

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK KANSERLİ NÖTROPENİK HASTALARDA  
KİNOLON PROFİLAKSİSİNİN KİNOLON DİRENÇLİ GRAM-  
NEGATİF BAKTERİ KOLONİZASYONU, BAKTEREMİ  
GELİŞİMİ VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Özgür KARA**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2010**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK KANSERLİ NÖTROPENİK HASTALARDA  
KİNOLON PROFİLAKSİNİN KİNOLON DİRENÇLİ GRAM-  
NEGATİF BAKTERİ KOLONİZASYONU, BAKTEREMİ  
GELİŞİMİ VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Özgür KARA**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI  
Doç. Dr. I. Pınar ZARAKOLU KÖŞKER  
Prof. Dr. Murat AKOVA**

**ANKARA  
2010**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleşmesi için değerli katkılarını esirgemeyen:

Başta tez danışmanım Sayın *Prof. Dr. Murat AKOVA*'ya çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırladığı ve araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği sağladığı için tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu tezin oluşmasında başından sonuna kadar desteğini esirgemeyen değerli hocalarım *Doç. Dr. Işkın Pınar Zarakolu KÖŞKER*'e, *Yrd. Doç. Dr. Sibel Aşçıoğlu HAYRAN*'a, *Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK*'a ve diğer tüm İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar çalışması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Merkez Laboratuvarı Sorumlusu *Prof. Dr. Gülşen HASÇELİK*'e, İnfeksiyon Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı teknisyeni sayın *Gülden Kaya*'ya ve araştırmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak, beni bu tezi yazabilecek günlere getiren sevgili aileme ve her zaman yanımda olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür KARA

## ÖZET

**Dr. Özgür Kara. Hematolojik kanserli nötropenik hastalarda kinolon profilaksisinin kinolon dirençli Gram-negatif bakteri kolonizasyonu, bakteremi gelişimi ve mortalite üzerine etkilerinin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2010.** Bu çalışmada, kinolon profilaksisinin yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda Gram-negatif bakterilerle kolonizasyonu, bakteremi ve mortaliteyi ne yönde etkilediği araştırıldı. Çalışmada Hematoloji ve Onkoloji servislerinde yatan yüksek riskli hematolojik kanserli 48 (61 nötropenik epizot) hasta prospektif olarak takibe alındı. Başlangıçta 14 (%29) hastanın perirektal sürüntüsündeki *Echerichia coli* kolonizasyonunda kinolon direnci saptandığı için bu hastalara profilaksi verilmeden takip edildi. Çalışma takibinde kinolon duyarlı *E. coli* ile kolonize 15 (%44) hastada profilaksi sonrası direnç gelişti. Profilaksi verilen 39 nötropenik epizotta 8 bakteremi gelişti. Bakteremi gelişen hastalardan 2'si Gram-negatif sepsis nedeniyle öldü. Profilaksi verilen ve verilmeyen bu iki grup, demografik ve karakteristik özellikler yönünden karşılaştırıldı ( $p>0.05$ ). Sadece kateter varlığı ( $p=0.017$ ) ve kateterle ilişkili infeksiyon ( $p=0.033$ ) yönünden fark anlamlıydı. Ayrıca hematolojik kanserli hastaların kan kültüründe üreyen patojenlerin dağılımı ve bu patojenlerin kinolon direncini saptamak amacıyla Hematoloji ve Onkoloji servislerinde son 5 yılda takip edilen hastaların kayıtları incelendi. Yüksek ve düşük riskli gruplarda bakteremi oranları sırasıyla %17,7 ve %9,3 saptandı ( $p<0.001$ ). Gram-negatif bakteremilerdeki kinolon direnç oranları yüksek ve düşük riskli gruplarda sırasıyla %33,3 ve %36,7 saptandı ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak, bakterilere antimikrobial direnç gelişmesi kinolonların etkinliğinin progresif olarak azalmasına yol açmaktadır. Her ne kadar bizim çalışmamız devam eden uzun süreli bir çalışmanın kısa bir bölümünü oluştursa da, biz levofloksasin profilaksisinin nötropeni sırasında verilmesinin kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonunu artırdığını ve bu bakterilerle gelişecek bakteremiye bağlı mortalite artışına yol açabileceğini düşünmekteyiz. Gram negatif bakteremi oranlarının yakın takibi kinolon profilaksisinin etkinliğinin kaybını saptamada önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Hematolojik kanser, profilaksi, Gram-negatif, kinolon direnci.

## ABSTRACT

**Kara O, MD. Impact of quinolone prophylaxis on the quinolone-resistant Gram-negative colonization, bacteremia and mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2010.** This prospective study assessed the impact of quinolone prophylaxis on the Gram-negative colonization, bacteremia and mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. In this study, a total of 48 high risk inpatients for neutropenia with 61 neutropenic episodes in Hematology-Oncology wards were followed prospectively. Initially, due to 14 patients (29%) had quinolon resistance to the E. coli in the perirectal swab specimens, these patients had been followed without prophylaxis. In the follow-up, 15 patients (44%) who had been colonized with quinolon sensitive E. coli had developed resistance after taken prophylaxis. Among all the 39 patients who had taken prophylaxis, 8 bacteremia developed. 2 of these 8 patients were died due to gram negative sepsis. Demographic and characteristic parameters were compared between 2 groups of patients who were given prophylaxis or not. Only catheter use ( $p=0.017$ ) and catheter related infection ( $p=0.033$ ) were statistically significant. Also, a retrospective five-year cohort study design was employed in patients with hematological malignancy for determining the spectrum of bloodstream infections and the frequency of quinolones resistance in Hematology-Oncology wards. Frequency of bacteremia between the high risk neutropenia group and low risk neutropenia group were as follows; 17,7% and 9,3%, respectively, ( $p<0.001$ ). The quinolone resistance in bloodstream infections caused by gram negative pathogens between the high risk group and low risk group were as follows; %33,3 and %36,7( $p>0.05$ ). Bacterial antimicrobial resistance is likely to cause a progressive lack of efficacy of fluoroquinolones. Although these findings are a small part of ongoing long term study, we suggest that, levofloxacin prophylaxis during neutropenia may cause increased frequency of quinolone-resistant E. coli colonization and possibly increased mortality due to quinolone-resistant E. coli bacteremia. Continued monitoring of the rate of gram-negative bacteremia is warranted for timely detection of the loss of efficacy of quinolone prophylaxis.

**Keywords:** Hematologic malignancy, prophylaxis, Gram-negative, quinolone resistance.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Hematolojik Kanserler, Febril Nötropeni, İnfeksiyon, Antibakteriyel Profilaksi ve Direnç Mekanizmaları .....	2
2.1.1 Hematolojik Kanserler .....	2
2.1.2 Febril Nötropenin Tanımı .....	3
2.1.3 İnfeksiyon Risk Faktörleri .....	4
2.1.4 Febril Nötropenide Risk Grupları .....	5
2.1.5 Febril Nötropenide Empirik Tedavi.....	6
2.1.6 İnfeksiyona Neden Olan Bakteriler .....	7
2.1.7 Nötropenik Hastanın Tedavisi .....	8
2.1.8 Nötropenik Hastada Tedavi Modifikasyonları.....	9
2.1.9 Antibakteriyel Profilaksi.....	11
2.1.10. Florokinolonlar ile profilaksi .....	12
2.1.11 Hematolojik Kanserli Nötropenik Hastaların Profilaksisinde Uygulanan Kinolonlar .....	15
2.1.12 Kinolonların Etki Mekanizması.....	15
2.1.13. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizması .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20

3.1	Araştırmanın Etik Yönü.....	21
3.2	Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	21
3.3	Çalışmadan Çıkarma Kriterleri.....	21
3.4	Çalışmaya Son Verme Kriterleri.....	21
4.	<b>BULGULAR</b> .....	23
4.1.	Yüksek Riskli Hematolojik Kanserli (Kinolon Profilaksisi Verilen ve Verilmeyen) Hastalarda Kinolon Dirençli Bakteremi Varlığının Saptanması.....	23
4.2.	Hematoloji ve Onkoloji Servislerinde Ocak 2005-Ekim 2009 Tarihleri Arasında Takip Edilen Hematolojik Kanserli Hastalarda Bakteremi Etkenleri ve Kinolon Direnci.....	30
5.	<b>TARTIŞMA</b> .....	41
6.	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	46
	<b>KAYNAKLAR</b> .....	47
	<b>EKLER</b> .....	58

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Aplastik anemi
ab	: Antibiyotik
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
GIS	: Gastrointestinal sistem
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
İV	: Intravenöz
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KML	: Kronik myeloid lösemi
MDR	: 'Multiple Drug Resistance' (Çoklu ilaç direnci)
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MM	: Multipl myeloma
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sülfametoksazol



**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.1.1. Yüksek riskli hematolojik kanserli 48 hastanın demografik ve karakteristik özellikleri .....	24
4.1.2. Yüksek riskli hematolojik kanserli 48 hastanın (61 nütropenik epizottaki) özellikleri.....	25
4.1.3. Kinolon profilaksisi alan ve almayan yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların karşılaştırılması.....	27
4.1.4. Kinolon profilaksisi alan yüksek riskli hematolojik kanserli 34 hastanın (39 nütropenik epizottaki) takibinde kinolon direnci gelişen ve gelişmeyenlerin karşılaştırması .....	29
4.2.1 Hematolojik kanserli 2098 (3703 nütropenik atak) hastada bakteremi sıklığı .....	31
4.2.2 Hematolojik kanserli hastalarda bakteremi etkenleri ve kinolon direnci	32
4.2.3 282 Gram-negatif bakteremi gelişen 253 hematolojik kanserli hastanın demografik ve karakteristik özellikleri .....	34
4.2.4. 192 Gram-pozitif bakteremi gelişen 175 hematolojik kanserli hastanın demografik ve karakteristik özellikleri .....	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>		<u>Sayfa</u>
4.2.1.	Yıllara göre <i>E. coli</i> kinolon direnci .....	37
4.2.2.	Yıllara göre <i>E. coli</i> GSBL pozitifliği .....	37
4.2.3.	Yıllara göre <i>K. pneumoniae</i> kinolon direnci .....	38
4.2.4.	Yıllara göre <i>K. pneumoniae</i> GSBL pozitifliği .....	38
4.2.5.	Yıllara göre <i>P. aeruginosa</i> kinolon direnci .....	39
4.2.6.	Yıllara göre <i>P. aeruginosa</i> seftazidim direnci .....	39
4.2.7.	Yıllara göre <i>Acinetobacter</i> türlerinde kinolon direnci .....	40
4.2.8.	Yıllara göre <i>Acinetobacter</i> türlerinde MDR varlığı .....	40

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kinolon proflaksisi hematolojik kanser ile takip edilen hastalarda Gram-negatif bakteremi ve mortalitenin insidansını azaltmak amacıyla kullanılmakta olan bir stratejidir. Ancak başta *Escherichia coli* olmak üzere çeşitli Gram-negatif bakterilerde (*Klebsiella* ve *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*) gözlenen ve tüm dünyada giderek artmakta olan kinolon direnci ülkemizde de birçok çalışma ile gösterilmiştir (1). Bu durum kinolon kullanım endikasyonlarının tekrar gözden geçirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Gereksiz ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımı ülke ekonomisine yük getirmektedir.

Bu çalışmada öncelikle tanımlayıcı olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji servislerinde son 5 yılda (1/1/2005-31/10/2009) takip edilen hematolojik kanserli nötropenik hastaların dosya kayıtlarından demografik ve bazı karakteristik özellikleri ile birlikte kan kültüründe üreyen ve infeksiyon etkeni olarak kabul edilen patojenlerin dağılımı ve bu patojenlerdeki kinolon direnci araştırılmıştır. Bununla birlikte kinolon proflaksisi verilen hematolojik kanserli nötropenik hastalarda profilaksinin kinolona dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonizasyon, bakteremi gelişimi ve mortalite üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hematolojik Kanserler, Febril Nötropeni, İnfeksiyon, Antibakteriyel Profilaksi ve Direnç Mekanizmaları

Son yıllarda kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve ilaçların yüksek dozlarda kullanılması ile ortaya çıkan immüsupresyon ve nötropeni, hastaları beklenenden daha ağır ve atipik seyirli infeksiyonlara yatkın hale getirmekte, bu da kanserli hastalarda nötropeni ve ateş konusunu ön plana çıkarmaktadır. Uygun kemoterapötik tedaviyle hastanın yaşam süresini uzatmak, hatta kür sağlamak olanaklı hale gelmiştir. Ancak bu başarı, hastalarda daha agresif ve invaziv işlemlerin yapılmasına ve bunun sonucunda hastaların savunma mekanizmalarında ortaya çıkan önemli bozukluklara yol açmaktadır. Primer hastalığın tedavisi yönünde kazanılan başarılarla karşılık, hastalar daha ciddi bakteriyel ve fungal infeksiyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenle altta yatan kanseri başarıyla tedavi edilen pek çok hasta bu fırsatçı infeksiyonlara yenik düşerek yaşamını yitirmektedir. Febril nötropenik hastaların tedavisinde hastaların intravenöz (IV) tedavi alma zorunluluğu, hastaneye yatışlarının uzaması ve toksisite olasılığı araştırmacıları, özellikle hastaların tek antibiyotikle ya da oral antibiyotik (ab) ile tedavi edilmesinin mümkün olup olmadığını araştırmaya itmiştir.

#### 2.1.1 Hematolojik Kanserler

Hematolojik kanserler, biyolojileri ve davranışları ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Son yıllarda hematolojik kanserlilerin hem primer hastalığa hem de destek tedavilerine yönelik olan gelişmeler, bu hastaların yaşam sürelerinde olumlu değişiklikler sağlamıştır. Ancak hematolojik kansere sahip hastalar hala morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi infeksiyon problemleriyle karşılaşmaktadır. Hematolojik kanserli hastalar immun sistemi baskılanmış hastalar olarak ele alınırlar ve gerek hastalıklarının özellikleri gerekse tedavileri ile ilişkili birçok nedene bağlı olarak infeksiyonlara yatkınlık oluştururlar. Altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen nötropeni ve hastalığın biyolojisi gereği hücrel ve humoral bağışıklıkta yetersizlik,

hematolojik kanserli hastalarda infeksiyona duyarlılığı oluşturan ana etkenler olarak gösterilebilir. Cilt ve barsağın anatomik bütünlüğünün bozulması, doğal floranın yeterince dekontamine edilememesi, IV yolların kullanılması, vasküler kateter varlığı, çeşitli nedenlere bağlı hastanede yatış sürelerinin uzaması ve graft versus host hastalığı bu hastalarda ek risk faktörlerini oluşturur. Lenfoproliferatif hastalığın doğasında immun yetmezlik bulunmakla birlikte, bu grup hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da immün yetmezlik yapabilmektedir. Keza kök hücre naklini takiben uygulanan immunsuprese ilaçların da katkısıyla hücrel immun yetmezlik ortaya çıkmaktadır. Hematolojik kanserli hastalığın ve konağın özellikleri, nötropeni süresi ve derinliği, uygulanacak ilaçların özellikleri infeksiyon gelişme riski açısından en önemli faktörlerdir. Hastanede yatış süresini ve ab kullanımını azaltabilmek ve infeksiyonla ilgili risk profilini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Hematolojik kanserli hastalarda esas olan unsur nötrofil düzeyi yüksekliği veya kemik iliğinin remisyonda olup olmadığıdır. Bu hastalar aldıkları kemoterapi, hastalığın seyri ve febril nötropeniye girme yönünden 2 gruba ayrılabilir. Bunlar;

1) Yüksek nötropeni riskli hematolojik kanserler (Akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS), kök hücre nakli yapılanlar),

2) Düşük nötropeni riskli hematolojik kanserler (Kronik lenfositik lösemi (KLL), kronik myeloid lösemi (KML), multipl myeloma (MM), aplastik anemi (AA), lenfomalar) olarak gruplandırılabilirler.

### **2.1.2 Febril Nötropenin Tanımı**

Febril nötropeni; mutlak nötrofil sayısı  $< 500/\text{mm}^3$  veya  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup da 48 saat içerisinde  $500$ 'ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda tek bir oral veya aksiller vücut ısısının  $38.3^\circ\text{C}$  ve üzerinde olması veya bir saat süreyle  $38.0-38.2^\circ\text{C}$  olması şeklinde tanımlanmaktadır. Nötropeni ağırlık derecesine göre 3 gruba ayrılmaktadır:

- (a) Ağır nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı  $<100 \times 10^6/L$ ;
- (b) Orta derece nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı  $<100-500 \times 10^6/L$ ;
- (c) Hafif nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı  $<500-1000 \times 10^6/L$ .

Genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar da ab tedavisi başlanması açısından nötropenik gibi kabul edilebilir. Hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı, doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önem kazanmaktadır (1).

### 2.1.3 İnfeksiyon Risk Faktörleri

İnfeksiyon, her türde kanseri olan ve kemoterapi alan hastalarda en başta gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Nötropenin hem derinliği hem de süresi infeksiyon oluşumu için en önemli risk faktörleridir. Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı  $500/mm^3$  olan ve ateş gelişen hastalarda % 60'ın üstünde (%50-80) infekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı  $< 100$  olduğunda, ciddi infeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok yükselmektedir. Oysa PNL sayısı  $>500/mm^3$  olan hastaların sadece %17'sinde infeksiyon görülmektedir (2-4). On günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyidir. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir (5). Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda dokümente edilmiş bir bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşır (2,4). İnfeksiyon riski yalnızca nötropeni derinliği ve süresine değil aynı zamanda diğer faktörlere de bağlıdır. Birçok antineoplastik ajan fagositik fonksiyonları ve direkt sitotoksik etki ile hücrel ve humoral immüneyi baskılar, fiziksel savunma bariyerlerini bozar. Kemoterapinin yanı sıra hastalara uygulanan IV kateterler, üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı savunma mekanizmalarını zayıflatarak infeksiyonlara eğilim oluşturur (6). Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Hastaneye yatan hastaların önemli bir kısmı, yatışı takiben ilk bir hafta içerisinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalarla

kolonize olur. Bu kolonizasyon altta yatan hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artar (7). Uzun süreli kateterler, antimikrobiyal tedavilere bağlı hastanın endojen mikroflorasındaki kolonizasyon paternlerinin değişmesi, önceki tedaviler, altta yatan hastalık, transplantasyonun tipi de infeksiyon riskini belirleyen diğer faktörlerdir (8,9).

#### **2.1.4 Febril Nötropenide Risk Grupları**

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Hastanede yatırılarak parenteral ab tedavi uygulanması yüksek riskli kanserli hastalarda febril nötropenin altın standart tedavisidir. Son yıllarda düşük riskli olarak tanımlanan bir grup hastada bu altın standart sorgulanmaya ve ayaktan empirik ab rejimlerinin yeterli olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır. Bunun güvenle uygulanabilmesi ve değerlendirilebilmesi için “yüksek risk” ve “düşük risk” grubunun iyi bir şekilde tanımlanması gerekmektedir (9-11).

##### Yüksek riskli grup:

- Beklenen nötropeni süresinin  $\geq 10$  gün ve bu dönemin büyük kısmında PNL sayısının  $< 100/\text{mm}^3$  olması
- Altta yatan hematolojik bir kanser (akut lösemi, lenfoma gibi) varlığı
- Yoğun kemoterapi almış veya alması planlanmış olması
- Önceden hastaneye yatma öyküsü olması
- Kontrolsüz kanser
- İlave olumsuz faktörlerin varlığı
- Hipotansiyon ve/veya bilinç bulanıklığı
- Solunum yetmezliği
- Dehidratasyon, diyare
- Yetersiz oral alım
- Belirgin kanama

Düşük riskli grup:

- Nötrofil sayısı  $>100/\text{mm}^3$
- Monosit sayısı  $>100/\text{mm}^3$
- Normal akciğer grafisi
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olması
- Beklenen nötropeniden çıkış süresi  $<10$  gün
- Nötropeni süresi  $<7$  gün
- IV giriş yeri infeksiyon bulgusu olmayışı
- Kemik iliği supresyonunun düzeleceğine ilişkin verilerin olması (PNL  $>100/\text{mm}^3$  veya trombosit sayısı  $>75000/\text{mm}^3$ )
- Altta yatan kanserin remisyonda olması
- Zirve ateş değerinin  $<39,0^0$  C olması
- Hastanın genel durumunun iyi olması
- Karın ağrısı olmaması
- Ek komplikasyon olmaması
- Organ disfonksiyonu olmaması
- Mukozit, diyare, perianal infeksiyon, yaygın selülit veya pnömoni olmaması

### **2.1.5 Febril Nötropenide Empirik Tedavi**

Nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, infeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmeden süratle geniş spektrumlu ab tedavisine başlanması ve tedavi süresince hastaların yakından izlenerek ortaya çıkan yeni verilere göre tedavide gerekli değişikliklerin yapılması gerekmektedir. İnfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa da nötropenik hastalar empirik olarak tedavi edilmelidir. Spesifik bir tedavi rejiminin seçimi her merkezin kendi infeksiyon spektrumlarına, patojenlerinin duyarlılığına ve hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir (12-14). Tedavi hızla bakterisidal serum seviyelerine ulaşmalı, hem



Gram-pozitif hem de Gram-negatif organizmaları kapsayan kolon, cilt ve İV kateterle ilişkili floraya etkili olmalıdır.

Ateşi ve nütropenisi saptanan hastalarda başlangıçtaki empirik ab tedavi rejiminin seçimi konusunda son yıllarda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Bu değişikliklerin başında, bu hasta grubunun uzun yıllar birbirinden farksız homojen bir grup olarak kabul edilip, her hastanın mutlaka hastaneye yatırılıp parenteral, geniş spektrumlu ab'ler ile tedavi edilmesi prensibinden vazgeçilmesidir. Bu yaklaşımın yerini hastaların düşük ve yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmesi ve her grup için farklı tedavi yaklaşımlarının uygulanması genel kabul görmeye başlamıştır. Bütün nütropenik hastalara uygulanabilecek özgül bir şema ve belirli bir ab yoktur.

### 2.1.6 İnfeksiyona Neden Olan Bakteriler

Nütropenik hastalardaki ölümcül infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda Gram-negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak Gram-pozitif mikroorganizmaların infeksiyon etkeni olma sıklığı giderek artmaktadır (15). Gram-pozitif infeksiyonların sıklığının artış nedenleri prospektif çalışmalarda gösterilememiştir. Ancak yüksek olasılıkla bu durumdan hastalarda kalıcı İV kateterlerin daha sık kullanımı, başlangıçtaki empirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun Gram-pozitiflere zayıf etki göstermesi ve ciddi oral mukozid ve diyareye yol açan kemoterapötik ajanların kullanımı sorumlu tutulmaktadır (16). Gram-pozitif bakteremilerin yaklaşık olarak %80-85'ine koagülaz-negatif stafilokoklar, viridan streptokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Enterokok* türleri neden olmaktadır. Kalan %15-20'lik kısımdan ise *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Gram-negatif bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden bir artış gözleendiği de bildirilmektedir (17-20). En önemli etkenler arasında *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gelmektedir. Özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da genişlemiş spektrumlu beta-

laktamaz (GSBL) sentezi bazı penisilin ve sefalosporin türevlerine karşı direnç geliştirmesi nedeniyle bu antibiyotiklerin empirik tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Kinolon profilaksisinin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde bu ilaçlara dirençli *E. coli* ile infeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir. Ayrıca, kinolon profilaksisi hiç kullanılmayan merkezlerde de Gram-negatif bakterilerde kinolon direncinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (21). Yukarıda sıralanan veriler, kanserli hastaların tedavilerinin yapıldığı pek çok merkezdeki genel eğilimi yansıtmakla birlikte, bu eğilimin farklı olarak ortaya çıktığı yerler de söz konusudur. Bu nedenle empirik tedavi protokollerinin belirlenmesinde o hastaneye özgü lokal özelliklerin yansıtılması önem taşır.

### 2.1.7 Nötropenik Hastanın Tedavisi

Nötropenik ateşli bir hastanın hastaneye başvurusunda empirik tedavi planlanırken ilk yapılması gereken işlem hastanın risk grubunun belirlenmesidir. Uygun koşullarda seçilmiş hastalarda başlangıçtaki empirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp, hastanın hastane dışında izlenmesi mümkündür. Ancak ülkemiz koşullarında, oral tedavi için aday olmakla birlikte, hastane dışında izlendiğinde doktora başvurması zor olan hastalar, hastaneye yatırılarak oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir.

Yüksek riskli hastalarda başlangıçtaki empirik IV antibakteriyel tedavi için verilecek ab'lerin antipseudomonal etkisinin olması gereklidir. Yüksek dozda parenteral siprofloksasinin empirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin monoterapide kullanılmayacağı yönündedir (22). Öte yandan, yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli ab tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (15,23-27).

Günümüzde yüksek riskli hastalarda tek başına antipseudomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğin başlangıç empirik tedavide kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Monoterapi amacıyla kullanılacak antibiyotikler antipseudomonal etkili beta-laktamlar (seftazidim, sefepim, imipenem, veya

meropenem) veya bazı beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarıdır (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam). Literatürde monoterapi ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Bunların içinde 2003'de yayınlanan bir meta-analiz çalışması önemli bir yere sahiptir (28). Bu meta-analizde, 2002 yılına kadar yapılan ve uluslararası indekslere girmiş çalışmalar gözden geçirilmiş, 72 randomize çalışmadan 47'si değerlendirilmiştir. Toplam 7807 hasta ve 8803 febril atağın analizine göre monoterapi ve kombine tedavi arasında ölüm oranları açısından fark bulunamamıştır. Tüm çalışmalar ele alındığında monoterapinin başarısı daha iyi gözükmemektedir, ancak çalışmalar arasında belirgin heterojenlik vardır. Süperinfeksiyon görülme sıklığı monoterapi ile kombinasyon kollarında aynı iken yan etkiler kombinasyon kolunda belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Bu meta-analize göre febril nötropenik hastaların empirik tedavisinde geniş spektrumlu beta-laktamların tek başına kullanılması uygundur. Kombinasyon tedavisinin sinerjistik etki nedeni ile daha etkin olduğu görüşü bu çalışmada doğrulanmadığı gibi, kombinasyon tedavisinin dirençli patojenlerin gelişimini önlediği görüşü de süperinfeksiyon oranlarının benzer olması ile önemini kaybetmiştir.

Piperasilin-tazobaktam monoterapisinin etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (29,30). Prospektif, randomize bir çalışmada sefepim ile piperasilin tazobaktam karşılaştırılmış ve bu iki rejim arasında etkinlik açısından belirgin bir fark bulunmamıştır (29). Sefoperazon-sulbaktam da, ateşli nötropenik hastaların empirik tedavisinde monoterapide etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir (23). Yine yüksek doz parenteral siprofloksasinin empirik tedavide etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin bütün nötropenik hastaların monoterapisinde kullanılamayacağı yönündedir (22).

### **2.1.8 Nötropenik Hastada Tedavi Modifikasyonları**

Başlangıçtaki empirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde değiştirilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipseudomonal tedavinin

spektrumu daraltılmamalıdır. Bunun gerekçesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteremi gelişme olasılığının var olmasıdır.

Uzun süreli ab kullanımı fungal süperinfeksiyon insidansını arttırmakta ve dirençli bakterilerin doğmasına sebep olmaktadır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastaların empirik tedavi başlandıktan sonra yakından izlenmesi ve yeni infeksiyon odakları açısından günlük ayrıntılı fizik muayenelerinin yapılması gerekmektedir. Tedavi süresince klinisyen gerektiğinde başlangıç empirik rejimin modifikasyonuna hazır olmalıdır. 72 saat içinde ateşin düşmemesi, febril durumun nüksetmesi ve hastanın hemodinamisinin bozulması durumunda başlangıçtaki tüm değerlendirmeler tekrarlanır. Ateş devam ettiği sürece kan kültürü tekrarı ve infeksiyon düşündürülen bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınır.

Ateş 3 günden uzun sürüyorsa ve ilerleme belirtileri varsa tedavide değişiklik düşünülmelidir. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberinde hastanın klinik durumu bozulmadığı sürece özellikle nötropenin kısa sürede düzelmesi bekleniyorsa ateş 5 güne kadar devam etse bile başlangıç empirik rejimin sürdürülebileceği önerilmektedir. MRSA, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus epidermidis* veya alfa-hemolitik streptokok infeksiyonundan şüphelenilen hastalarda, kateter giriş yeri veya mukozal lezyonları olan hastalarda ve sitozin arabinosid alan hastalarda ilave Gram-pozitif etki için vankomisin düşünülmelidir. Eğer başlangıç tedavi kombinasyondan oluşuyorsa monoterapiye geçilerek ilaç toksisitesi azaltılmaya çalışılır. Kültürler negatif kalırsa 24-48 saat sonra vankomisin kesilebilir. Ateş 5-7 gündür devam ediyor ve nötropeni sürüyorsa tedaviye antifungal eklenmelidir. Aşağıdaki durumlarda fungal bir infeksiyon olasılığı yüksektir ve antifungal tedavi başlanması düşünülmelidir:

- Bir haftadan uzun süre devam eden ateş
- Nötropenisi devam eden hastada 1 hafta veya daha sonra ateşin tekrarlama

- Nötropenin düzelmesinden sonra devam eden veya tekrarlayan ateş (dissemine kandidiyazis?)
- Sinüs hassasiyeti veya yüzde şişme
- Siyah eskarlı nazal ülseratif lezyonlar (*Aspergillus* veya *Mucor* spp?)

Febril nötropenide empirik tedavi süresini belirlemede en önemli gösterge, mutlak nötrofil sayısıdır. Tedavi başlangıcından sonra 72 saat içinde organizma belirlenememişse veya klinik odak belli değilse ve hastanın genel durumu iyi, ateşi yok ve nötrofil sayısı yükseliyorsa ( $>500/\text{mm}^3$ ) 7-10 gün veya granülosit sayısı  $1000/\text{mm}^3$ 'in üzerine çıkıncaya kadar tedavi sürdürülmelidir. Nötropenisi ve ateşi olmayan, infeksiyon odağı bulunmayan hastalarda birçok uzman ab'i kesmeyi savunmaktadır, ancak 7. günde antibiyotikleri kesilen hastaların %41'i 3 gün içinde yeniden ateşlenmektedir. 14 günden sonra ab'ye devam eden veya etmeyen hastaların yaklaşık 1/3'ü tekrar ateşlenir. Hasta iyi fakat nötropenisi sürüyorsa ateşsiz 5-7 günden sonra ab'ler kesilebilir ancak bu hastaların yakından gözlenmesi gerekmektedir, çünkü %50'sine yeniden ab başlamak gerekmiştir. Bir hafta veya daha az süren nötropenik epizodların % 0.6'sında, 1-2 hafta süren nötropenik epizodların %4'ünde, > 2 haftadan uzun sürenlerin %38'inde rekürren ateş olur (31-37).

### 2.1.9 Antibakteriyel Profilaksi

Nötropenik hastalarda rutin olarak ab profilaksisi önerilmemektedir. Profilaksi amacıyla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve kinolon türevleridir. Her iki ajanın da yaygın kullanıldığı durumlarda dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon sıklığında artma bildirilmiştir. Nötropenik hastayı infeksiyondan koruma bu konu ile ilgili birçok değişik yaklaşımı beraberinde getirmiş, ancak uzun yıllar boyunca tartışmalı konular varlığını korumaya devam etmiştir. Febril nötropeni insidansını ve/veya hastaneye yatış ihtiyacını azaltmak amacıyla nötropeni süresini kısaltmak için "American Society of Clinical Oncology (ASCO)" ve "EORTC" febril nötropeni insidansının %20 veya daha fazla beklendiği

durumlarda koloni stimulan faktörler ile primer profilaksiyi önermektedir (38,39). Ancak febril nütropeni ataklarını ortaya çıkaran sebepler arasında kemik iliği baskılanmasının yanı sıra uygulanan yoğun radyoterapi ve sitotoksik kemoterapilerin yol açtığı cilt ve mukoza bütünlüğünün bozulması da rol oynadığından buradan girebilecek mikroorganizmaları engelleme çalışmalarına paralel olarak ab profilaksi uygulamaları da 1970’li yıllardan günümüze kadar süregelmiştir.

### **2.1.10. Florokinolonlar İle Profilaksi**

Florokinolonların kullanıma sunulmasıyla birlikte ab profilaksisi hem kullanım kolaylığı hem de yan etkiler açısından avantajlı bir döneme geçmiştir. Florokinolonların viridans streptokoklar ve enterokoklar üzerine etkinlikleri çok sınırlı da olsa diğer Gram-pozitif ve özellikle Gram-negatif bakteriler açısından TMP-SMZ’ye kıyasla daha etkindirler (39,40). Kanseri hastalarında afebril nütropenik dönemde profilaksi konusunda ağırlıklı olarak yukarıda adı geçen antibakteriyel ajanlarla 1973-2004 yılları arasında yapılan 95 kontrollü randomize çalışmanın meta-analizi şu sonuçlara ulaşmıştır (41):

- Ab profilaksisi plasebo grubu ile kıyaslandığında ölüm riskini anlamlı olarak azaltmaktadır.
- Florokinolon profilaksisi tüm sebeplere bağlı mortalite riskini azaltmanın yanı sıra enfeksiyona bağlı mortaliteyi, ateşi, klinik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonu ve mikrobiyolojik dökümante enfeksiyonu azaltmaktadır.
- Florokinolon profilaksisi direnci artırmaktadır, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Tüm profilaktik ab kullanımını artmış yan etki riski taşımaktadır.

Bu meta-analizi florokinolonların plasebo ile karşılaştırıldığı randomize çift-kör iki çalışma izlemiştir. Her iki çalışma da derin ve uzamış nütropeni için yüksek

risk grubunda olan hastalıkları kapsamaktadır. Buceneva ve arkadaşlarının çalışması (42) akut lösemi, solid tümör veya lenfomalı hasta grubundan ağırlıklı olarak hastanede yatan hastaları kapsamış; 7 günden daha uzun süreli nötropeni beklenen hastalara kemoterapinin ilk gününden nötropeni bitene kadar 500 mg oral levofloksasin veya plasebo uygulanmıştır. Bu çalışmada randomize edilen hasta sayısı 760'dır. Cullen ve arkadaşlarının çalışmasında (43) ise solid tümör ve lenfomalı hasta grubundan 1565 hasta ayaktan olmak kaydı ile beklenen nötropeni sürecinde 7 gün süreyle 500 mg levofloksasin veya plasebo olmak üzere randomize edilmiştir. Her iki çalışmada da ateşin ortaya çıkışı sonlandırma kriteridir ve sonuçta, profilaktik ab kullanımının febril epizodların sayısında anlamlı düşüşe yol açtığı gösterilmiştir.

Buceneva ve arkadaşlarının çalışmasında (42), yatan hastalarda ab profilaksisi ile mortalite lehine bir saptamada bulunulmamıştır. Ancak tüm çalışmada hayatını kaybeden hasta sayısı düşük olduğundan bu sonuç yanıltıcı olabilir. Aynı çalışmada *E. coli* bakteremisi profilaksi alan grupta plaseboya oranla daha düşük bulunmuştur (%1.2 vs. %3.0). Ancak profilaksi grubunda çok yüksek oranda antimikrobiyal direnç ile karşılaşmıştır (%77 vs. %17) (42). Bu direnç verisi ile çelişen bir meta-analiz yayınlanmış olsa da, bu konunun profilaksinin en büyük açmazı olarak tartışılmaya açık kalacağı ortadadır. Yukarıda sözü edilen çalışmalarını da içeren 19 randomize çalışma ve 4 meta-analizi irdeleyerek varılan sonuca göre kinolon profilaksisi; beklenen nötropeni süresinin 7 günden daha uzun olduğu akut lösemi ve hematopoetik kök hücre transplant alıcıları gibi yüksek riskli hastalarda tüm sebeplere bağlı mortaliteyi ve infeksiyon bağlantılı mortaliteyi, febril epizodları, bakteriyel infeksiyonları ve ampirik ab kullanımını azattığı için aşağıdaki doz ve şekilde önerilmektedir (44):

- Levofloksasin (500 mg/gün), Siprofloksasin (500 mg x 2), Ofloksasin (200-300 mg x 2), Norfloksasin (400 mg x2).

Kinolon profilaksisine kemoterapi ile birlikte başlanır ve nötropeniden çıkana kadar veya febril nötropeni gelişinceye kadar devam edilir. İlaç-ilaç etkileşimi dolayısıyla florokinolon profilaksisi siklofosamid tedavisi verilen durumlarda

yüksek doz siklofosfamid tedavisinden 24-48 saat sonra başlanmalıdır. IDSA nütropenik hastalarda rutin ab profilaksisini desteklememektedir. Bunun sebebi ağırlıklı olarak sağ kalım verisinin eksikliğine ve antibiyotiklere direnç geliştirme riskine bağlıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, IDSA febril nütropeni rehberi yukarıda bahsedilen yayınlardan önce yayınlanmıştır (45). Kısa süre önce yayınlanan bir klavuzda erişkin kök hücre nakli olanlar içerisinde beklenen nütropeni süresi >7 gün olan hastalara kinolon profilaksisi önerilmektedir (46).

Ayrıca bazı seçilmiş durumlarda ab profilaksisi zorunlu olabilir (47,48). Bu hastalar alemtuzumab, pentostatin gibi ilaçlarla tedavi edilen KLL hastaları veya yoğun kemoterapi alacak olan akut lösemi hastaları, allojeneik hematopietik kök hücre transplant hastaları, miyelosüpresif tedavi alacak olan transplant aday MM hastaları gibi özel gruplardır. Ayrıca ilk siklustaki veya ateş saptanan siklustan sonraki epizottaki profilaksi daha etkili gözükmektedir (49). Bununla birlikte hem uygulanan antikanser tedavilerin oluşturduğu mukozal değişiklikler dolayısıyla hem ilaç-ilaç etkileşimleri anlamında, hem de emilim değişiklikleri nedeniyle profilaktik ajanların biyoyararlanımları konusu soru işaretleri taşımaktadır.

Özetle kinolon kullanımının toplumdaki diğer dirençlerin gelişimi için tespit edilen en önemli risk faktörlerinden biri olduğu da göz önünde bulundurulursa sağ kalım açısından anlamlı veri saptanana kadar kinolon profilaksisinin tartışmaya açık kalacağı öngörülebilir.



### 2.1.11 Hematolojik Kanserli Nötropenik Hastaların Profilaksisinde Uygulanan Kinolonlar

İnsanoğlunun bakterilerle olan savaşında son yılların en gözde antibakteriyel ajanları arasında yer alan kinolonlar; aslında 1960'lı yıllardan beri bilinen eski bir antimikrobik grubudur. Bu grubun ilk üyesi, antimalaryal bir ajan olan klorokinin saflaştırılması esnasında elde edilen ara üründen üretilen nalidiksik asittir. Nalidiksik asit sadece Gram-negatif aerobik basillere etkili, dar etki alanlı bir bileşik olup idrarda yüksek yoğunluklara ulaşabildiğinden idrar yolu infeksiyonlarında kullanılan bir antibakteriyeldir. Gram-pozitif bakteriler, *P. aeruginosa* ve anaerob bakterilere etkili olmayışı nedeniyle klinik kullanımı sadece üriner sistem infeksiyonları ile kısıtlı kalmıştır. Özellikle 1980'li yıllardan sonra geliştirilen florokinolonlar veya 4-kinolonlar adı verilen yeni kinolon türevleri nalidiksik asite göre daha geniş etki alanı, daha iyi in-vitro etkinlik ve daha iyi farmakokinetik özellikleri ile çok değişik infeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılmaya başlanmış ajanlardır.

### 2.1.12 Kinolonların Etki Mekanizması

Tüm kinolonların etki mekanizması hemen hemen aynıdır ve bu etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Etkileri bakterisidaldir. Kinolonların bakteri hücreindeki temel hedefleri DNA giraz (topoizomerez II) enzimidir. Bakterilerin üremesi sırasında kromozomal DNA replike olur. Kromozom çift sarmallı bir DNA iplikciği olup bakteri hücresinin 200-300 katı uzunluğundadır. Bu nedenle; kromozom kendisinden çok daha küçük olan bakteri içine yerleşebilmek için kendi etrafında kıvrımlar oluşturur. Bu olay bile kromozomun bakteri hücresi içine yerleşmesine yetmez ve kıvrımlar bir RNA çekirdeği etrafına ikinci kez bu defa ters yönde sıkışmaya uğrar. Bu olaya “*supercoiling*” (süper kıvrılma) adı verilir. Bunun sonucunda kromozom ancak bakteri içine yerleşebilir. DNA işlevlerinin devam ettirilebilmesi ve bakterilerin yaşamı için “*supercoiling*” olayı son derece önemlidir. Bakteri hücrelerinde bu olayı yöneten, kromozom halkalarını önce açıp daha sık kıvrım yapılmasını sağlayan ve sonra açılan uçları yapıştıran enzim DNA-giraz enzimidir. İşte kinolonlar bakteri hücresi ile karşılaştıklarında DNA-giraz enzimine bağlanırlar ve enzim fonksiyonlarını inhibe ederler. Bunun sonucunda da DNA'nın

negatif yöndeki “*supercoiling*”i engellenir ve bölünemeyen bakteriler anormal şekilde uzayarak ölürler.

Daha önce belirtildiği gibi; klinik kullanıma ilk giren kinolon olan nalidiksik asit sadece Gram-negatif enterik bakterilere etkili ve kullanımı üriner sistem infeksiyonları ile kısıtlı dar etkili bir ajandır. Florokinolonlar veya 2. kuşak kinolonlar ise (norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, ve siprofloksasin) nalidiksik asite nazaran 100-200 kat daha potenttirler. Genel olarak aralarında küçük farklılık olmasına karşın bu gruptaki ajanların tümü *Enterobacteriaceae* ailesine çok iyi etkinlik gösterirler. *P. aeruginosa*'ya karşı en iyi etkinlik siprofloksasinde görülür. Diğerlerinin antipseudomonal etkinlikleri iyi değildir. Ayrıca hiçbiri diğer pseudomonaslara etkin değildir (50). Solunum yolları patojenlerinden *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Legionella pneumophila*'ya etkinlikleri çok iyidir. Ancak *S. pneumoniae*'ya etkinliklerinin pek iyi olmayışı kullanım endikasyonlarını kısıtlamıştır. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'e in-vitro etkinlikleri oldukça iyidir. Streptokoklar, pnömokoklar ve enterokoklar gibi Gram-pozitif bakteriler için minimal inhibisyon konsantrasyonları oldukça yüksektir. *S. aureus*'a karşı etkin olmakla birlikte günümüzde yüksek direnç oranları nedeniyle antistafilokoksik ajanlar arasında primer olarak yer almazlar. İkinci kuşak kinolonların antianaerobik etkinlikleri de iyi değildir. *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi non-gonokoksik üretrit etkenlerine siprofloksasin orta derecede etkilidir. Siprofloksasin ve ofloksasin *Mycobacterium tuberculosis*'e orta düzeyde etkindir. Kendi aralarında kıyaslandığında siprofloksasin ofloksasinden daha etkindir (50).

Oral emilimleri iyi olup oral biyoyaralanımları bazı ajanlar (ofloksasin, levofloksasin) için %100'e ulaşmaktadır. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin hem oral hem de parenteral formülasyonları bulunmaktadır. Gemifloksasinin ise sadece oral formülasyonu mevcuttur.

Üriner sistem infeksiyonları, cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar, GIS infeksiyonları, osteomyelit, alt solunum yolu infeksiyonları ve meningokokal profilaksi, nötropenik hastada profilaksinin kullanıldıkları önemli alanlardır. Yoğun

kullanım ve direnç gelişimi ilişkisi, tedavi başarısı için önemli farmakodinamik parametreler ve toksisitelerini etkileyen faktörlerin dikkate alınması gelecekteki kullanımları açısından önemlidir.

### 2.1.13. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizması

Kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi yakın zamanlarda tanımlanmıştır (51). Ayrıca uzun süredir bilindiği biçimde kromozomal mutasyonla da direnç gelişebilmektedir ve iki farklı temel mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir. Bunlar: hedef enzimde değişiklik oluşması ve ilacın hücre içine geçişinin azaltılması şeklindedir (51,52). Hedef enzimde değişiklik oluşması Gyr A genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve yüksek düzeyde kinolon direncine neden olur. Dirençli bakterilerin Gyr A alt üniteleri ele alındığında, dirence neden olan aminoasit değişimlerinin genellikle amino ucundaki enzim aktif bölgesinde bulunan bir tirozin (Tyr-122) molekülünün çevresinde yer aldığı görülmektedir. Bu tirozin molekülü topoizomerizasyon sırasında kesilmiş DNA uçlarına kovalan olarak bağlanmaktadır. Kristallografik analizler de dirence yol açan aminoasit değişimlerinin kinolonların bağlandığı kısmı oluşturan üç boyutlu bir bölgede toplandığını göstermektedir. Bu bölgeye kinolon direncini belirleyen bölge 'quinolone resistance determining region' adı verilmektedir. Özellikle *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *H. influenzae*'da görülen bu tür direnç genellikle tüm kinolonlara karşı oluşmaktadır. Gyr B geninde oluşan mutasyonlara bağlı gelişen direnç ise daha nadir olup tüm kinolonlara karşı olmayabilir (53-55). Ayrıca topoizomeraz IV genindeki mutasyonda dirence yol açabilir (55). Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında değişkenlik göstermektedir. Genel olarak Gram-negatif bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA giraz iken, Gram-pozitif bakterilerde ise topoizomeraz IV'tür (52,53). İlacın hücre içine alınımının azaltılması şeklinde gelişen direnç kromozomal mutasyonlar sonucu Gram-negatif bakterilerin dış membran porinlerinde oluşan değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan bir dirençtir. Dış membran porininin (Omp F proteininin) sentezinin iki genetik lokustaki mutasyonu sonucu dış membran proteinlerinin sentezi değişir (55). Bu direnç söz konusu olduğunda sadece kinolonlara karşı değil başka grup antibiyotiklere karşı da direnç görülmektedir. Kinolonlarda direnç oluşumu ya yavaş yavaş gelişir, ya da bir defa da

ortaya çıkar. 3. ve 4. kuşak yeni florokinolonlarda ise direnç gelişimi en az iki basamakta geliştiğinden direnç gelişiminin daha az olduğu öne sürülmektedir. Son yıllarda florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir. Bakterilerdeki pompa sistemleri substratları olan ilaçlardan herhangi birinin kullanımı ile indüklenebilir ve tüm substratlara karşı direnç gelişimine neden olur. Kinolon grubu antibiyotiklerin atılımı ile ilgili pompalar *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* gibi insan sağlığı yönünden önemli birçok türde bulunmaktadır. Genellikle kinolon direncinin görülebilmesi için pompa sistemlerinin aşırı üretilmesi gereklidir. Bu da pompa proteinlerinin ekspresyonunu arttıran ve genellikle kontrol genlerini ilgilendiren kromozomal bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Pompa sistemlerinin indüklenmesi ile sadece florokinolonlara değil, pompanın substratları olan beta laktamlar, kloramfenikol, tetrasiklinler, trimetoprim gibi farklı antibiyotiklere karşıda çoğul direnç görülmektedir (56,57).

Klinikte kullanım sıklığı ile orantılı olarak bütün florokinolonlara karşı bir direnç geliştirdiği bildirilmiştir. Göreceli olarak daha sık direnç kazandığı bildirilen bakteriler *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *S. aureus* ve *E. coli* suşlarıdır. Halen florokinolonlara karşı toplam direnç sıklığı düşük derecededir. İdrarda genellikle yüksek konsantrasyonda bulduklarından kateterli hastalar hariç, idrar yolu infeksiyonlarının tedavisi sırasında direnç gelişmesi çok seyrek görülen bir olaydır (58,59). Kinolon direnci için risk faktörleri olarak önceden ab kullanımı, uzun süreli hastanede veya yoğun bakım ünitesinde yatış, altta yatan hastalığı olmak, bakterinin GSBL üretimi sayılabilir. İlk florokinolonların çoğu benzer mutasyonlardan beraber etkilenmektedir. Bu nedenle bu tip bir kinolona dirençli izolatta benzer nitelikteki bir başka kinolona çapraz direnç görülmektedir. Bu tip dirence örnek olarak siprofloksasin ve ofloksasin veya levofloksasin arasındaki direnç verilebilir. Ancak yeni florokinolonların özellikle de C8 metoksi türevlerinin geliştirilmesi ile yeni bir kinolon direnç paterni ortaya çıkmıştır. Bu yeni kinolonların eski türevlere direnç gelişimine neden olan mutasyonlardan eşit derecede etkilenmediği öne sürülmektedir. Özellikle Gram-pozitif bakterilerde gözlenen bu durum, dikotom

(ayrık) direnç olarak tanımlanmaktadır. Dikotom dirençte iki kinolonun direnç gelişim paterni dallanan bir ağaca benzemekte, oluşan mutasyonlar ajanlardan birini etkilerken diğerini eşit derecede etkilememektedir. Dikotom direncin olası nedenleri arasında ilacın hücredeki primer hedefinin değişik olması, hem DNA giraz, hem topoizomeraz IV'e eşit derecede bağlanması, hücredeki letal etkinin fazla olması sayılabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hematoloji-Onkoloji servislerinde 1 Kasım 2009-15 Nisan 2010 tarihleri arasında yatarak takip edilen yüksek riskli hematolojik kanserli ve kinolon profilaksisi alan hastalardan ilk yatışlarında ve takiben peşpeşe 4 hafta haftada bir kez perirektal sürüntü örnekleri alındı. Örnekler triptik soy broth (Acumedia, Baltimore, ABD)'da İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Araştırma Laboratuvarı'na iletildi. Laboratuvarda 37°C'da bir gece bekletildikten sonra, ertesi gün 1 µg/ml siprofloksasin içeren MacConkey agara (Oxoid, UK) ekim yapıldı. Tekrar 37°C'da bir gece bekletildikten sonra ertesi gün izole edilen Gram-negatif bakteriler (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) APIE veya APINE (Bio Merieux, Fransa) ile tanımlandı. Bakterilerin kinolon direnci siprofloksasin diski (5 µg, Oxoid, UK) kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle CLSI önerilerine göre doğrulandı.

Çalışma sonunda kinolon profilaksisinin yüksek riskli hematolojik kanserli nötropenik hastalarda kinolona dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonizasyon, bakteremi gelişimi ve mortalite üzerine etkisi değerlendirildi. Bu değerlendirmede sonuçlar Odds oranları, %95 güvenlik aralıkları ve her değişken için uygun istatistik testler kullanılarak hesaplandı ve p değerleri verildi. Ayrıca çalışma sürecinde başlangıçtan itibaren dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonize olan ve kinolon profilaksisi verilmeyen yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda takibe alındı. Bu hastalarda da bakteremi gelişip gelişmediği ve sonuçta mortaliteyi ne yönde etkilediği değerlendirildi.

Araştırmada kullanılacak parametrelerden perirektal sürüntü örneği bu hastalık grubu için rutin istenen bir tetkik değildir. Bu özel tetkik için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonundan Destek Projesi'ne başvurulmuş ve destek sağlanmıştır. Projenin öngörülen çalışma süresi 36 ay olup, Etik Kurul onayı ile projeye başlanmıştır.

Ayrıca hematolojik kanserli hastaların kan kültüründe üreyen ve infeksiyon etkeni olarak kabul edilen patojenlerin dağılımını ve bu patojenlerdeki kinolon direncini saptamak amacıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve

Onkoloji servislerinde son 5 yılda (1/1/2005-31/10/2009) takip edilen hematolojik kanserli nütropenik hastaların hastaların dosya kayıtları incelendi. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve bazı karakteristik özellikleri (altta yatan kanser tipi, yeni tanı, relaps veya remisyon aşamaları, eşlik eden diğer hastalıklar, sistemik kortikosteroid veya granülosit koloni stimüle eden faktör (GCSF) kullanım öyküsü, santral kateter/infeksiyon varlığı, profilaksi ve nütropeni süreleri, bakteremi gelişimi ve mortalite nedenleri incelendi. Bu hastalar içinde kan kültürü üremesi olanlar, patojenlerin dağılımı ve patojenlerin antimikrobiyal direnç paternleri (kinolon direnci, *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde ESBL varlığı, *P. aeruginosa*'da seftazidim direnci, *Acinetobacter* türlerinde çoklu ilaç direnci) araştırıldı.

### **3.1 Araştırmanın Etik Yönü**

Çalışmanın prospektif gözlemsel Kısmı için tüm hastalardan Üniversite Etik Kurulu'nun onayı sonrası yazılı onam formu alındı (Etik Kurul Görüşme Tarihi: 12.11.2009, karar no:12).

### **3.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri**

Yüksek riskli hematolojik kanseri olan ve daha önce kinolon profilaksisi almamış hastalar.

### **3.3 Çalışmadan Çıkarma Kriterleri**

Kinolon dirençli Gram-negatif bakteri varlığının saptanması.

### **3.4 Çalışmaya Son Verme Kriterleri**

Hastanın hastalığına bağlı ölüm olması.

### **3.5 İstatiksel Analiz**

Çalışma sonucu elde edilen bilgiler “SPSS 16 for Windows” (*Statistical Package for the Social Sciences 16*) programına aktarıldı. Yine aynı bilgisayar

programı kullanılarak verilerin değerlendirmesi yapıldı. Sayısal değişkenler, normal dağılım varsayımını sağlayanlarda bağımsız gruplarda Student's T-testi, normal dağılım varsayımını sağlamayanlarda Mann-Whitney testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ki-kare testi uygulandı. 2x2 düzeni için gözelerdeki beklenen değere göre (<25) Fisher ya da (> 25) Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösterenlerde ortalama (*mean*) ve standart sapma kullanıldı. Normal dağılım göstermeyenlerde ortanca (*median*), en düşük (*minimum*) ve en yüksek (*maksimum*) değerler kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



## 4. BULGULAR

### 4.1. Yüksek Riskli Hematolojik Kanserli (Kinolon Profilaksisi Verilen ve Verilmeyen) Hastalarda Kinolon Dirençli Bakteremi Varlığının Saptanması

Hematoloji-Onkoloji servislerinde 1 Kasım 2009-15 Nisan 2010 tarihleri arasında yatarak takip edilen yüksek riskli hematolojik kanserli 48 hastanın 61 nötropenik epizot dönemindeki karakteristik özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 48 (21-77) olarak saptandı. Bu hastaların 29 (%61)’u erkek, 19 (%39)’u kadındı. Bu hastalarda altta yatan kanser sıklığı sırasıyla ALL 17 (%35), AML 15 (%31), MDS 8 (%17), KİT 7 (%15), Burkitt lenfoma 1 (%2) olarak saptandı. Eşlik eden diğer kronik hastalıklar 31 (%64) hastada gözlemlendi. 18 (%37) hasta yeni tanı, 20 (%42) hasta relaps/refrakter, 10 (%21) hasta remisyon aşamasındaydı.

Hastaların tamamı kemoterapi aldı. İki (%3) hasta kinolon profilaksisi öncesi radyoterapi aldı. 27 (%44) hastaya sistemik kortikosteroid ve 43 (%70) hastaya GCSF verildi. Santral kateteri olan 19 hastanın 9 (%53)’unda kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Hastaların hastanemizde profilaksi almadan önceki bir veya birden fazla yatış öyküleri incelendi. Daha önceki yatışlarda kinolon alıp almadıkları ve kinolon dirençleri saptandı. Profilaksi verilmeyen kinolon dirençli grupta 12 (%54) hastanın hastanemizde daha önceki yattığı dönemde kinolon aldığı ve direnç geliştiği, 10 (%46) hastanında hastanemiz dışında kinolon aldığı ve direnç gelişmediği saptandı. Ayrıca kinolon profilaksisi verilen kinolon hassas grupta 4 (%10) hastanın kinolon aldığı ve direnç gelişmediği saptandı. Profilaksi süresi ortalama 9 gün, nötropeni süresi ortalama 16 gün olarak saptandı. Ayrıca kinolon profilaksisi verilen hastaların 1’inde (GSBL-pozitif *E. coli*, (kinolon dirençli)) profilaksi sırasında, 7’sinde (GSBL-pozitif *E. coli* (kinolon dirençli) 3, *A. baumannii* 1, *Enterococcus spp* 1, *S. pneumoniae* 1, *S. maltophilia* 1) profilaksi sonrası 6 hafta içinde bakteremi saptandı. Başlangıcından itibaren dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonize kinolon dirençli grupta ise takipte 1’inde GSBL-pozitif *E. coli* bakteremisi

saptandı. Altı aylık çalışma sonunda çalışmaya alınan hastalardan 4 (%8)'ü öldü. Bunlardan 1'i (%2) infeksiyon dışı (hiperkalsemi sonrası gelişen kardiyak arrest), 3'ü (%6) infeksiyona bağlı nedenlerden dolayı sepsis gelişerek kaybedildi. Bunlardan *E. coli* bakteremisi saptanan 1 hasta, kinolon profilaksisi verilmeyen çalışmanın başlangıcından itibaren dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonize kinolon dirençli gruptaydı. Kinolon profilaksisi verilen diğer 2 hastanın birinde *A. baumannii* bakteremisi saptanırken, diğerinde infeksiyon etkeni saptanmadı.

**Tablo 4.1.1.** Yüksek riskli hematolojik kanserli 48 hastanın demografik ve karakteristik özellikleri

<b>Karakteristik</b>	<b>Sayı (%)</b>
<b>Hasta sayısı</b>	48
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	29 (61)
Kadın	19 (39)
<b>Yaş (Ort./aralık)</b>	48 (21-77)
<b>Kanser tipi</b>	
ALL	17 (35)
AML	15 (31)
MDS	8 (17)
KİT <sup>1</sup>	7 (15)
Burkitt Lenfoma	1 (2)
<b>Eşlik eden hastalıklar<sup>2</sup></b>	31 (64)
<b>Hastalık durumu</b>	
Yeni tanı	18 (37)
Relaps	20 (42)
Remisyon	10 (21)

1) Kemik iliği transplantasyonu 2) Hipertansiyon, Kr. obstruktif akciğer hastalığı, Diabetes mellitus, Kr. böbrek hastalığı, Kolajen doku hastalığı, Kr.hepatit-B hastalığı, Kr.hepatit-C hastalığı, Koroner arter hastalığı, Konjestif kalp yetmezliği.

**Tablo 4.1.2.** Yüksek riskli hematolojik kanserli 48 hastanın (61 nütropenik epizottaki) özellikleri

<b>Karakteristik</b>	<b>Sayı (%)</b>
<b>Sistemik kortikosteroid</b>	27 (44)
<b>GCSF<sup>1</sup></b>	43 (70)
<b>Radyoterapi</b>	2 (3)
<b>Santral kateter/infeksiyon</b>	17/9 (53)
<b>Profilaksi süresi (Ort./aralık (gün))</b>	9 (3-24)
<b>Nütropeni süresi (Ort./aralık (gün))</b>	16 (4-31)
<b>Bakteremi gelişen</b>	
Profilaksi almayanlarda <sup>2</sup>	1 (2)
Profilaksi alanlarda <sup>3</sup>	8 (13)
<b>Ölüm nedenleri</b>	
İnfeksiyona bağlı <sup>4</sup>	3 (6)
İnfeksiyon dışı nedenler <sup>5</sup>	1(2)

1) Granülosit koloni stimüle eden faktör 2) GSBL-pozitif *E. coli* (kinolon dirençli) 1 3) GSBL-pozitif *E. coli* (kinolon dirençli) 3, *A. baumannii* 1, *Enterococcus spp* 1, *S. pneumonia* 1, *S. maltophilia* 1 4) Sepsik şok nedeniyle ölen hastalarda; *E. coli* bakteremisi 1 (profilaksi verilmeyen kinolon dirençli hasta), *A. baumannii* bakteremisi 1, Fungal pnömoni nedenli ölen hasta 1 5) Hiperkalsemiye bağlı kardiyak nedenli ölüm

Yüksek riskli hematolojik kanserli 48 hastanın 61 nütropenik epizot boyunca takip edilmesi sonunda; kinolon profilaksisi alan ve almayanların karşılaştırması Tablo 3’de, ayrıca kinolon profilaksisi alanlarda kinolon direnci gelişen ve gelişmeyenlerin karşılaştırması Tablo 4’de verilmiştir. Bu hastaların 14 (%29)’üne takip süresinin başlangıcından itibaren dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonize olması nedeniyle kinolon profilaksisi verilmedi. 34 (%71)’üne 39 nütropenik epizotta kinolon profilaksisi verildi. Yaş ortalamaları profilaksi alanlarda 49, almayanlarda 46 olarak saptandı. Eşlik eden kronik hastalık profilaksi alanların 24 (%50)’ünde, almayanların 7 (%50)’sinde tesbit edildi. Ayrıca bu hastaların takip sırasında profilaksi alanların 22 (%56)’sinde, almayanların 16 (%72)’sında nütropenik ateş gelişti. Her iki hasta grubunda ortalama nütropeni süreleri aynıydı (16 gün). Sistemik kortikosteroid alan 17 (%50) hasta profilaksi alan grupta, almayan 10 (%71) hastada profilaksi almayan gruptaydı. Takip süresinde profilaksi alanların 26 (%66)’sına GCSF verilirken, profilaksi almayanların 17 (%77)’sine GCSF verildi. Kinolon profilaksisi alanların 6 (%15)’sında santral kateter varken, bunlarında 3 (%8) ‘ünde kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Kinolon profilaksisi almayanlarında 11 (%50)’inde santral kateter varken, bunlarında 6 (%27)’sında kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Çalışma sonunda 4 hasta öldü. Bunların 3 (%9)’ü profilaksi alan gruptayken, 1 (%7)’i almayan gruptaydı. Bu iki grup, yaş, cinsiyet, eşlik eden kronik hastalıklar, nütropeni süresi, GCSF ve kortikosteroid alıp almama ve mortalite yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ ). Fakat kateter varlığı ( $p=0.017$ ) ve kateter ilişkili infeksiyon ( $p=0.033$ ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kateter varlığı, kateter ilişkili infeksiyon kinolon profilaksisi almayan grupta daha yüksek oranda tesbit edildi.

**Tablo 4.1.3.** Kinolon profilaksisi alan ve almayan yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların karşılaştırılması

Karakteristik	Kinolon Profilaksisi (%)		p
	Alan*	Almayan**	
Hasta sayısı	34(71)	14(29)	>0.05
Cinsiyet			>0.05
Erkek	19 (56)	10 (71)	>0.05
Kadın	15 (44)	4 (29)	>0.05
Yaş (Ort./Aralık)	49 (21-76)	46 (22-77)	>0.05
Eşlik eden hastalık <sup>1</sup>	24 (70)	7 (50)	>0.05
Nötropenik ateş/epizod	22/39 (56)	16/22 (72)	>0.05
Nötropeni süresi (Ort./Aralık (gün))	16 (4-31)	16 (7-28)	>0.05
Sistemik kortikosteroid	17 (50)	10 (71)	>0.05
GCSF	26 (66)	17 (77)	>0.05
Santral kateter	6 (15)	11 (50)	<b>0.017</b>
Kateter infeksiyon	3 (8)	6 (27)	<b>0.033</b>
Ölen hasta sayısı	3 (9)	1 (7)	>0.05

\*: *E. coli* ile kolonize olmayan hastalar \*\*: Çalışmanın başlangıcından itibaren kinolon dirençli *E. coli* ile kolonize hastalar

Bu çalışmada takip süresinin başlangıcından itibaren *E. coli* ile kolonize olmayan yüksek riskli hematolojik kanserli 34 hastanın 16 (%47)'sında kinolon profilaksisi sonrası kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmezken, 18 (%53)'inde kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişti. Yaş ortalamaları kinolon profilaksisi sonrası kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyenlerde 49, gelişenlerde 46 olarak saptandı. Eşlik eden kronik hastalık kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyenlerin 15 (%94)'inde, gelişenlerin 12 (%67)'sinde saptandı. Ayrıca bu hastaların takip sırasında kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyenlerin 13 (%62)'ünde, gelişenlerin 9 (%50)'unda nötropenik ateş gelişti. Ortalama nötropeni süreleri kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyenlerde 16 gün, gelişenlerde 15 gündü. Sistemik kortikosteroid alan 8 (%38) hasta kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyen grupta, 9 (%50) hasta da direnç gelişen gruptaydı. Takip süresinde kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyenlerin 14 (%67)'üne GCSF verilirken, direnç gelişenlerin 12 (%67)'sine GCSF verildi. Kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyenlerin 3 (%14)'ünde santral kateter varken, bunlarında 1 (%5) 'inde kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişenlerinde 3 (%17)'ünde santral kateter varken, bunlarında 2 (%11) 'sinde kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Çalışma sonunda 3 hasta öldü. Bunların 1 (%6)'i kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonu gelişmeyen gruptayken, 2 (%12)'si direnç gelişen gruptaydı. Bu iki grup, yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, ortalama nötropeni süresi, GCSF ve kortikosteroid alıp almama, kateter varlığı / kateter ilişkili infeksiyon gelişip gelişmemesi ve mortalite yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.1.4.** Kinolon profilaksisi alan yüksek riskli hematolojik kanserli 34 hastanın (39 nötropenik epizottaki) takibinde kinolon direnci gelişen ve gelişmeyenlerin karşılaştırması

Karakteristik	Profilaksi Sonrası Kinolon		p
	Dirençli <i>E.coli</i> Kolonizasyonu (%)		
	Gelişmeyen	Gelişen	
<b>Hasta sayısı</b>	16 (47)	18 (53)	>0.05
<b>Cinsiyet</b>			>0.05
Erkek	11 (68)	8 (44)	>0.05
Kadın	5 (32)	10 (56)	>0.05
<b>Yaş (Ort./Aralık)</b>	49 (22-77)	46 (21-76)	>0.05
<b>Eşlik eden hastalık</b>	15 (94)	12 (67)	>0.05
<b>Nötropenik ateş/epizod</b>	13/21 (62)	9/18 (50)	>0.05
<b>Nötropeni süresi (Ort./Aralık (gün))</b>	16 (4-29)	15 (4-31)	>0.05
<b>Sistemik kortikosteroid</b>	8 (38)	9 (50)	>0.05
<b>GCSF</b>	14 (67)	12 (67)	>0.05
<b>Santral kateter</b>	3 (14)	3 (17)	>0.05
<b>Kateter infeksiyon</b>	1 (5)	2 (11)	>0.05
<b>Ölen hasta sayısı</b>	1 (6)	2 (11)	>0.05

#### 4.2. Hematoloji ve Onkoloji Servislerinde Ocak 2005-Ekim 2009 Tarihleri Arasında Takip Edilen Hematolojik Kanserli Hastalarda Bakteremi Etkenleri ve Kinolon Direnci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji servislerinde son 5 yılda takip edilen hematolojik kanserli hastaların kan kültüründe üreyen ve infeksiyon etkeni olarak kabul edilen patojenlerin dağılımını ve bu patojenlerdeki kinolon direncini saptamak amacıyla 1/1/2005-31/10/2009 tarihleri arasında takip edilen hematolojik kanserli hastaların dosya kayıtları incelendi. Kan kültürü üremesi olan hastalar, patojenlerin dağılımı ve patojenin kinolon direnci araştırıldı.

Hematolojik kanserli hastalarda bakteremi sıklığı Tablo 5’de, bakteremi etkenlerinde gelişen kinolon direnci Tablo 6’da gösterilmiştir.

Yüksek riskli hematolojik kanserli (Akut myeloblastik lösemi (AML), Akut lenfoblastik lösemi (ALL), Myelodisplastik sendrom (MDS) ve Kemik iliği transplantasyonu ) 843 ( 1534 nötropenik atak) hastadan alınan kan kültüründe, 239 hastada 272 (%17,7) bakteremi saptandı. Bunların 165 (%10,7)’i Gram-negatif , 107 (%7)’si Gram-pozitif etkene bağlıydı. En sık izole edilen Gram-negatif bakteriler; *E. coli* 56 (%20,5), *K. pneumoniae* 40 (%14,7), *P. aeruginosa* 20 (%7,3), *Acinetobacter* türleri 17 (%6,2) ve diğer Gram-negatif bakteriler 32 (%11,7)’di. Gram-pozitif bakteriler; koagülaz-negatif stafilokoklar 29 (%10,6) , *Corynebacterium* türleri 27 (%10), Enterokok türleri 19 (%7), *S. aureus* 12 (%4,4), Streptokok türleri 10 (%3,7), ve diğer Gram-pozitif bakteriler 10 (%3,7)’di. Bakteremi saptanan 239 hastada altta yatan hastalıkları; AML:109 (%45,6), ALL:79 (%33), MDS:9 (%3,7), KİT:42 (%17,5) olarak belirlendi. Test edilen 165 Gram-negatif bakterinin 55 (%33,3) tanesinde kinolon direnci saptandı. (Tablo 6)

Düşük riskli hematolojik kanserli (Aplastik anemi (AA), Lenfomalar, Kronik lenfoblastik lösemi (KLL), Kronik myeloblastik lösemi (KML), multipl myeloma (MM)) 1255 ( 2169 nötropenik atak) hastadan alınan kan kültüründe, 189 hastada 202 (%9,3) bakteremi saptandı. Bunların 117 (%5,4)’si Gram-negatif, 85(%3,9)’i Gram-pozitif etkendi. En sık izole edilen Gram-negatif bakteriler; *E. coli* 37 (%18,3),



*K. pneumoniae* 19 (%9,4), *P. aeruginosa* 16 (%8), *Acinetobacter türleri* 21 (%10,4) ve diğer Gram-negatif bakteriler 24 (%12)'di. Gram-pozitif bakteriler; koagülaz negatif stafilokoklar 27 (%13,3) , *Corynebacterium türleri* 7 (%3,5), Enterokok türleri 13 (%6,4), *S. aureus* 19 (%9,4), Streptokok türleri 14 (%7) ve diğer Gram-pozitif bakteriler 5 (%2,5) bulundu. Test edilen 117 Gram-negatif bakterinin 43 (%36,7) tanesinde kinolon direnci saptandı.

Düşük ve yüksek riskli hematolojik kanserli bu iki grup toplam bakteremi sıklığı ve ayrı ayrı Gram-negatif bakteremi ve Gram-pozitif bakteremi sıklığı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p < 0.001$ ). Yüksek riskli hematolojik kanserli hastalardaki daha yüksek oranda bakteremi sıklığı tesbit edildi. Fakat kinolon direnci yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0.05$ )

**Tablo 4.2.1** Hematolojik kanserli 2098 (3703 nötropenik atak) hastada bakteremi sıklığı

Karakteristik	Bakteremi / Nötropenik Atak (%)		p
	Hematolojik Kanserli Hastalar		
	Yüksek Riskli*	Düşük Riskli**	
Bakteremi sıklığı	272/1534 (17,7)	202/2169 (9,3)	<0.001
Gram (-) bakteremi	65/1534 (10,7)	117/2169 (5,4)	<0.001
Gram (+) bakteremi	107/1534 (7,0)	85/2169 (3,9)	<0.001

\*: AML (akut myeloblastik lösemi), ALL (akut lenfoblastik lösemi), MDS (myelodisplastik sendrom), KİT (kemik iliği transplant hastaları) \*\*: AA (aplastik anemi), lenfomalar, KLL (kronik lenfoblastik lösemi), KML (kronik myeloblastik lösemi), MM (multipl myeloma)

**Tablo 4.2.2 Hematolojik kanserli hastalarda bakteremi etkenleri ve kinolon direnci**

Karakteristik	Kan Kültüründe Üreyen		P
	Kinolon dirençli / Toplam bakteri (%)		
	Hematolojik Kanserli Hastalar		
	Yüksek Riskli	Düşük Riskli	
<b>Bakteriler (Toplam)</b>	<b>272</b>	<b>202</b>	
<b>Gram-negatifler</b>	<b>55 / 165 (33,3)</b>	<b>43 / 117 (36,7)</b>	>0.05
<i>E. coli</i>	35 / 56 (62,5)	19 / 37 (51,3)	>0.05
<i>K. pneumoniae</i>	4 / 40 (10)	3 / 19 (15,8)	>0.05
<i>P. aeruginosa</i>	4 / 20 (20)	4 / 16 (25)	>0.05
<i>Acinetobacter</i> türleri	7 / 17 (41,1)	13 / 21 (61,9)	>0.05
Diğer Gram-negatifler *	5 / 32 (15,6)	4 / 24 (16,6)	>0.05
<b>Gram-pozitifler</b>	<b>- / 107 (-)</b>	<b>/ 85 (-)</b>	
Koagülaz negatif stafilokok	26 / 29 (89,6)	18 / 27 (55,5)	
<i>Corynebacterium</i> türleri	- / 27 (-)	- / 7 (-)	
Enterokok türleri	- / 19 (-)	- / 13 (-)	
<i>S. aureus</i>	2 / 12 (16,6)	6 / 19 (31,5)	
Streptokok türleri	- / 10 (-)	/ 14 (-)	
Diğer Gram-pozitifler **	- / 10 (-)	/ 5 (-)	

\* *Enterobacter spp*: 14, *S. maltophilia*: 9, *Serratia marcescens*: 6, *Aeromonas spp*: 6, *Burkholderia spp*: 5, *Salmonella enteritidis*: 5, *Alcaligenes faecalis*: 4, *Citrobacter freundii*: 3, *Morganella morganii*: 1, *Proteus mirabilis*: 1, *Providencia rettgeri*: 1, *Rhizobium radiobacter*: 1

\*\* *Bacillus species*: 7, *Brevibacterium species*: 2, Difteroidler: 2, *Kocuria kristinae*: 2, *Leuconostoc spp*: 1, *Ochrobactrum anthropi*: 1

Hematolojik kanserli hastalarda Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteremi gelişen hastaların demografik ve karakteristik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Gram-negatif bakteremi, yüksek riskli hematolojik kanserli 144 hastada 165, düşük riskli hematolojik kanserli 109 hastada 117 bakteremi saptandı. Tablo 7’de Gram-negatif bakteremi gelişen bu iki grubun karşılaştırılması gösterilmiştir. Yaş ortalamaları yüksek risklilerde 45, düşük risklilerde 50 olarak saptandı. Ortalama nötropeni süreleri ve aralığı yüksek risklilerde 11 (2-25) günken, düşük risklilerde 8 (1-16) gün olarak saptandı. Yüksek risklilerin 112 (%78)’sinde santral kateter varken 71 (%63) ‘inde kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Düşük risklilerin 76 (%70)’sında santral kateter varken 61 (%56) ‘inde kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Yüksek riskli grupta 26 (%18) hastanın infeksiyona bağlı nedenlerden dolayı öldüğü, 21 (%14) hastanında infeksiyon dışı nedenlerden dolayı öldüğü tesbit edildi. Düşük riskli grupta 21 (%19) hastanın infeksiyona bağlı nedenlerden dolayı öldüğü, 16(%15) hastanında infeksiyon dışı nedenlerden dolayı öldüğü tesbit edildi. Bu iki grup, yaş, cinsiyet, ortalama nötropeni süresi, kateter varlığı / kateter ilişkili infeksiyon gelişip gelişmemesi ve mortalite yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ ).

Gram-pozitif bakteremi, yüksek riskli hematolojik kanserli 95 hastada 107, düşük riskli hematolojik kanserli 80 hastada 85 bakteremi saptandı. Tablo 8’de Gram-pozitif bakteremi gelişen bu iki grubun karşılaştırılması gösterilmiştir. Yaş ortalamaları her iki grupta 45 olarak saptandı. Ortalama nötropeni süreleri ve aralığı yüksek risklilerde 9 (3-22) günken, düşük risklilerde 7 (1-14) gün olarak saptandı. Yüksek risklilerin 70 (%73)’inde santral kateter varken, bunlarında 52 (%74) ‘sinde kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Düşük risklilerin 55 (%69)’inde santral kateter varken, bunlarında 39 (%71) ‘unda kateter ilişkili infeksiyon saptandı. Yüksek riskli grupta 19 (%20) hastanın infeksiyona bağlı nedenlerden dolayı öldüğü, 5 (%5) hastanında infeksiyon dışı nedenlerden dolayı öldüğü tesbit edildi. Düşük riskli grupta 16 (%20) hastanın infeksiyona bağlı nedenlerden dolayı öldüğü, 6 (%7) hastanında infeksiyon dışı nedenlerden dolayı öldüğü tesbit edildi. Bu iki grup, yaş, cinsiyet, ortalama nötropeni süresi, kateter varlığı / kateter ilişkili infeksiyon gelişip gelişmemesi ve mortalite yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.2.3** 282 Gram-negatif bakteremi gelişen 253 hematolojik kanserli hastanın demografik ve karakteristik özellikleri

Karakteristik	Hematolojik Kanserli		p
	Hastalar (%)		
	Yüksek Riskli	Düşük Riskli	
<b>Hasta sayısı</b>	144 (57)	109 (43)	>0.05
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	84 (58)	71 (65)	>0.05
Kadın	60 (42)	38 (35)	>0.05
<b>Yaş (Ort./Aralık)</b>	45 (18-82)	50 (20-89)	>0.05
<b>Nötropeni süresi (Ort./Aralık (gün))</b>	11 (2-25)	8 (1-16)	>0.05
<b>Santral kateter</b>	112 (78)	76 (70)	>0.05
<b>Kateter infeksiyon</b>	71 (63)	61 (56)	>0.05
<b>Ölen hasta sayısı</b>	47 (32)	37 (34)	>0.05
<b>Ölüm nedenleri</b>			
İnfeksiyona bağlı <sup>1</sup>	26 (18)	21 (19)	>0.05
İnfeksiyon dışı nedenler <sup>2</sup>	21 (14)	16 (15)	>0.05

1) Sepsik şoka bağlı ölen hastalarda gelişen ve klinik olarak enfekte kabul edilen infeksiyon etkeni ajanlar: **a)** Yüksek risklilerde (*Acinetobacter* spp bakteremisi 5, *E. coli* bakteremisi 4, *K. pneumoniae* bakteremisi 3, *Enterococcus* spp bakteremisi 3, MRSA bakteremisi 1, *Aeromonas sobria* 1, *P. aeruginosa* 2, *S. maltophilia* 1, Grup D streptococcus 1, Fungal pnömoni 4) **b)** Düşük risklilerde (*Acinetobacter* spp bakteremisi 2, *E. coli* bakteremisi 3, *K. pneumoniae* bakteremisi 2, *Enterococcus* spp bakteremisi 3, MRSA bakteremisi 1, *P. aeruginosa* 2, *S. maltophilia* 4, fungal pnömoni 3)

2) **a)** Yüksek risklilerde (DIC'e bağlı hemorajik şok nedenli ölen 12, İntrakranial kanam nedenli ölen 1, Kardiak aritmi sonrası kalp yetmezliği nedenli ölen 5, Akut böbrek yetmezliği ve elektrolit bozukluğu nedenli ölüm 3) **b)** Düşük risklilerde (DIC'e bağlı hemorajik şok nedenli ölen 7, İntrakranial kanama nedenli ölen 2, Kardiak aritmi sonrası kalp yetmezliği nedenli ölen 5, Akut böbrek yetmezliği ve elektrolit bozukluğu nedenli ölüm 2)

**Tablo 4.2.4.** 192 Gram-pozitif bakteremi gelişen 175 hematolojik kanserli hastanın demografik ve karakteristik özellikleri

Karakteristik	Hematolojik Kanserli		p
	Hastalar (%)		
	Yüksek Riskli	Düşük Riskli	
<b>Hasta sayısı</b>	95	80	>0.05
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	59 (62)	45 (56)	>0.05
Kadın	36 (38)	35 (44)	>0.05
<b>Yaş (Ort./Aralık)</b>	45 (21-84)	45 (19-81)	>0.05
<b>Nötropeni süresi (Ort./Aralık (gün))</b>	9 (3-22)	7 (1-14)	>0.05
<b>Santral kateter</b>	70 (73)	55 (69)	>0.05
<b>Kateter infeksiyon</b>	52 (74)	39 (71)	>0.05
<b>Ölen hasta sayısı</b>	24 (25)	22 (27)	>0.05
<b>Ölüm nedenleri</b>			
İnfeksiyona bağlı <sup>1</sup>	19 (20)	16 (20)	>0.05
İnfeksiyon dışı nedenler <sup>2</sup>	5 (5)	6 (7)	>0.05

1) Septik şoka bağlı ölen hastalarda gelişen ve klinik olarak enfekte kabul edilen infeksiyon nedeni ajanlar: **a)** Yüksek risklilerde (*Acinetobacter* spp bakteremisi 7, *E. coli* bakteremisi 4, *K. pneumoniae* bakteremisi 3, *Enterococcus* spp bakteremisi 3, MRSA bakteremisi 2) **b)** Düşük risklilerde (*Acinetobacter* spp bakteremisi 4, *E. coli* bakteremisi 2, *K. pneumoniae* bakteremisi 3, *Enterococcus* spp bakteremisi 3, MRSA bakteremisi 2, Metisilin rezistan *S. hominis* bakteremisi 2)

2) **a)** Yüksek risklilerde (DIC'e bağlı hemorajik şok nedeniyle ölen 2, intrakranial kanam nedeniyle ölen 1, kardiyak aritmi sonrası kalp yetmezliği nedeniyle ölen 1, SSS tümörü sonrası solunum depresyonuna bağlı ölen 1) **b)** Düşük risklilerde (DIC'e bağlı hemorajik şok nedeniyle ölen 3, Hiperpotasemiye bağlı kardiyak nedenli ölüm 2, Hiperglisemik komaya bağlı ölüm 1)

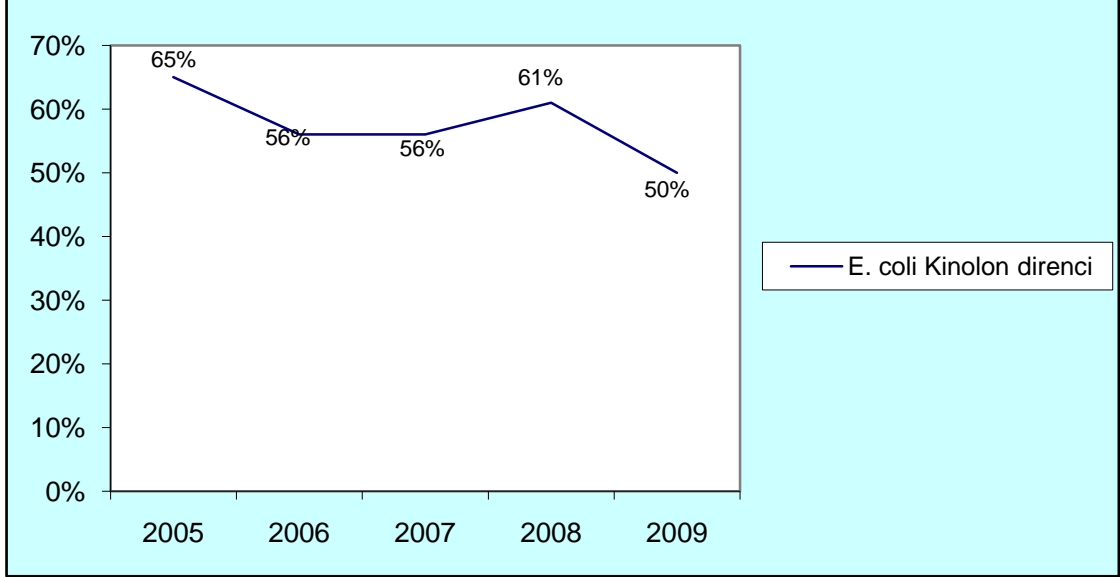
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye servislerinde yatan hematolojik kanserli hastalarda Ocak 2005-Kasım 2009 tarihleri arasında en sık tesbit edilen 4 bakteremi etkeninin (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri) yıllara göre antibakteriyel direnç durumları (Kinolon direnci, GSBL direnci, seftazidim direnci ve MDR varlığı) ve direnç yüzdeleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.5.** Dahiliye servislerinde Ocak 2005-Kasım 2009 tarihleri arasında tesbit edilen 556 Gram-negatif bakteremi etkenlerinin antibakteriyel direnç durum ve oranların yıllara göre dağılımı

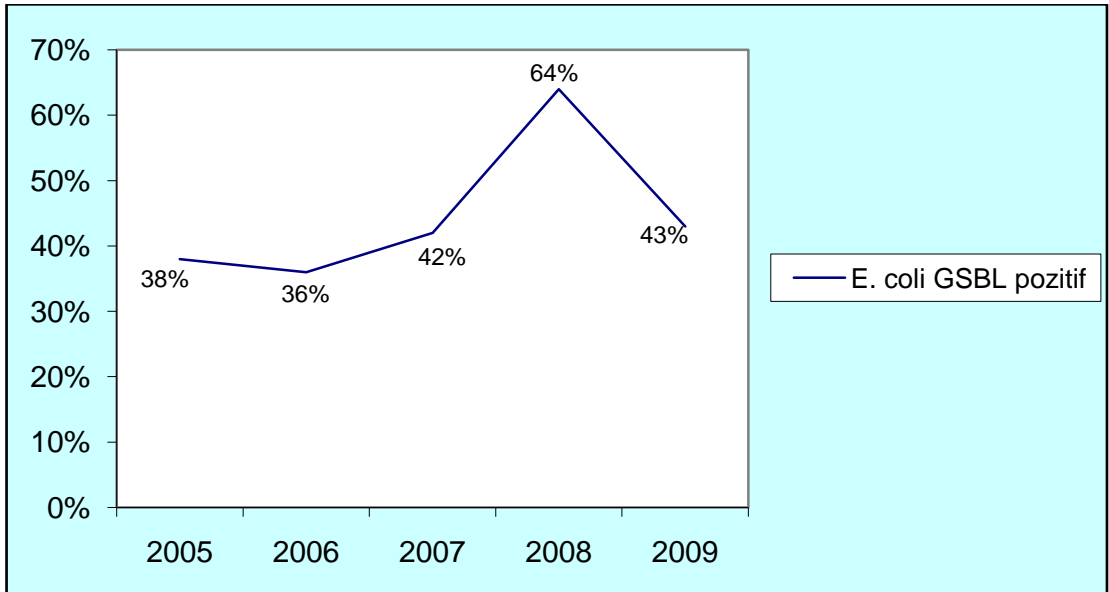
Bakteri	Antibakteriyel Duyarlılık N (%)	2005	2006	2007	2008	2009 (*)	Tamamı
<i>Echerichia coli</i>	Kinolon Hassas	11 (35)	11 (44)	18 (44)	15 (39)	20 (50)	75 (42)
	Kinolon Dirençli	21 (65)	14 (56)	23 (56)	24 (61)	20 (50)	102 (58)
	GSBL Pozitif	12 (38)	9 (36)	17 (42)	25 (64)	17 (43)	80 (45)
	GSBL Negatif	20 (62)	16 (64)	24 (58)	14 (36)	23 (57)	97 (55)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kinolon Hassas	12 (92)	8 (73)	24 (80)	28 (87)	19 (95)	91 (86)
	Kinolon Dirençli	1 (8)	3 (27)	6 (20)	4 (13)	1 (5)	15 (14)
	GSBL Pozitif	1 (8)	2 (18)	10 (33)	7 (22)	5 (25)	25 (23)
	GSBL Negatif	12 (92)	9 (82)	20 (67)	25 (78)	15 (75)	81 (77)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kinolon Hassas	8 (73)	2 (40)	14 (88)	8 (53)	14 (86)	46 (69)
	Kinolon Dirençli	3 (27)	3 (60)	2 (12)	7 (47)	4 (22)	20 (31)
	Seftazidim Hassas	6 (55)	1 (20)	15 (94)	12 (73)	14 (78)	48 (72)
	Seftazidim Dirençli	5 (45)	4 (80)	1 (6)	4 (27)	4 (22)	18 (28)
<i>Acinetobacter türleri</i>	Kinolon Hassas	3 (12)	8 (35)	5 (24)	5 (31)	2 (15)	23 (24)
	Kinolon Dirençli	22 (88)	15 (65)	16 (76)	11 (69)	11 (85)	75 (76)
	MDR Var**	24 (96)	19 (83)	18 (86)	12 (75)	12 (92)	85 (87)
	MDR Yok	1 (4)	4 (17)	3 (14)	4 (25)	1 (8)	13 (13)

\*: 31/10/2009'a kadar \*\* MDR: Çoklu antibiyotik direnci ( $\geq 2$  farklı sınıftan antibiyotiğe dirençli olması )

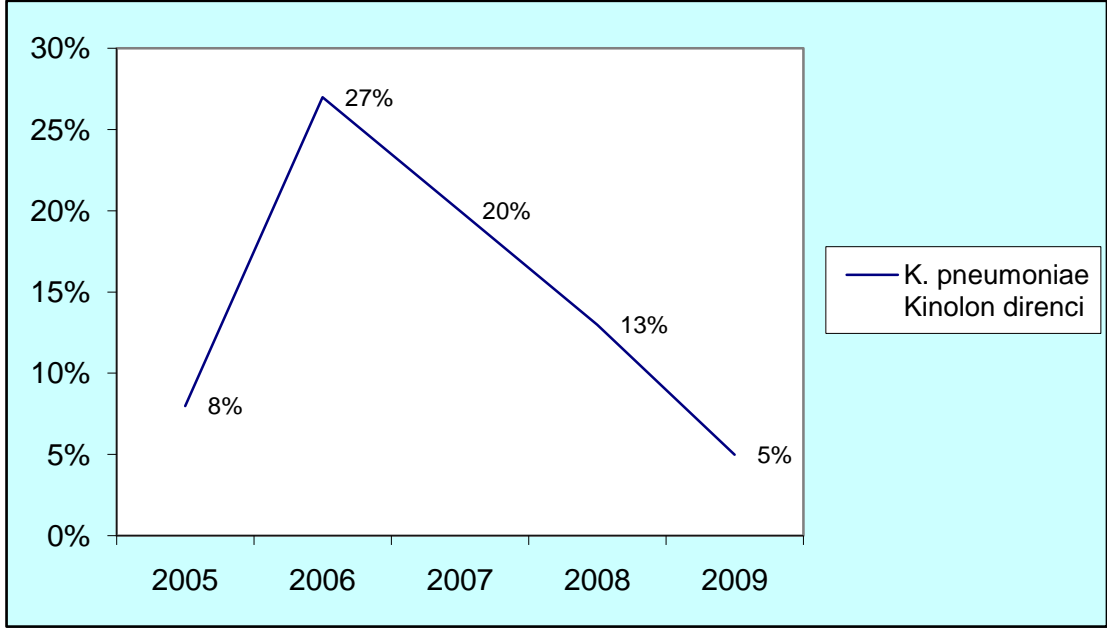
Ocak 2005-Kasım 2009 arasında Dahiliye servislerinde yatan hematolojik kanserli hastalarda en sık tesbit edilen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin yıllara göre antibakteriyel direnç (kinolon direnci, GSBL varlığı, seftazidim direnci ve MDR durumu) yüzdelerinin grafiksel şekilleride ayrı ayrı olarak gösterilmiştir (Grafik 1-8).



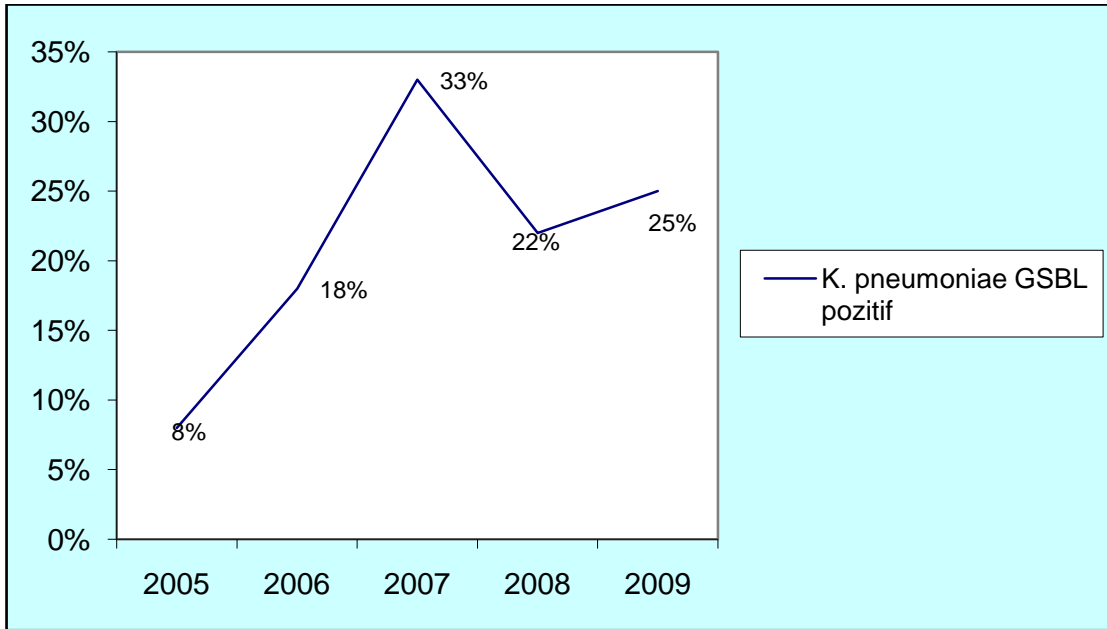
**Grafik 4.2.1.** Yıllara göre *E. coli* kinolon direnci



**Grafik 4.2.2.** Yıllara göre *E. coli* GSBL pozitifliği

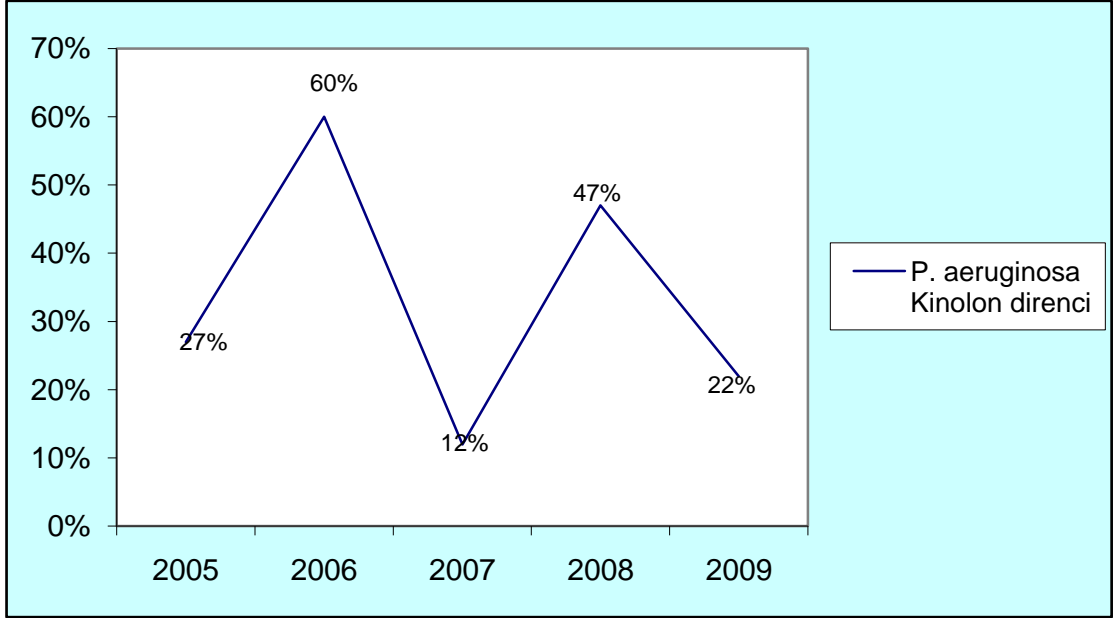


**Grafik 4.2.3.** Yıllara göre *K. pneumoniae* kinolon direnci

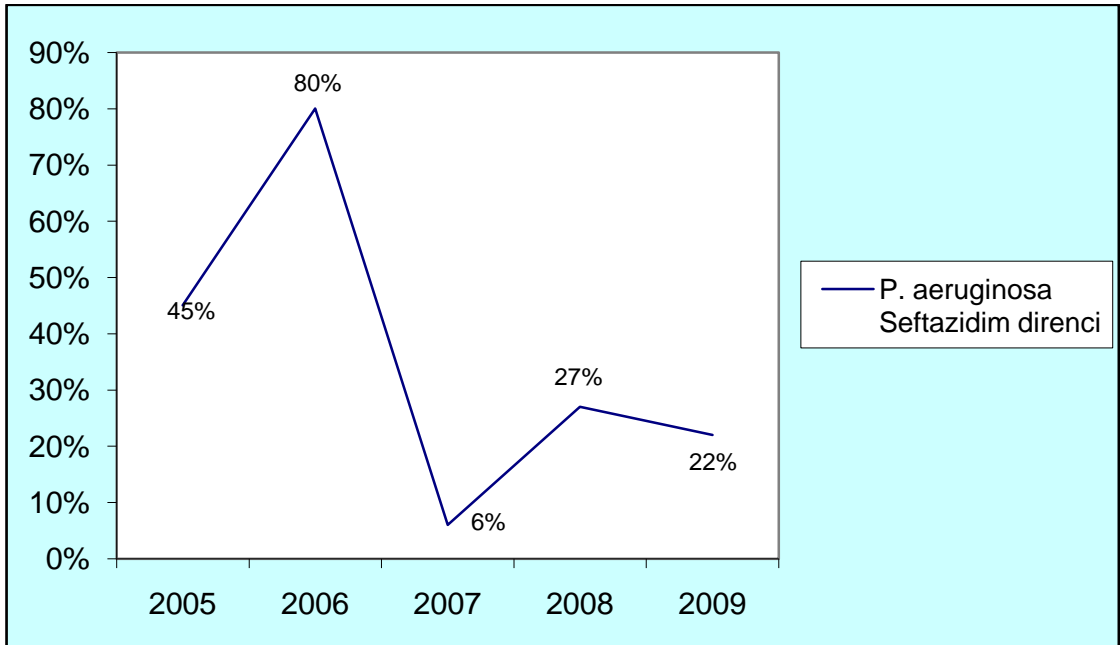


**Grafik 4.2.4.** Yıllara göre *K. pneumoniae* GSBL pozitifliği

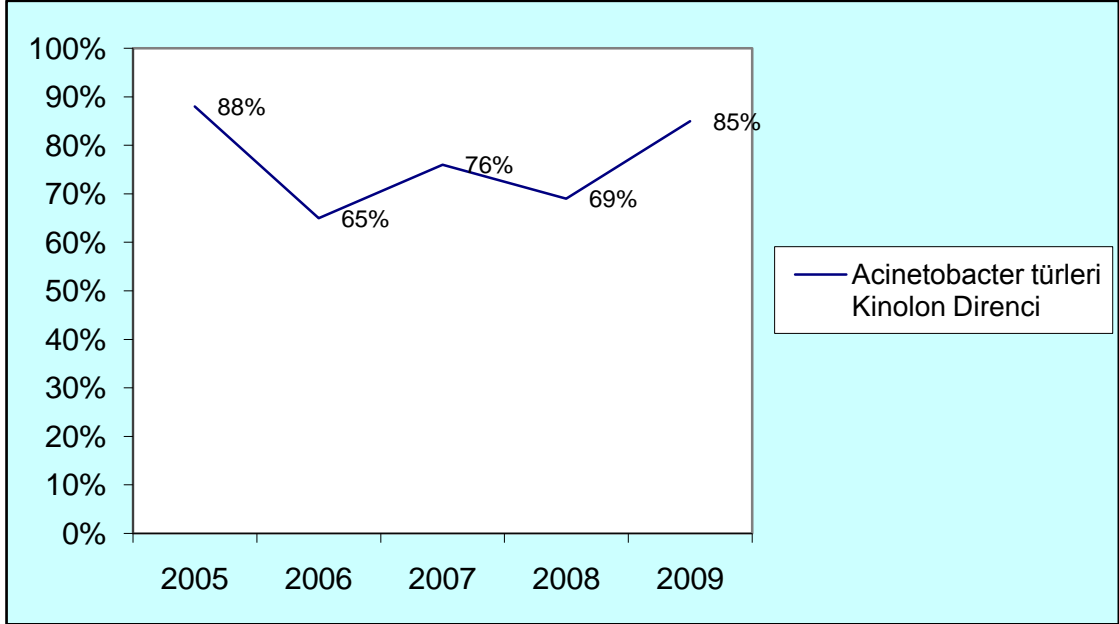




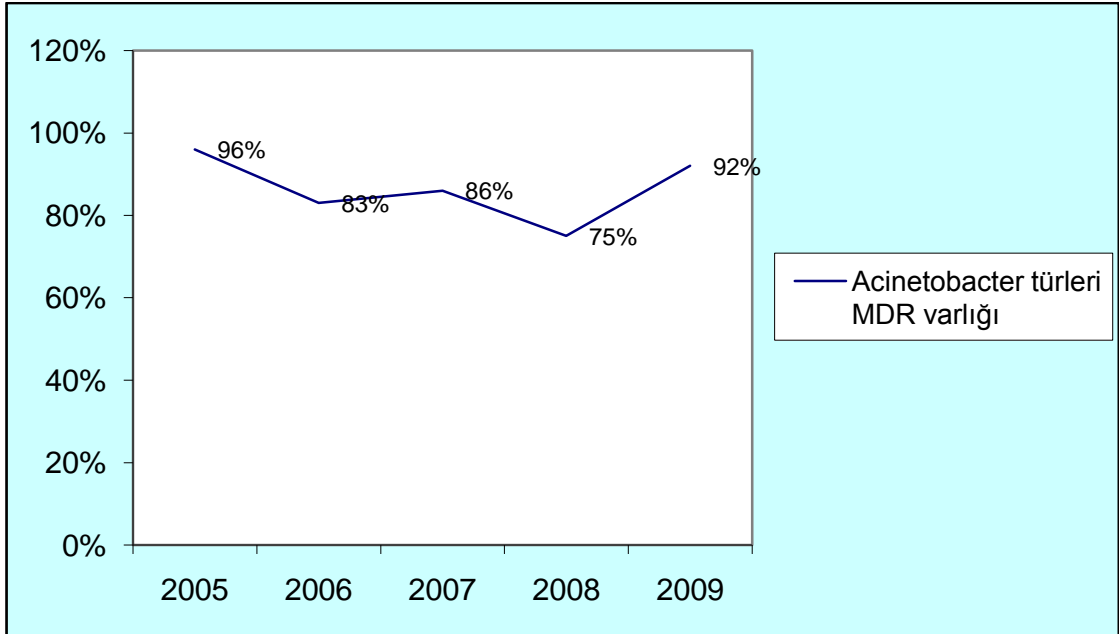
**Grafik 4.2.5.** Yıllara göre *P. aeruginosa* kinolon direnci



**Grafik 4.2.6.** Yıllara göre *P. aeruginosa* seftazidim direnci



**Grafik 4.2.7.** Yıllara göre *Acinetobacter* türlerinde kinolon direnci



**Grafik 4.2.8.** Yıllara göre *Acinetobacter* türlerinde MDR varlığı

## 5. TARTIŞMA

Kanser hastalarında kemoterapi sırasında karşılaşılan en ciddi komplikasyon, nötropeni ve buna eşlik eden ateş olup, nedenini %50-80 oranında infeksiyonlar oluşturmaktadır (60-63). Bucaneva ve arkadaşlarının (64) yaptığı, kanserli nötropenik 760 hastanın yer aldığı levofloksasin profilaksisi ve plaseboyu içeren karşılaştırmalı bir çalışmada; levofloksasin alan hastalarda %65 oranında nötropenik ateş geliştiği, plasebo grubunda ise bu oranın daha yüksek (%86) olduğu gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında klinik olarak dökümente edilmiş infeksiyon ve ölüm oranında fark saptanmamıştır. Genel olarak ateşli nötropenik hastaların %30'unda infeksiyon klinik olarak saptanırken, %10-20'sinde etken kan kültüründe, %20'sinde ise kan kültürü hariç diğer odaklardan alınan örneklerde gösterilmektedir. Geri kalan %30-40'ında ise etken ve odak saptanamamaktadır. Ülkemizde ise çeşitli merkezlerde klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilmiş infeksiyonların oranı %30-65 arasında değişmektedir (65,66). Bizim yaptığımız prospektif çalışmada; kinolon profilaksisi verilen 34 hasta (39 nötropenik atak) ve başlangıçtan itibaren dirençli *E. coli* ile kolonize olup kinolon profilaksisi verilmeyen 14 hasta (22 nötropenik atak) takip edildi. Toplam 48 hastanın 61 nötropenik atağının 38'inde (%62) nötropenik ateş gelişti. Ateşli nötropenik hastaların %51'inde infeksiyon klinik olarak saptanırken, %23'ünde etken kan kültüründe belirlenmiş, geri kalan %49'unda ise etken ve odak saptanmadı. Profilaksi alan grupta %56 oranında, diğer grupta ise %72 oranında nötropenik ateş gelişti ( $p>0.05$ ). Profilaksi alan grupta nötropenik ateş sıklığı daha az olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, bunun olası nedeni elde edilen verilerin devam etmekte olan çalışmanın küçük bir kısmını oluşturmasından kaynaklanıyordu.

Hastalar hastaneye yatışı takiben ilk bir hafta içerisinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalar ile kolonize olurlar. Kateter kullanımının artması, profilaksi amaçlı yeni kinolonların kullanılması, mukozal membranda anlaşılamayan herpetik infeksiyonlar, agresif kemoterapi ve radyoterapi GIS mukozasına zarar verir. Nötropenik hastalarda 1980 öncesinde infeksiyonların etkeni patojenler sıklıkla GIS kökenli Gram-negatif basiller olmuştur. Şu anda ise Gram-

negatifler yarıya yakınından sorumludur. Ülkemizde 1995-1996 yıllarında 5 merkezde yapılan bir çalışmada (61), bakteremilerde %69 Gram-pozitif etken sıklığı bildirilirken, 1997-1998'de yürütülen çok merkezli yurtdışı bir çalışmada Gram-negatif bakteremi sıklığı Gram-pozitif bakteremi sıklığına eşit bulunmuştur (67,68). Gram-negatif basillerin artan şekilde önem kazandığını gösteren yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda bulunmaktadır (67-74). Daha agresif kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve profilaktik kinolon kullanımının azalması bu değişiklikte etken gibi görülmektedir. Gençler ve arkadaşlarının (75) yaptığı bir çalışmada infeksiyon etkenlerinin % 63'ünü Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu gözlenmiştir. En sık saptanan bakteri *E. coli* olup bunu *S. aureus* ve *P. aeruginosa* izlemektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin sık kullanılması sonucunda kromozomal beta-laktamaz üretimine bağlı olarak çoklu dirençli *Enterobacter* türlerinin insidansı artmaktadır. Febril nötropenik hastalarda bakteremiye neden olan patojenlerin mikrobiyolojik spektrumu ve duyarlılık paternlerini analiz etmeyi amaçlayan, Norveç'ten bildirilen prospektif çok merkezli bir çalışmada, 2 yıllık çalışma periyodunda 243 nötropenik hastada 282 atak izlenmiştir (76). Atakların %34'ünde bakteremi saptanmıştır. Atakların %40'ı Gram-pozitif bakteri, %41'i Gram-negatif bakteri, %19'u ise polimikrobiyaldir. En sık izole edilen bakteriler *E. coli* (%25.6), alfa-hemolitik ve non-hemolitik streptokoklar (%15.6), koagülaz-negatif stafilocoklar (%12.4) ve *Klebsiella* spp. (%7.4)'dir (76). Bizim yaptığımız çalışmanın retrospektif kısmında Hematoloji ve Onkoloji servislerinde Ocak 2005-Ekim 2009 tarihleri arasında takip edilen 2098 hematolojik kanserli hastanın 3703 nötropenik atağındaki kan kültüründe üreyen ve infeksiyon etkeni olarak kabul edilen patojenlerin dağılımına bakıldığında, %59 ile Gram-negatif bakteremilerin ilk sırada görülmekte olup, bakteremi etkenlerinde ise ilk sırayı *E. coli* (19,6) almakta, bunu *Klebsiella* spp. (%12,4) ve koagülaz-negatif stafilocoklar (%11,8) izlemektedir. Çalışmanın prospektif kısmında ise kinolon profilaksisi verilen 34 hematolojik kanserli hastanın 39 nötropenik atağında 8 bakteremi saptandı. Bu patojenlerin dağılımı; Gram-negatif 6 (%75) ve Gram-pozitif 2 (%25) bakteremi saptandı. Kan kültüründen izole edilen Gram-negatif bakteriler *E. coli* (kinolon dirençli) 4, *A. baumannii* 1, *S. maltophilia* 1 olarak saptandı. Gram pozitif bakteriler ise *Enterococcus* spp ve *S. pneumoniae* idi.

Carratala ve arkadaşlarının (77) çalışmasında profilaktik olarak norfloksasin verilen kanserli nötropenik 230 hastanın 34 nötropenik epizotunda *E. coli* bakteremisi gelişmiştir. Bunların 13 (%37)'ünde kinolon direnci saptanmıştır. Ülkemizde Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direncine ilişkin 13 merkezli bir sürveyans çalışmasında; hastanede yatan hastalardan ardışık olarak izole edilen *E. coli* (n=438), *K. pneumoniae* (n=444), *P. aeruginosa* (n=210) ve *A. baumannii* (n=200) izolatlarının amikasin, siprofloksasin, seftazidim, sefepim, sefoperazon/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktam karşı in vitro direnç oranları karşılaştırılmıştır (78). *E. coli* suşlarının %42 (merkezlere göre %20-%77), *K. pneumoniae* suşlarının ise %41.4 (%11.3-%77.1) oranında GSBL ürettiği belirlenmiştir. *E. coli*'de siprofloksasin direnç oranı %58, *K. pneumoniae*'de siprofloksasin direnç oranı %17.8 bulunmuştur. Bu çalışma ülkemizde hastane izolatu Gram-negatiflerde antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olduğunu, bununla birlikte merkezler arasında önemli farklılıklar olabileceğini göstermesi açısından önemli olabilir. Zarakolu ve arkadaşlarının (79) yaptığı bir çalışmada, 699 Gram-negatif patojenden 179'u *E. coli*, 168 tanesi *K. pneumoniae*, 179 tanesi *P. aeruginosa*, 173'ü *A. baumannii* olarak saptanmıştır ve nozokomiyal kökenli *E. coli* izolatlarında GSBL oranı %28 ve *K. pneumoniae* izolatlarında %47 olarak bildirilmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarında kinolon ve seftazidim direnci sırasıyla %47 ve %52 olarak bulunmuştur. *A. baumannii* izolatlarında ise MDR oranı %67, kinolon direnci %80 olarak bulunmuştur (79). Nozokomiyal kökenli *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında GSBL sıklığını araştıran bir başka çalışma; *Klebsiella spp*'de %47, *E. coli*'de %15 oranlarında tespit etmişlerdir (80). Dizbay ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada bu oran *K. pneumoniae*'da %33.3, *E. coli*'de %12 olarak saptanmıştır. Bayramoğlu ve arkadaşlarının (82) bulduğu değerler ise *K. pneumoniae* ve *E. coli* için GSBL sıklığı sırasıyla %32.8 ve %5.6'dır. Yapılan çalışmalarda bildirilen GSBL oranları *E. coli* için %5.6-39 aralığında, *K.pneumoniae* suşları için %32.8-49.3 aralığında değişmektedir. Bizim yaptığımız retrospektif çalışmada ise, 447 Gram-negatif patojenden 177'si *E. coli*, 106'sı *K. pneumoniae*, 66'sı *P. aeruginosa*, 98'i de *A. baumannii* olarak saptanmıştır ve nozokomiyal kökenli *E. coli* izolatlarında GSBL oranı %45 ve *K. pneumoniae* izolatlarında %23 olarak tesbit edildi. *E. coli*'de kinolon direnç oranı %58, *K. pneumoniae*'de kinolon direnç oranı %14 saptandı. *P.*

*aeruginosa* izolatlarında kinolon ve seftazidim direnci sırasıyla %31 ve %28 olarak saptandı. *A. baumannii* izolatlarında ise MDR oranı %87, kinolon direnci %76 olarak tesbit edildi. Genel olarak Gram-negatiflerdeki kinolon direnci %34,7 saptandı. Yurtiçi ve yurtdışında yapılan bu çalışmaların sonuçlarıyla, bizim çalışmamızda aldığımız sonuçlar uyumludur. Çalışmanın prospektif kısmında ise Gram-negatif patojenlerden 4 *E. coli* bakteremisinin hepsi kinolona dirençli ve GSBL pozitifdi. *A. baumannii* kinolona dirençli, *S. maltophilia* ise kinolon hassasdı.

Kanserli hastalarda nütropeni sırasında kinolon profilaksisinin Gram- negatif bakteremi insidansında ve mortalitede azalmaya neden olmaktadır. Nütropenik hastalarda fatal infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir ve bakteriyel infeksiyonların en önemli kaynağı (>%80) hastaların endojen floralarıdır (60,83). Kinolon profilaksisi kemik iliği transplantasyonu yapılan akut lösemili sitotoksik tedavi alan nütropenik hastalarda Gram-negatif bakteremiye bağlı infeksiyon riskini %17-39'dan %0-11 aralığına düşürmektedir (84). Yapılan çalışmalarda kanser ve nütropenisi olan hastalarda bakteriyel infeksiyona bağlı bildirilen mortalite yaklaşık %4-5 olarak bulunmuştur (85-87). Prospektif bir başka gözlemsel çalışmada; mortalite hızı profilaksi almayan grupta rutin kinolon profilaksi grubuna göre oldukça yüksek saptandığı için (3 haftalık bir süreçte %33.3'e karşılık %2.9 mortalite ve 9 nütropenik atak) çalışma erkenden durdurulmuştur (88). Tedavi verilen dönem boyunca çok az hastada (%4.8) Gram-negatif bakteremi gelişirken, tedavinin kesildiği dönemde bakteremi %44.4 oranında saptanmıştır. Levofloksasin tedavisine tekrar başlandıktan sonra Gram-negatif bakteremi insidansı ve mortalite hızı ilk dönemle kıyaslanabilir olmuştur. Kesilme döneminde izole edilen *E. coli* suşları in vitro levofloksasine duyarlı iken, her iki profilaksi döneminde izole edilen *E. coli* suşları dirençli bulunmuştur. Hasta levofloksasin profilaksisi almışsa kan-dolaşım infeksiyonları tek etkenli iken, kesilme dönemindeki Gram-negatif bakteremi vakalarının çoğunun polimikrobiyal olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızın retrospektif kısmında ise; 428 hematolojik kanserli nütropenik hastaların 82 (%19)'sinde bakteriyel infeksiyona bağlı mortalite gelişirken, 48 (%11)'inde infeksiyon dışı nedenlerden dolayı mortalite geliştiği tesbit edildi. Çalışmamızın prospektif kısmında ise; Gram-negatif bakteremiye bağlı infeksiyon riski kinolon

profilaksisi verilen ve verilmeyen hastalarda sırasıyla %15 ve %5 olarak saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Her iki grupta toplam 48 hastanın 3 (%6)'ünde bakteriyel enfeksiyona bağı nedenlerden, 1 (%2)'inde enfeksiyon dışı nedenlerden dolayı ölüm gerçekleşti ( $p>0.05$ ).

Bakteriyel enfeksiyonlar hematolojik kanserli hastalarda kemoterapiye bağı nötropeni durumunda en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum kinolon profilaksisi endikasyonlarının tekrar gözden geçirilmesini gerekli kılmaktadır. Gereksiz ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımı ülke ekonomisine önemli yükler getirmekte olan bir problemdir. Yakın zamanda yapılan kontrollü çalışmalar ve metaanalizler özellikle yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda kinolon profilaksisinin yararına işaret etmektedir. Kinolon profilaksisi literatürde bazı çalışmalarda yüksek riskli hasta grubunda bakteremiye azaltıyorsa da kinolona dirençli bakteremileri arttırarak, profilaksinin etkinliği konusunda şüphe uyandırmaktadır. Özellikle ülkemizde kinolon direncinin %50-60 oranında olduğu düşünülürse, bu profilaksinin etkinliğini önceden tahmin etmek mümkün değildir. Daha önce ülkemizde yapılmış benzer bir çalışma mevcut değildir. Bununla birlikte *E. coli* başta olmak üzere çeşitli Gram-negatif bakterilerde (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter türleri*) gözlenen yüksek kinolon direncinin tüm dünyada artmakta olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamız yeterli sayıda hasta içermemekle birlikte, elde edilen sonuçlar, bazal kinolon direncinin yüksek olduğu durumlarda bile verilen kinolon profilaksisinin, kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyon sıklığını arttırdığını göstermektedir. Göreceli olarak, kinolon profilaksisi ile nötropenik ateş sıklığı azalsa bile, uzun erimli süreçte kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonun bakteremiye neden olma olasılığı mevcuttur. Ayrıca kinolon dirençli *E. coli*'lerin farklı mekanizmalarla başka antibiyotiklere de direnç geliştirme olasılıklarının olduğu dikkate alınacak olursa, kinolon profilaksisinin sürekli kullanılması durumunda çoklu dirençli *E. coli* ile klinikte bu hasta grubunda ciddi sorunlar ortaya çıkması beklenebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Ülkemizde hastane izolatu Gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları yüksek düzeydedir. Bununla birlikte, direnç oranları merkezlere göre değişiklik göstermektedir.
2. Bizim çalışmamız yeterli sayıda hasta içermemekle birlikte, elde edilen sonuçlar, artan antimikrobiyal direnç hızına rağmen, yüksek hematolojik kanserli hastalarda nötrojeni sırasında kinolon profilaksisi morbidite ve infeksiyonla ilişkili mortalite üzerine yararlı etkiye sahip olabileceğine, ancak kinolon profilaksisi ile uzun süreçte kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonunun bakteremiye neden olma olasılığının göz önünde bulundurulması gereğine işaret etmektedir.
3. Gram-negatif bakteremideki kinolon direnci gelişim hızının izlenmesi ve kontrol altında tutulması için düzenli aralıklar ile surveyans çalışmalarının yapılması gereklidir. Bu da bize kinolon profilaksisinin etkinliğini kaybetmesini zamanında saptamayı sağlayacaktır.
4. Kinolon profilaksisi tercih edilen yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda, özellikle altta yatan hastalık aşamaları (yeni tanı, refrakter/relaps, remisyon) ile daha önceki hastanede yatış öyküsü ve kinolon tedavisi alıp almadığı sorgulanmalıdır.



## KAYNAKLAR

1. Türk Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi klavuzu. Flora 2004;9:5-28.
2. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. Clin Infect Dis 1997;24:256-65.
3. Donowitz GR. Fever in the compromised host. Infect Dis Clin North Am 1996;10:129-48.
4. Bodey GP, Buckley M, Sahte YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1996;64:328-40.
5. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2000;16:107-11.
6. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. J antimicrob Chemother 1998;41:1-5.
7. Akova M. Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavisi ilkeleri. Antibiyotik Bülteni 1994;4:10-16.
8. De Pauw BE, Blijlevens NMA, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churcill Livingstone, 2010:3781-91.

9. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infections in the cancer patient. In: De Vita Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2659-704.
10. Karthaus M, Carratal J, Jurgens H, Ganser A. New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and onkology: Is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia *Chemother* 1998;44:424-35.
11. Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:223-37.
12. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. *N Eng J Med* 1999;341:893-900.
13. Akova M. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar ve korunma. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;1:485-90.
14. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: Etiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2003;4:595-604.
15. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3793-807
16. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:377-82.
17. Akova M, Hayran M, Unal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International

Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul, Türkiye.

18. Akova M. Febril nütropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak Gram-negatif bakterilerin dönüşü. Program ve Özet Kitabı: 4. Febril Nütropeni Simpozyumu. Özet no. O-13. 22-25 Şubat 2001. Antalya.
19. Aksu G, Ruhi MZ, Akan H, et al. Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:201-5.
20. De Bock R, Cometta A, Kern W, et al. Incidence of single agent Gram-negative bacteremias (SAGNB) in neutropenic cancer patients (NCP) in EORTC-IATG Trials of empirical therapy for febrile neutropenia. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. L-773. 22-25 September 2001, Chicago, USA.
21. Haupt R, Romanengo M, Fears T, et al. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: A 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001;37:2413-9.
22. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-71.
23. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:576-83.

24. Ozyilkan O, Yalçintaş U, Başkan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14:15-9.
25. Akova M, Akan H, Korten V, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
26. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
27. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382-9.
28. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111.
29. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: A prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30.
30. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6:402-9.

31. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. *Clin Infect Dis* 1993;17:322-7.
32. Peacock JE Jr, Herrington DA, Wade JC, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:77-86.
33. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951-8.
34. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: Pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999;29:503-7.
35. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988;108:30-5.
36. Elting LS, Bodey GP, Kefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: A case controlled study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201-7.
37. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-205.
38. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-

induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.

39. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin V or placebo Combined With Pefloxacin. *JAMA* 1994;272:1183-9.
40. Hughes WT. New drugs for infections in patients with cancer. *Cancer* 1992;70:959-65.
41. Gatter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L, Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-95
42. Bucaneva G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-87
43. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibiotic prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
44. Bucaneva G, Castagnolab E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer* 2007;(Suppl 5):5-12.
45. 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
46. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:467-70.

47. Lo N, Cullen MH. Antibiotic Prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia: time to reconsider. *Hematol Oncol* 2006;24:120-5
48. Pascoe J, Cullen M. The prevention of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2006;18:325-9
49. Cullen MH, Billingham LJ, Gaunt CH, Steven NM. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4821-8
50. Bilgehan H. Nonfermentatif Gram olumsuz Basiller. *Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları*. 9. Basım. İzmir Şafak Matbaacılık, 1995:161-78.
51. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:629-40.
52. Thompson JC. The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: A 10 year perspective. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:31-40.
53. Hooper DC. Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001;7:337-41.
54. Gür D. Antimikrobik tedavide yeni direnç sorunları. *Modern Tıp Seminerleri 9, Güneş Kitabevi* 2000;63-6.
55. Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer quinolones. *Clin Infect Dis* 2001;31:24-8.
56. Poole K. Efflux mediated resistance to fluoroquinolones in Gram-positive bacteria and mycobacteri. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2595-9.

57. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:243-54.
58. Hooper DC. Quinolones. In Mandel G.L, et al. *Principles and Practise of Infectious Diseases*, 6 th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005:451-73.
59. Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.
60. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, ve ark. Ateşli nütropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989;22:227-40.
61. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antibakteriyel tedavi. *Flora* 1998;3:3-13.
62. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
63. Hess U. Second international symposium on febrile neutropenia, Brussels, 14-16 December 1995 (Meeting Highlight). *Eur J Cancer* 1996;32A:1123-4.
64. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-87.
65. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nütropenik olguların irdelenmesi. *Klimik Derg* 1999;12:32-5.



66. Pehlivan M, Demirkan F, Özsan H, Yılmaz U, Üндar B. Sitotoksik tedavi veya kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen 148 febril nötropeni epizodu. *Klimik Derg* 1999;12:351-4.
67. Rolston KVI, Tarrand JJ. *P. aeruginosa*-still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999;29:463-4.
68. Viscoli C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1998;102:879-88.
69. Akova M. Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europa: an ever changing scenario. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:50.
70. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, et al. Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia: Toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36:149-58.
71. Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res* 1995;79:1-30.
72. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedric C, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *E. faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1363-7.
73. Akova M. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak Gram-negatif bakterilerin dönüşü. 4. Febril nötropeni simpozyumu program ve özet kitabı. 2001 Antalya. Özet no: O-13. Sayfa 65-8.
74. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, et al. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:140-3.

75. Gençer S, Batırel A, Özer S. Febril nötropenik olgulardan infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora 2003;8:207-12.
76. Sigurdardottir K, Digranes A, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. Scand J Infect Dis 2005; 37:455–64.
77. Carratala J., Fernandez-Sevilla A., Tubau F., Callis M.& Gudiol F. (1995) emergence of quinolone-resistant *E. coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. Clinical Infectious Disease 20,557-60
78. Gur D, Hascelik G, Aydin N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. J Chemother. 2009;21:383-89.
79. Zarakolu P, Hasçelik G, Unal S. [Antimicrobial susceptibility pattern of nosocomial gram negative pathogens: results from MYSTIC study in Hacettepe University Adult Hospital (2000-2004)]. Mikrobiyol Bul. 2006;40:147-54.
80. Demirağ K, Kizirgil A, Özden M, Koklan A, Felek S, Toraman AZ. Hastane ve toplum kökenli *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması. ANKEM Derg 2001;15:748-52.
81. Dizbay M, Karakus R, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanması. Hast Infek Derg 2004;8:40-4.
82. Bayramoğlu G, Karadağ A, Uyar R, Güvenli A, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella* spp. ve *E. coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması. ANKEM Derg 2001;15:730-4.

83. Öztürk R. Febril nötropenide yeni etkenler ve antimikrobiklere karşı direnç. 3. febril nötropeni mezuniyet sonrası eğitim kursu özet kitabı 2004:15-25.
84. Bow EJ, Mandell LA, Loui TJ, et al. Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented Gram-positive activity on infectious morbidity. *Ann Intern Med* 1996;125:183-90
85. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15
86. Del Favero a, menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
87. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-87.
88. Reuter S, Kern WV, Sigge A, Döhner H, Marre R, Kern P, von Baum H. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005; 15;40:1087-93.

## EKLER

(Hasta no: )

### HASTA TAKİP FORMU

#### (Nötropenik hastalarda kinolon profilaksisi)

Hasta Adı-Soyadı:.

Dosya No:

Hastalığının adı:

Yeni tanı:

Refrakter/relaps:

Remisyon:

Trans:

OKİT-tarih:

AKİT-tarih:

Yatış ve Taburculuk Tarihi: / / , / /

Adres/Tel:

Kemoterapi kullanımı:

Tarihi: / /

Radyoterapi kullanımı:

Tarihi: / /

Eşlik eden hastalıklar:

Serebrovasküler olay:

Dibetes Mellitus:

Kronik böbrek hastalığı:

Koroner arter hastalığı:

Konjestif kalp yetmezliği

Kr. Obstruktif akciğer hastalığı:

Kollagen doku hastalığı

Diğer hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

Sistemik KS kullanımı:

GCSF Kullanımı:

Nötropeni ( $\leq 1000$  hücre/mm<sup>3</sup>) girdiği ve çıktığı tarih: / / , / /

Profilaktik levofloksasin başlama ve kesilme tarihi: / / , / /

Nötropenik ateş olduğu ve çıktığı tarih: / / , / /

Ampirik AB(karbapenem) başlama ve kesilme tarihi: / / , / /

Varsa Ek İnfeksiyon Odağı:

	Üreyen MO	Antibiyotik
SS:		
KVS:		
GIS:		
GÜS:		
Kateter:		
Deri/mukoza:		
Diğer:		

**Hastanın Yatış Öncesi 6 Hafta İçinde;**

Geçirdiği infeksiyon ve etkenleri	Kullanılan ab'ler	ab doz ve süresi	ab duyarlılıkları

**Profilaksi Sırasında Kan Kültürü Üremesi/Duyarlılığı**

Üreyen MO	Tarih	ab duyarlılığı

**Profilaksi sonrası ilk 1 ayda kan kültürü üremesi/duyarlılığı**

Üreyen MO	Tarih	ab duyarlılığı

Hasta ölmüş ise nedeni:

**Profilaksi verildiđi dönem (6 aylık dönem):**

	İlk yatışta Tarih:	1.hafta Tarih:	2.hafta Tarih:	3.hafta Tarih:	4.hafta Tarih:
Periektal Sürüntü					

Bu çalışma Hematoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları bölümlerince yürütölen, yüksek riskli hematolojik kanseriitesi olan (AML, ALL, APL, MDS-AML, MDS-ALL,KİT Hastaları) hastalara nötropenik dönemde başlanan düşük doz kinolon profilaksisinin dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonize olmayı, bakteremiyi ve mortaliteyi ne yönde etkilediğinin araştırılmasıdır. Çalışmada;

1) Hastalara nötropeniye girdiklerinde profilaktik olarak Levofloksasin 500 mg po başlanacak. Nötropenik ateş geliştiginde Karbapenem grubu antibiyotik, 5 ateşsiz gün sonrası Karbapenem kesilip tekrar levofloksasin başlanıp nötropeniden çıktıkları zamana kadar devam edilecektir.

2) Hastalardan ilk yatışlarında levofloksasin başlanmadan önce bir kez olmak üzere ve takip eden peşpeşe 4 hafta boyunca periektal sürüntü örnekleri alınacak ve bu örnekler İnfeksiyon Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı'na taşıma besiyerinde gönderilecektir.