ ), IV antibiyotik kullanım süresi ( $p=0.85$ ), hastanede yatış süresi ( $p=0.79$ ), antibiyotik maliyeti ( $p=0.90$ ), yatak maliyeti ( $p=0.79$ ) ve toplam maliyet ( $p=0.24$ ) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 37. Nötropenik ateş ataklarında birincil tümör tipine göre bazı değişkenler

	Lenfoproliferatif	Solid	p
Ateş kontrol süresi	2.9±4.1	2.1±3.3	0.29
Nötropeni süresi	5.8±3.6	6.1±4.1	0.65
IV antibiyotik süresi	8.8±3.1	8.7±3.2	0.85
Hastanede yatış süresi	9.4±3.9	9.2±4.0	0.79
Antibiyotik maliyeti	1037.4±741.4	1018.9±697.9	0.90
Yatak maliyeti	122.7±51.8	119.8±52.4	0.79
Toplam maliyet	2126.9±1173.5	2431.8±1357.4	0.24

Enfeksiyon dökümantasyonuna göre ateş kontrol süresi ve nötrojeni düzelme süresi en kısa olası enfeksiyon grubunda görülürken (ortalama 1 gün, 4.7 gün),

bakteriyemi dıŖı mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan grupta en uzun olarak görüldü (ortalama 4.4 gün, 7.3 gün). Antibiyotik kullanım maliyeti bakteriyemi saptanan grupta ortalama 815.7 YTL ile en düşük iken mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan grupta ortalama 1299.5 YTL ile en fazlaydı. Toplam maliyet ortalama 1884.6 YTL ile en düşük, klinik dökümantate enfeksiyonlarda bulunurken, mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan grupta ortalama 2894.4 YTL ile en yüksek saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Nötropenik enfeksiyonlar kanserli çocuklarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu enfeksiyonlarda temel yaklaşım ve tedavi prensipleri belirlenmekle beraber enfeksiyon etkenlerinin merkeze bağlı farklılık göstermesi ve her merkezin hasta bakım ve izlem şartlarının farklı olması nedeniyle, onkoloji ünitelerinin belirli zaman aralıklarında kendi verilerini gözden geçirerek tedavi yaklaşımlarında gerekli değişiklikleri yapması zorunludur (17).

Lenfoproliferatif tümörlü hastalarda gerek birincil hastalığa, gerekse uygulanan yoğun kemoterapi şemalarına bağlı ortaya çıkan immün sistem fonksiyon bozukluğu, nötropenik enfeksiyon riskini arttırmakta ve seyrini olumsuz yönde etkilemektedir (12). Solid tümörlü hastalarda ağır nötropenik enfeksiyon riski lenfoproliferatif tümörlü gruba oranla düşüktür. Solid tümörlü grupta uygulanan kemoterapi rejimlerine bağlı olarak nötropeni süresi ve derinliğinin daha az olduğu bildirilmektedir (132). Ülkemizde yapılan 117 febril nötropenik atağın incelendiği bir çalışmada, atakların %82.9'unun lösemi ve lenfomalı hastalarda, %17.1'inin solid tümörlü hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (133). Petrilli ve ark. (97) ile Nahman ve ark. (134) tarafından yapılan çalışmalarda lenfoproliferatif hastalık grubundaki nötropenik ateş atak oranları sırasıyla %67 ve %67.5 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmadaki 51 hastanın 29'unun (%56.8) lenfoproliferatif tümörü ve 22'sinin (%43.2) solid tümörü vardı. Nötropenik ateş ataklarının beklendiği gibi lenfoproliferatif tümörü olan grupta solid tümörlü olanlara göre daha yüksek olduğu görüldü (%62.9, %37.1).

Tüm nötropenik ateş atakları değerlendirildiğinde, atakların % 44.3'ünün ağır nötropenik atak olduğu saptandı. Ortalama MNS  $179.73/\text{mm}^3$  (0-480) ve ortalama lökosit sayısı  $989.05/\text{mm}^3$  (30-8750) idi. Kebudi ve arkadaşlarının (135) genellikle lösemi dışındaki hastaların tedavi edildiği merkezlerinde atakların %59'unun

ağır n6tropenik atak olduğu, ortalama l6kosit sayısının  $632\pm 460/\text{mm}^3$ , MNS'nin ortalama  $135\pm 141/\text{mm}^3$  olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ağır n6tropenik atak oranları daha az g6r6ld6. Evdeyken ateşlenen atakların %95'inin ilk 24 saatte hastaneye başvurduğu g6r6ld6. Atakların %48'inde bir kez  $\geq 38.6$  °C ateş olması ile antibiyotik tedavisi başlandı. Çalışmamızdaki ağır n6tropenik atak sayısının diğer çalışmalara g6re daha az olması hastaların erken başvurusu ile ilişkili olabilir.

N6tropenik ateş nedeniyle değerlendirilen hastaların ilk fizik muayenelerinde klinik enfeksiyon bulgularının %50'sinden daha az saptandığı ve en sık klinik enfeksiyon odaklarının gastrointestinal sistem ve 6zellikle mukozalar olduğu bilinmektedir (11,12,36). EORTC'nin çalışmalarında ağız ve farenks, alt solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonların en sık g6r6ld6đ6 odaklar olarak bildirilmektedir (104). Bu çalışmada atakların %31'inde klinik enfeksiyon saptandı. Enfeksiyon odakları arasında birinci sırada oral kavite ile ilişkili enfeksiyonlar (%24.8), ikinci sırada ise gastrointestinal enfeksiyonlar (%19) tespit edildi.

N6tropenik ateşli hastalarda mikrobiyolojik d6k6mantasyon oranları değerliklik g6stermektedir. 6lkemizde n6tropenik ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda klinik d6k6mante enfeksiyon oranı %17-59, mikrobiyolojik d6k6mante enfeksiyon %25-49, bakteriyemi %6-8 ve olası enfeksiyon oranları %16-42 arasında bildirilmiştir (135-138). Bu çalışmada olası enfeksiyon %27.8, mikrobiyolojik d6k6mantasyon oranları bakteriyemi %7.2, bakteriyemi dışı %34, klinik enfeksiyon %31 bulundu. Klinik enfeksiyon, mikrobiyolojik d6k6mantasyon ve olası enfeksiyon oranları literat6rdeki diğer çalışmalarla uyumlu g6r6lmektedir.

1970'li yıllarda n6tropenik enfeksiyonlarda Gram (-) bakteriler ilk sıradayken 1980'den itibaren Gram (+) bakterilerin sıklığında artış saptanmıştır. N6tropenik ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda Gram (+) bakteri 6reme oranları %30-76, Gram (-) bakteri 6reme oranları da %20-67 olarak bildirilmiştir (138-144). Gram (+) etkenlerin %79'unda stafilokoklar izole edilmiş olup bu sonuç sık kullanılan santral ven6z kateterlerin Gram (+) etkenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırmasına bağlanmaktadır (16,104,140). Bu çalışmada bakteriyemi ve bakteriyemi dışı mikrobiyolojik d6k6mante enfeksiyon oranı %41.2 bulundu. Kan k6lt6rlerinde patojen mikroorganizmaların %12 oranında 6rediği, bunların %35'inin Gram (-), %72.5'inin Gram (+) ve %10'unun mantar olduğu g6r6ld6. Literat6rde olduğu gibi bu çalışmada da 6reyen

mikroorganizmaların çoğunluğunu Gram (+) bakteriler oluşturmaktadır. Gram (+) mikroorganizmaların daha çok üremesinin nedeni atakların %38'inde hastalarda port kateterin bulunması olabilir.

Port kateter kullanımının ve uzamış nütropenin fungal enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada fungal enfeksiyon 4 atakta (%4.1) saptandı ve bu hastaların hepsinde port kateter mevcuttu. Fungal enfeksiyon görülme sıklığı Peltola ve ark. (145)'nin çalışmasında %3, Kandemir ve ark. (141)'nin çalışmasında ise %19 olarak bildirilmiştir.

Antibiyotik duyarlılık ve direnç oranları merkezlerin florasına ve üreyen mikroorganizmaların cinsine göre değişebilmektedir. Özyılkan ve ark (6)'larının imipenem-silastatin ve CPZ/SUL etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında %73 mikrobiyolojik dökümantasyon ve bunların %62'sinin Gram (+) mikroorganizma olduğu gösterilmiş. Her iki tedavi grubunda da başlangıç tedavisine yanıt %60 olarak bildirilmiştir. Akalın ve ark. (146)'ı yaptıkları çalışmada en sık karşılaşılan ve en çok sorun yaratan Gram (-) bakteriler için en etkili antibiyotiklerin imipenem ve CPZ/SUL olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan değişik çalışmalarda Gram (-) bakterilerin CPZ/SUL'a %49-100, Gram (+)'lerin %40-98 duyarlı olduğu bildirilmiştir (7,8,146,147). Çalışmamızda değerlendirilen kültür antibiyogramlarında CPZ/SUL ve meropenem tedavi gruplarında antibiyotik (AB) duyarlı Gram (-) mikroorganizma oranları sırasıyla %88.9 ve %100, dirençli %11.1 ve %0 olarak bulundu. Antibiyotik duyarlı Gram (+) mikroorganizma oranları sırasıyla %81.3 ve %92.3, dirençli %18.7 ve %7.7 olarak bulundu. Meropenem tedavi grubunda antibiyotik dirençli Gram (-) bakteri görülmedi. Her iki antibiyotik de Gram (+) mikroorganizmalara benzer etkinliktedir. Üreyen Gram (-) mikroorganizma sayısının çok az olması nedeniyle antibiyotiklerin Gram (-) mikroorganizmalara etkinliği konusunda yorum yapmak güçtür.

Son yıllarda nütropenik ateş tedavisinde kombinasyon tedavileri kadar etkili olmaları nedeniyle karbapenemler, üreidopenisilinler ve sefalosporinler (seftazidim, sefepim) monoterapide kullanılmaktadır. Sefoperazon/sulbaktam üçüncü kuşak sefalosporin grubu olup Gram (+) ve Gram (-) etkinliği vardır. Sefoperazon/sulbaktamın nütropenik ateş tedavisinde etkinliği ile ilgili erişkin hasta gruplarını içeren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve CPZ/SUL'un tedavi başarısı %48-88 olarak bildirilmiştir (6-8). Meropenem monoterapisi ile piperasilin-amikasin kombinasyon

tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada modifikasyonsuz tedavi başarısı meropenemde %76.6, piperasilin-amikasin kombinasyonunda %64.6 bulunmuştur (10). Nötropenik ateşli hastalarda sefepim ve meropenem monoterapisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, modifikasyonsuz tedavi başarısı sefepim verilen grupta %66.7-68, meropenem grubunda ise %60.9-87.5, genel tedavi başarısını ise her iki grupta da %100 olarak bildirilmiştir (9,148). Bu çalışmada CPZ/SUL ve meropenemin modifikasyonsuz tedavi başarısı sırasıyla %73 ve %89.5, genel tedavi başarısı ise her iki grupta da %98 olarak bulundu. Her iki antibiyotiğin tedavi başarısı arasında fark saptanmadı. Meropenemin modifikasyonsuz ve genel tedavi başarısı literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu oldu. Sefoperazon/sulbaktamda meropenem kadar etkili bulundu.

Her merkezin kendi koşullarına ve deneyimlerine göre yaptıkları modifikasyon türleri değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalarda glikopeptid kullanma oranları %8-37, antifungal kullanımı %8-25 olarak bildirilmiştir (133,135,142). Glikopeptid grubu antibiyotiklerin modifikasyonlarda daha çok kullanılmasının nedeni olarak Gram (+) bakteriyemi oranının yüksek olduğu düşünülmüştür (142). Bu çalışmada modifikasyon yapılan 18 atağın dördünde (%22.2) glikopeptid, birinde (%5.6) antifungal, dokuzunda (%50) glikopeptid + antifungal, dördünde (%22.2) de glikopeptid + antifungal + antianaerob şeklindeydi. Bütün ataklarda antifungal kullanımı %14.4, glikopeptid kullanımı %17.5'ti. Antifungal kullanımı dört atakta kültürde üreme nedeniyle 10 atakta da uzamış nötropeni nedeniyle ampirik olarak yapıldı.

Winston ve arkadaşlarının (8) çalışmasında CPZ/SUL kullanımıyla ilişkili %4 cilt döküntüleri, %1 bulantı, %31 ishal ve %10 koagülopati geliştiği bildirilmiştir. Sefepim ve meropenem monoterapisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki antibiyotik tedavisinde de ciddi yan etki gelişmediği bildirilmiştir (149). Meropenem kullanımıyla ilişkili böbrek hasarı ve cilt döküntüleri bildirilmezken karaciğer hasarı %15, ishal, bulantı ve kusma %8 olarak rapor edilmiştir (150). Çalışmamızda ampirik antibiyotik tedavi gruplarına ve modifikasyon olup-olmamasına göre gelişen organ bozuklukları hiçbir atakta antibiyotik tedavisini sonlandıracak ya da değiştirmeyi gerektirecek derecede değildi. Sefoperazon/sulbaktam grubunda organ fonksiyon bozukluğu %8.2, meropenem grubundaysa %6.2 oranında görüldü. Birinci sırada elektrolit bozukluğu görülürken ikinci sırada karaciğer fonksiyon bozukluğu saptandı. Bu geçici fonksiyon bozukluklarının modifikasyon yapılan ataklarda daha fazla olması nedeniyle bu yan

etkilerin antifungal kullanımından kaynaklandığı düşünöldü. Bütün ataklarda antibiyotik tedavisi kesildikten sonra organ fonksiyonları kısa sürede düzeldi.

Nötropeni düzelme süresi altta yatan hastalığın türü, uygulanan kemoterapi protokollerine ve hastalık durumuna göre değışiklik gösterir. Meropenem ve CPZ/SUL tedavilerinin değeriendirildiğı çalışmalarda nötropeni düzelme süresi 6-7 gün, antibiyotik kullanma süresi 10-14 gün olarak bildirilmiştir (8,150). Winston ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada derin nötropenik ataklarda nötropeni düzelme süresi her iki grupta da ortalama 7 gün, antibiyotik kullanım süresi CPZ/SUL verilen grupta ortalama 12 gün, imipenem verilen grupta 14 gün olarak bulunmuştur. Sefoperazon/sulbaktam ve meropenem kullanan hastalar arasında ateş kontrol süresi, nötropeni düzelme süresi ve antibiyotik kullanım süreleri arasında fark bulunmadığı göröldü. Meropenem monoterapisiyle seftazidim+ amikasin kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada nötropeni düzelme süresi meropenem uygulanan ataklarda 6 (1-37) gün olarak bildirilmiştir (150). Meropenem ve sefepim tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise meropenem kullanılan ataklarda nötropeni düzelme süresi 6 gün, antibiyotik kullanım süresi ise 10 gün olarak bildirilmiştir (148). Bu çalışmada CPZ/SUL ve meropenem uygulanan ataklarda nötropeni düzelme süreleri ve antibiyotik kullanım süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Nötropenik ateş atak tedavisinde tedavi maliyetleri uygulanan antibiyotik, altta yatan hastalık, nötropeni ağırlığı ve GCSF kullanılıp kullanılmamasına bağılı olarak değışebilmektedir. Çeşitli araştırmalarda nötropenik ateş ataklarında hasta başına düşen antibiyotik maliyeti 300-500 USD, yatak maliyeti 1500-3000 USD arasında değışmektedir. Toplam tedavi maliyeti tümör gruplarına göre farklılık göstermekte olup lenfoproliferatif tümörlü hastalarda 1300-18000 USD, solid tümörlü hastalarda 2000-8000 USD'dir (151). Bu çalışmada CPZ/SUL uygulanan ataklarda ortalama atak maliyeti 2298 YTL ve meropenem kullanılan ataklarda ise ortalama 2180 YTL olarak bulundu. Gelişmiş ölkelerin aksine ölkemizde yatak maliyeti toplam tedavi maliyetinin sadece %5-5.5'unu, antibiyotik maliyeti ise %50'ye yakın kısmını oluşturmaktaydı.

Derin nötropenik ateş tedavisinde meropenem uygulanan ataklarda ateş kontrol süresi, antibiyotik kullanım süresi ve yatış süresi CPZ/SUL tedavisi verilen ataklara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Hemşirelik hizmetleri maliyeti ve yatak maliyeti meropenem tedavisi alan grupta daha azken, antibiyotik maliyeti ve toplam atak

maliyeti açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı. Meropenem ve seftazidimin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada  $MNS \leq 100/mm^3$  olan ataklarda, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ve ateş nedeni bulunamayan febril nötropenik ataklarda da meropenemin daha etkili olduğu bulunmuştur (152).  $MNS 100-500/mm^3$  arasında olan nötropenik ataklarda CPZ/SUL ve meropenem uygulanan hastalarda ateş kontrol süresi, nötropeni düzelme süresi, antibiyotik kullanım süresi, yatış süresi ve yatak maliyeti açısından anlamlı fark görülmezken, antibiyotik maliyeti (664YTL,1151YTL) ve toplam atak maliyeti (1618YTL,2091YTL) CPZ/SUL verilen grupta daha düşük bulundu. Çalışmada takip edilen atak sayısının az olması, nötropeni derecesine göre literatürde meropenem ve CPZ/SUL etkinliğini karşılaştıran çalışma olmaması ve bu çalışmadaki derin nötropenik atak sayısının az olması nedeniyle yorum yapmak için daha geniş vaka serilerini içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Birincil tümör tipine göre ateş kontrol süresi, nötropeni düzelme süresi, antibiyotik kullanım süresi, hastanede yatış süresi ve maliyetler açısından anlamlı fark bulunmadı. Doksan altı nötropenik ateş atağının incelendiği bir tez çalışmasında ateş kontrol süresi, nötropeni düzelme süresi, yatış süresi ve antibiyotik kullanım süresinin solid tümörlerde lenfoproliferatif tümörlere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (153). Bu çalışmada tümör tiplerine göre ateş kontrol süresi, nötropeni düzelme süresi, antibiyotik kullanım süresi, hastanede yatış süresi ve maliyetler açısından farklılık saptanmadı. Ortalama MNS'nin solid tümörlü ataklarda daha düşük olması bu durumu açıklayabilir.

Çocukluk çağı nötropenik ateş ataklarında GCSF'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Yaş, medikal öykü, hastalığın özellikleri ve kemoterapi rejiminin miyelotoksitesitesi gibi yüksek risk faktörleri olan nötropenik ateş ataklarında primer profilaksi uygun görülmektedir (154). GCSF'nin nötropenik ateş nedeniyle kullanımının 962 atakta incelendiği bir atakta mortalite üzerine bir avantaj sağlamadığı görülmüştür (155). Onüç çalışmada toplam 1518 atağın dahil edildiği bir derlemede GCSF alan hastalarda nötropeni süresi, hastanede yatış süresi ve enfeksiyona bağlı mortalitenin azaldığı gözlenmiştir (156). Bu çalışmada hematopoietik büyüme faktörü kullanan ve kullanmayan hastalarda ateş kontrol süresi, antibiyotik kullanım süresi, nötropeni düzelme süresi, hastanede yatış süresi, antibiyotik maliyeti, yatak maliyeti ve hemşirelik hizmetleri maliyeti açısından anlamlı fark bulunmazken, toplam maliyetin GCSF kullanılan ataklarda anlamlı derecede yükseldiği görüldü.



Sonuç olarak CPZ/SUL ateşli nütropenik hastaların ampirik tedavisinde meropenem kadar etkilidir ve güvenle kullanılabilir. Her iki ilacın tedavi maliyetleri açısından aralarında fark bulunmamıştır. Derin nütropenik ataklarda ateş kontrol süresi, antibiyotik düzelme süresi ve yatış süresi meropenem kullanılan grupta daha düşük bulunmasına rağmen bu konuda yorum yapabilmek için daha geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Nötropenik ateş atakları lenfoproliferatif tümörlü çocuklarda daha sık görülmektedir.
2. Port kateterlerin invaziv girişimleri azaltması ve tedavide kolaylık sağlaması nedeniyle kullanımı son zamanlarda artmaktadır. Bölümümüzde port kateter %40'lara varan oranda kullanılmaktadır.
3. Nötropenik ateş ataklarının %41.2'sinde mikrobiyolojik dökümantasyon, %33'ünde klinik enfeksiyon ve %25.8'inde olası enfeksiyon saptandı.
4. Klinik enfeksiyon saptanan ataklarda oral kavite ile ilişkili enfeksiyonlar birinci sırada yer almaktadır.
5. Mikrobiyolojik dökümanente enfeksiyonların çoğunda Gram (+) bakteriler sorumludur.
6. Başlangıç ampirik tedasına modifikasyonsuz yanıt oranı CPZ/SUL için %73.4, meropenem için %89.6 ve genel tedavi başarısı her iki grup içinde %98 bulunmuştur.
7. Sefoperazon/sulbaktam ve meropenemin etkinlik ve tedavi maliyetleri arasında fark saptanmamıştır.
8. Derin nötropenik ataklarda meropenem kullanılması ateş kontrol süresi, antibiyotik kullanım süresi ve yatış süresini kısaltırken tedavi maliyetini azaltmamaktadır.
9. Sefaperazon/sulbaktam ve meropenem kullanımıyla ilişkili ciddi organ fonksiyon bozukluğu görülmedi.
10. Glikopeptid kullanımının %17.5, antifungal kullanımının ise %14.4 olduğu saptanmıştır.
11. Nötropenik ateş atağında toplam maliyetin en önemli bölümünü antibiyotik maliyeti oluşturmaktadır.
12. Nötropenik ateş ataklarında GCSF kullanımının tedaviye yanıtı değiştirmediği, tedavi maliyetini arttırdiği saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Çevik N. Pediatric Hodgkin's disease in Türkiye. Postgraduate Course on Pediatric Oncology, 4-9 May 1992, Ürgüp, European School of Oncology.
2. Infections Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis*, 1997;25:551-573.
3. Jandula BM, Martino R, Gurgi M, Manteiga R, Sierra J. Treatment of febrile neutropenia with cefepime monotherapy. *Chemother*, 2001;47(3):226-231.
4. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, 1999;341:312-318.
5. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother*, 1998;41:13-24.
6. Özyılkan Ö, Yalçıntaş Ü, Başkan S. Imipenem-Cilastatin versus Sulbactam-Cefoperazone plus Amikacin in the Initial Treatment of Febrile Neutropenic Cancer Patients. *The Korean Journal of Internal Medicine* 1999; 14(2):15-19.
7. Horiuchi A, Hasegawa H, Kageyama T, Yonezawa T, Kitani T, Masaoka T, et al. Efficacy of Sulbactam/Cefoperazone for the Treatment of Infections in Patients With Hematologic Diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1989;12:215-219.
8. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. randomized Comparison of Sulbactam/Cefoperazone with Imipenem as Empirical Monotherapy for Febrile Granulocytopenic Patients. *CID* 1998;26:576-83.
9. Kutluk T, Kurne O, Akyüz C, Ceyhan M, Kanra G, Büyükpamukçu M, et al. Cefepime vs. Meropenem as Empirical Therapy for Neutropenic Fever in Children With Lymphoma and Solid tumours. *Pediatr Blood Cancer*, 2004;42:284-286.

10. Düzova A, Kutluk T, Kanra G, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turkish J Pediatr*, 2001;43:105-109.
11. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol*, 2000;27(3):335-346.
12. Freifeld AG, Wlasek TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Raven publishers; 1997. P. 1069-1114.
13. Gaya H. Empirical therapy of infections in neutropenic patients. *Br J Hematol*; 101(1):5-9.
14. Ağaoğlu L, Neoplastik Hastalıklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, (yazarlar). *Pediatric 3. baskı*, İstanbul, 2002:1103-6.
15. Groll HA, Irwin RS, Lee JW, et al. Management of specific infectious complications in children with leukemias and lymphomas. In: Patrick CC. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 111-30.
16. Sarıalioğlu F, Büyükpamukçu M, Kanra G. Kanserli çocuklarda infeksiyon I. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1988;9:103-116.
17. Sarıalioğlu F, Kanra G, Büyükpamukçu M. Kanserli hastalarda infeksiyon II. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1988;9:117-126.
18. Lernbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall C, Chanock S. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1997;19(5):399-417.
19. Akan H. İmmünoşüpresif konakta risk faktörleri. *Febril Nötropeni*, 1998;10:7-10.
20. Hathorn JW. Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infections in immunocompromised hosts, *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1993;5:1054-7.

21. Tenovuo J. Clinical applications of antimicrobial host proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in xerostomia: efficacy and safety. *Oral Dis*, 2002;8:23-9.
22. Velliyagounder K, Kaplan JB, Furgang D. One of two human lactoferrin variants exhibits increased antibacterial and transcriptional activation activities and is associated with localized juvenile periodontitis. *Infect Immun*, 2003;71:6141-7.
23. Ögütman R. Host defence mechanisms. In: Ögütman R (eds), *Medical Microbiology*. 1. baskı. İstanbul;1992: 360-3.
24. Brown EJ, Berger M, Joiner KA. Classical complement pathway activation by antipneumococcal antibodies leads to covalent binding of C3b to antibody molecules. *Infect Immun*, 1983;42:594-8.
25. Rollides E, Walsh TJ, Pizzo PA, et al. Granulocyte colony stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis*, 1991;163:579-83.
26. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am*, 1995;79(2):559-80.
27. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1993;7(5):937-960.
28. Harris AA, Levin S, Trenholme GM. Selected aspects of nosocomial infections in the 1980s. *Am J Med*, 1984;31:3-10.
29. Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy. Past problems, current solutions, future challenges. *Cancer*, 1984;54:2649-2661.
30. Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer*, 1993;29A(Suppl 1):6-10.
31. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis*, 1990;161:397-401.

32. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*, 1992;10(2):316-322.
33. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am*, 1996;10(4):777-796.
34. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 2002;34:730-51.
35. Barson WJ, Brady MT. Management of infections in children with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1987;1(4):801 -839.
36. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. *Br J Hematol*, 1997;99:580-588.
37. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn H, eds. *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker Press;1995. P.1-44.
38. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler, et al. *Pediatric Febrile Neutropenia Handbook*, 2003:1-30.
39. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis*, 2001;32:1249-72.
40. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*, 2001;32:331-50.
41. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis*, 1978;137(1):14-29.
42. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel enfeksiyonlara yaklaşım ve ampirik antimikrobiyal tedavi. *Flora*, 1998;3:3-13.

43. Levine AS, Schimpff SC, Grow RG, Young RC. Hematologic malignancies and other marrow failure states: Progress in the management of complicating infections. *Semin Hematol*, 1974;11(2):141-147.
44. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Ünal S, et al. Comparison of meronem with amikasin plus ceftazidim in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meronem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents*, 1999;13:15-9.
45. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patient: a review. *Am J Med*, 1994;97:256-64.
46. Rolston KVI, Raad I, Whimbey E, et al. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klastersky JA (eds), *Febrile Neutropenia, 2<sup>nd</sup> International Symposium*, Germany, Springer, 1997:53-6.
47. Galani I, Xiruchaki E, Kanellakopoulou, et al. Transferable plasmid mediating resistance to multiple antimicrobial agents in *Klebsiella pneumonia* isolates in Greece. *Clin Microbiol Infect*, 2002;8:579-88.
48. Jacoby G, Han P. Detection of the extended spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumonia* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*, 1996;34:908-11.
49. Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed 3, New York, Churchill Livingstone, 1990;p 2265-2275.
50. Kirkpatrick CH. Host factors in defence against fungal infections. *Am J Med*, 1984;30:1-12.
51. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection II. Nonbacterial infections. *J Pediatr*, 1991;119:845-857.
52. Korten V. Nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonların epidemiyolojisi. *Febril Nötropeni*, 1998;10:14-6.

53. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1993;5:945-6.
54. Aoun M, Van der Auvera P, Devleeshover C, et al. Bacteremia caused by non-aeruginosa *Pseudomonas* species in a cancer center. *J Hosp Infect*, 1992;22:307-16.
55. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al. Gram positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Annals of Internal Medicine*, 1988;108:30-5.
56. Donaldson SS, Glatstein E, Vosti KL. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease: relationship to radiation, chemotherapy and splenectomy. *Cancer*, 1978;41:1949.
57. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, Kuhn SM, Pritchett J, Kehl SC, et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin / ciprofloxacin / heparin flush solution: a randomized, multicenter double-blind trial. *J Clin Oncol*, 2000;18(6):1269-1278.
58. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis*, 1992;15:197-210.
59. Skrickova J, Mayer J, Vorlicek J. Pulmonary infiltrate etiology in leukemic patients with fever. *Febrile Neutropenia. 2<sup>nd</sup> International Symposium*, Germany, Springer, 1997:103-6.
60. Potenza L, Luppi M, Morselli M. Leukemic pulmonary infiltrates in adult acute myeloid leukemia: a high resolution computerized tomography study. *Br J Haematol*, 2003;120:1058-61.
61. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*, 1982;72:101-11.
62. Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4<sup>th</sup> edition, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001:1239-82.



63. Hughes WT, Smith BL. Intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1983;24:300-1.
64. Dreizen S. Oral candidiasis. *Am J Med*, 1984;30:28-33.
65. Ninane J. And a multicentre study group. A multicentre study of fluconazol versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological and oncological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994;13:330-7.
66. Biberoglu K. Nötropenik hastalarda gelişen bakteri dışı enfeksiyonların tedavisi. *Febril Nötropeni*, 1998;10:51-4.
67. Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1992;11:99-109.
68. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. 1. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr*, 1991;119(5):679-694.
69. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Eng Med*, 1994;330(4):257-262.
70. Yogev R. Central nervous system infections in the immunocompromised host. In: Patrick CC. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. Lippincott Williams and Wilkins, 2001;450-467.
71. Gilman AL, Cohen BA, Urbach AH. *Pyoderma gangrenosum* as a manifestation of leukemia in childhood. *Pediatrics*, 1988;81:846-8.
72. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes. *Medicine*, 2000;79:250-60.
73. Folatre I, Zolezzi P, Schimidt D, et al. Infections caused by *Varicella zoster* virus in children with cancer aged less than 15 years old. *Rev Med Chil*, 2003;131:759-64.

74. Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989;25(suppl 2):S9-S16.
75. Miller MJ. A guide to specimen management in clinical microbiology. Washington DC: ASM Press, 1996.
76. Isenberg HD. Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press, 1998.
77. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey-Scott's. Diagnostic Microbiology. 11th ed. St. Louis: Mosby, 2002.
78. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: Clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-60.
79. Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, et al. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis*, 1999;18:556-8.
80. Whimbey E, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. *J Clin Microbiol*, 1984;19:766-71.
81. McDonald LC, Weinstein MP, Elting LS, et al. Controlled comparison of BacT/ALERT FAN aerobic medium and VATEC fungal blood culture medium for detection of fungemia. *J Clin Microbiol*, 2001;39:622-4.
82. Weinstein MP, Mirrett S, Wilson ML, et al. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, 1994;32:2103-6.
83. Mahon CR, Manuselis G. Diagnostic Microbiology. Philadelphia: WB Saunders Co., 2000.
84. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*, 1990;161:381-396.

85. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr*, 1988;113:641-646.
86. Lehrbecher T, Venson D, deHaas M, et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*, 1999;29:414-9.
87. Engel A, Steinbach G, Kern P, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: Comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis*, 2001;32:832-5
88. Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP, Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med*, 1984;30:20-27.
89. Ergin Ç. Akciğerin Mantar Enfeksiyonlarının Tanısında Kültür ve Serolojik Testlere Güncel Yaklaşımlar. *Klimik Dergisi*, 2008;21(2):42-46.
90. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003;10:882-5.
91. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al. Plasma (1->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet*, 1995;345:17-20.
92. Schimpff SC. Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. *Rev Infect Dis*, 1985;7(suppl 4):S734-S740.
93. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC. Efficacy and toxicity of single daily doses of ampicillin and ceftriaxone versus multiple daily doses of ampicillin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med*, 1993;119:584-593
94. Young LS. Ceftazidime in the treatment of nosocomial sepsis. *Am J Med*, 1985;79(2):89-95.

95. Bucaneve G. Ceftriakson versus imipenem / cilastatin as empirical monotherapy for infections in cancer patients. *Chemotherapy*, 1989;35(2):10-15.
96. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Intern Med*, 1994;120:834-844.
97. Petrilli AS, Melaragno R. Fever and neutropenia in children with cancer: A therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1991;12(11):916-992.
98. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaisse EJ, Khardori NM, Joshi JH, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med*, 1992;152(2):283-291.
99. Akan H, Koç H, Aydoğdu I, İlhan O, Beksaç M, Gürman G, et al. Febril nötrojenik hastalarda tek merkezli randomize bir çalışmada sulbaktam/sefoperazon + amikasin ile seftazidim + amikasin etkinliğinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül*, 1995;29:131-135.
100. Griggs JJ, Blair EA, Norton JR, Rowe JM, Flesher WR, Betts RF. Ciprofloxacin plus piperacillin in an equally effective regimen for empirical therapy in febrile neutropenic patients compared with standard therapy. *Am J Hematol*, 1998;58:293-297.
101. Akova M. Sulbaktam-sefoperazon: Mikrobiyolojik, farmakolojik özellikleri ve klinik kullanımı *Flora*, 2000;5(4):3-23.
102. Akova M, Ünal S, Hayran M and Hacettepe Infection-Oncology Group. Sulperazone versus ceftazidime in combination with amikacin for the initial empirical treatment of neutropenic cancer patients with fever. 19<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy. 16-21 July 1995. Montreal Canada. Abst. No. 1082.
103. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*, 1992;14:1201-1207.
104. Viscoli C, Castagnola C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Hematol*, 1998;102:879-888.

105. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection II. Nonbacterial infections. *J Pediatr*, 1991;119:845-857.
106. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol*, 1997;98:711-8.
107. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2001;135:412-22.
108. Wong-Beringer A, Krienkauykiat J. Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. *Pharmacotherapy*, 2003;23:1441-62.
109. Pizzo PA. Approach to the patient with prolonged granulocytopenia. *Recent Results Cancer Res*, 1993;132:57-65.
110. Bodey GP. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clin Infect Dis*, 1993;17(suppl 2):378-384.
111. Günther G, Björkholm M, Björklind A, Engervall P, Stiernstedt G. Septicemia in patients with hematological disorders and neutropenia: A retrospective study of causative agents and their resistance profile. *Scand J Infect Dis*, 1991;23(5):589-598.
112. Klaassen R.J, Goodman T.R, Pham B, Doyle J.J. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*, 2000;18(5):1012-19.
113. Freifeld AG. The antimicrobial armamentarium. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1993;7(4):813-839.
114. Crowe HM, Quintiliani R. Antibiotic formulary selection. *Med Clin North Am*, 1995;79(3):463-475.
115. Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. *Antimicrob Ther I*, 1995;79(3):477-495.

116. Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Antimicrob Ther I*, 1995;79(3):497-509.
117. Cunha BA. Antibiotic Treatment of Sepsis. *Antimicrob Ther I*, 1995;79(3):551-559.
118. Shenep JL. Simplification of empiric therapy for the febrile, neutropenic oncology patient *Recent Results Cancer Res*. 1993;132:67-77.
119. Feld R. Criteria for response in patients in clinical trials of empiric antibiotic regimens for febrile neutropenia. Is there agreement?. *Support Care Cancer*, 1998;6:444-8.
120. Hathorn JW, Rubin M, Pizzo PA. Minireview, Empirical antibiotic therapy in the febrile neutropenic cancer patient: Clinical efficacy and impact of monotherapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1987;31:971-7.
121. Paganini HR, Sarkis CM, Martino GM, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *American Cancer society*, 2000;88:2848-52.
122. Ascioğlu S, Rex JH, Pauw B. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants. An International Consensus. *Clin Infect Dis*, 2002;34:7-14.
123. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 1997;25:551-73.
124. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotherapy in granulocytopenic patients with cancer. *The American Journal of Medicine*, 1979;67:194-200.
125. Lifton R, Bennet JM. Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in neutropenia associated with malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1996;10(4):825-839.

126. Lieschke GJ, Bell D, Rawlinson, Green MD, Sheridan W, Morstyn G, et al. Empiric single agent or combination antibiotic therapy for febrile episodes in neutropenic patients: An overview. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989;25(suppl 2):37-42.
127. Burdach SEG, Müschenich M, Josephs W, Frish J, Schulz G, Jürgens H, et al. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for prevention of neutropenia and infections in children and adolescents with solid tumors. *Cancer*, 1995;76(3):510-516.
128. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*, 1994;12(11):2471-2508
129. Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusion in 1993. *Blood*, 1993;81(7):1675-1678.
130. Karthaus M, Boehme A, Ganser A, Juergens H. Important aspects of cost-effectiveness analysis in febrile neutropenia. *Infection*, 1999;27(1):23-27.
131. Leese B. The costs of treating febrile neutropenia in six U.K. hospitals. *Eur J Cancer*, 1993;29(7):15-18.
132. Oppenheim BA, Anderson H. Management of febril neutropenia in low risk cancer patients. *Torax*, 2000;55(1):563-569.
133. Düzovalı Ö. Kanserli çocuklarda febril nötropeni, 117 atakta klinik özellikler ve tedavi maliyeti. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı, İzmir 1996.
134. Nachman JB, Honig GR. Fever and neutropenia in children with neoplastik disease. An analysis of 158 episodes. *Cancer*, 1980;45:407-412.
135. Kebudi R, Görgün Ö, Ayan İ et al. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors, *Medical and Pediatric Oncology*, 2001;36:434-41.
136. Soycan YL, Yıldız İ, Ulukutlu Ş, ve ark. Maligniteli çocuklarda piperasilin+amikasin+sefazolin ile febril nötropeni tedavisi. *Klinik dergisi*, 1992;5:48-50.

137. Yıldız İ, Yüksel L. Çocukluk çağında neoplaziler ve diğer tümörler. Onat T (yazar), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Eksen Yayınları, İstanbul 1996: 665-6.
138. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998;42:511-518.
139. Kwon KT, Cheong HS, Rhee JY, Wi YM, Ryu SY, Heo ST, et al. Panipenem Versus Cefepime as Empirical Monotherapy in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Prospective Randomized Trial. *Jpn J Clin Oncol*, 2008;38(1):49-55.
140. Küpesiz O.A, Öztürk F, Hazar V, Yeşilipek M.A, Gültekin M. Tek merkezde izlenen 184 nötropenik ateş atağı ve etken mikroorganizmalar. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu. 22-25 Şubat 2001, Antalya, Poster sunumu. Kongre Kitabı, S.123.
141. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Gözlenen Enfeksiyonlar ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*, 2006;20(2):98-102.
142. Bakhshi S, Padmanjali K.S, Arya L.S. infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol*, 2008;25(5):385-92.
143. Cometta A, Zinner S, Bock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidim plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995;2:445-52.
144. Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, İrken G. Assesment of Febrile Neutropenia Episodes In children with Acute Leukemia Treated with BFM Protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2008;25:195-204.
145. Peltola H, Salomaa T, Sivonen A, Renkonen O. Septicemia in a university pediatric hospital: A five-year analysis of the bacterial and fungal isolates and outcome of the infections. *Scand J Infect Dis*, 1987;19:277-282.
146. Akalın H, Özakın C, Kahveci F. Yoğun Bakım Biriminde En Sık İzole Edilen Gram-Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Klimik Dergisi*, 1999;12(2):65-68.



147. Esparza M.F, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilan J. Microbiological isolates in patients with febrile neutropenia and hematological neoplasias. *Rev Esp Quimioterap*, 2006;19(3):247-251.
148. Atay AA, Kısmet E, Karaoğlu A, Kürekçi AE, Baysallar M, Köseoğlu V, ve ark. Nötropenik Ateşli Çocukların Tedavisinde Meropenem ve Sefepim Kullanımının Karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2004;46(2):102-105 .
149. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2006;23(3):245-253.
150. Hung KC, Chiu HH, Tseng YC, Wang JH, Lin HC, Tsai FJ, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J. Microbiol Immunol Infect*, 2003;36:254-259.
151. Montero MC, Valdivia ML, Carvajal E, Montano A, Buenestado C, Luch A, et al. Economic study of neutropenia induced by myelotoxic chemotherapy. *Pharm World Sci*, 1994;16(4):187-192.
152. Feld BR, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem Versus Ceftazidime in the Treatment of Cancer Patients With Febrile Neutropenia: A Randomized, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2000;18(21):3690-3698.
153. Çorapçioğlu F. Kanserli çocuklarda ateşli nötropenik ataklarda izlem ve tedavi. *Pediyatrik onkoloji yan dal uzmanlık tezi. Dokuz eylül üniversitesi tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı pediyatrik onkoloji bilim dalı. İzmir, 2001*
154. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of Recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology*, 2006;24(19):3187-205.
155. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte J.J and et al. Therapeutic use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer*, 2002;10:181-188.

156. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2005;23:4198-214.

Ek-1

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ HASTANENESİ PEDIATRİK  
ONKOLOJİ  
NÖTROPENİK ATEŞ VERİ TOPLAMA FORMU

Adı Soyadı:

Prot. No:

Yaş/Cins:

Kilo:

Tanı:

DT:

Evre:

Hastalık Durumu: Remisyonunda mı? Evet( ) Hayır( )

Tedavi Protokolü:

Son kemoterapi tarihinden itibaren geçen süre(gün):

Yatış tarihi:

Ateş

- 12 saat içinde iki kez 38-38.5 °C( )
- 24 saatte 4 kez 38-38.5 °C( )
- Bir kez 38.6 °C( )

Ateş başvuru süresi:

Ateşin görüldüğü ortam

- Hastane dışı:
- Hastane içi:

Febril atak öncesinde ilaç kullanımı (son bir hafta içinde) var( ) yok( )

Katater: Var( ) Yok( )

Fizik muayene bulguları:

Ateş:

N:

SS:

TA:

Genel Durum:

İnfeksiyon Odağı:

Katater:

Oral kavite:

Paranasal sinüsler:

Gastrointestinal sistem:

ASYE:

ÜSE:

Deri ve yumuşak doku:

SSS:

Hematolojik Bulgular:

Hb: BK: ANS: Trombosit: CRP:

Üre: Cr: Glu: AST: ALT: Alb: Na: K:

TİT:

pH: Dansite: eritrosit: lökosit: nitrit: protein:

Diğer(patolojik olanlar):

Radyolojik tetkikler:

Mikrobiyolojik tetkikler:

Boğaz kültürü:

Kan kültürü:

1. kk:
2. kk:
3. kk

Katater kültürü:

İdrar kültürü:

Gaita kültürü:

Diğer kültürler:

Diğer mikrobiyolojik çalışmalar

Enfeksiyonun dökümantasyon şekli:

1. Bakteriyemi
2. Bakteriyemi dışı: Viral( ) Mikotik( )
3. klinik enfeksiyon
4. olası enfeksiyon

Tedavi ve izlem:

Profilaktik antibiotik kullanımı: var( ) yok( ) varsa belirtiniz

Ampirik antibiyotik tedavisi

1. Monoterapi: sefaperazon-sulbaktam( ) Meropenem( )
2. Kombine

Tedavi modifikasyonu: Var( ) Yok( )

Endikasyon:

Modifikasyon günü:

Modifikasyon Türü:

1. Ampirik kombinasyonda değişiklik
2. Glikopeptid eklenmesi
3. Anti-anaerob eklenmesi
4. Anti-fungal eklenmesi
5. Anti-viral eklenmesi

Ateş yenilemesi nedeniyle fizik muayene bulgularında değişiklik: yok( ) var( ) varsa belirtiniz

Ateş kontrol süresi:

Nötropenin düzelme süresi(>500 mm<sup>3</sup>) (gün):

Mikrobiyolojik yeni dökümantasyon yok ( ) var ( )

Kontrol Hb: BK: ANS: Trombosit:

Febril nötropeni periyodunda destek tedaviler

1. Hematopoetik büyüme faktörü: var ( ) yok ( ) kullanım süresi (gün):
2. Eritrosit transfüzyonu (Ünite sayısı, uygulandığı gün)
3. Trombosit transfüzyonu (Ünite sayısı, uygulandığı gün)

Hastanede yatış süresi(gün):

Tedavi başarısı:

1. Modifikasyonsuz
2. Modifikasyonlu
3. Başarısız

Tedaviye bağlı organ disfonksiyonu yok( ) var( ) varsa belirtiniz

Antibiyotik kullanım süresi(gün):

Maliyet:

1. Antibiotik ve diğer
2. Destek tedaviler
3. Yatak maliyeti
4. Toplam maliyet