

165337

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE
İZLENEN KANSER HASTALARINDA GÖRÜLEN
İNFEKSİYONLARIN, ETKEN MİKROORGANİZMALARIN
DAĞILIMI VE İNFEKSİYON GELİŞİMİ, BAKTEREMİ VE
İNFEKSİYON NEDENLİ MORTALİTE İÇİN
RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ

Dr. Nursel ÇALIK BAŞARAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat AKOVA

ANKARA
2005

TEŞEKKÜR

Yazar,

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde görev yapmış olan tüm asistan, intörn doktor ve hemşirelere çalışma sırasında hasta izlemindeki ve verilere ulaşmadaki katkılarından,

Klinik Patoloji laboratuvarı çalışanlarına katkılarından,

Sayın Prof. Ergun Karaağaoğlu'na çalışmanın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından

dolayı içtenlikle teşekkür eder .



ÖZET

ÇALIK BAŞARAN N. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları servislerinde izlenen kanser hastalarında görülen infeksiyonların, etken mikroorganizmaların dağılımı ve infeksiyon gelişimi, bakteremi ve infeksiyon nedenli mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi. Ankara, 2005.

1 Ocak- 31 Ağustos 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Servislerinde toplam 473 solid ve hematolojik kanserli hastanın 818 yatış atağı izlenmiştir. Tüm hastalar kabulünden taburcu olana veya ölene kadar uygulanan tedaviler, infeksiyon gelişimi, alınan kültürler ve tedaviye yanıt açısından takip edilmiştir. Çalışma sonunda gelişen infeksiyon tipleri ve kültürlerden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı ve sıklığı belirlenmiş; infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi için olası risk faktörleri ve infeksiyon nedenli mortaliteye katkıda bulunabilecek faktörler tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon analiziyle analiz edilmiştir. 8 aylık izlem sonunda toplam 384 infeksiyon atağı gelişmiş, bunların %51'ini febril nütropeni (FEN) oluşturmuştur. FEN grubunda %66 oranında klinik veya mikrobiyolojik dökümente infeksiyon görülmüş ve bakteremi %29'unu oluşturmuştur. Nütropenik olmayan grupta ise en sık solunum yolu infeksiyonları, ikinci sıklıkta idrar yolu infeksiyonları görülmüş, bakteremi sıklığı %8 bulunmuştur. Nütropenik olan ve olmayan hastaların tüm kültürleri ve kan kültürü izolatlarında gram pozitif organizmalar baskın görülmüş ve en sık etkenin metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar olduğu görülmüştür. Gram negatifler arasında ise %50'ye ulaşan geniş spektrumlu beta laktamaz sentezi dikkat çekmiştir. İnfeksiyon gelişimi için risk faktörleri altta yatan kanser hastalığının ileri evre oluşu, 7 günden uzun süren nütropeni ve radyoterapi uygulanması (sırayla, RR:3,1, 3,9, 3,5; p= 0,009, 0,002, 0,017) bakteremi gelişimi için ise santral venöz kateter varlığının (RR=2,96, P=0,042) en önemli risk olduğu bulunmuştur. İnfeksiyon mortalitesi tüm hastalar için %17 iken, bakteremisi olanlarda %34, baktereminin eşlik ettiği FEN hastalarında ise %41 hesaplanmıştır. İnfeksiyon nedenli mortaliteyi ileri evre kanser hastalığı ve bakteremi artırırken antifungal profilaksinin azalttığı (sırayla RR=3,7, 6,1, 0,31; p=0,021, <0,001, 0,055) görülmüştür. Bu çalışmanın, hastanemizde kanser hastalarında gram pozitif organizmaların etken olarak öne çıktığını ve gram negatifler içinde GSBL üretiminin arttığını göstermesi, infeksiyon riski altındaki hastaların iyi belirlenmesi ve olası etkenlerin akılda tutulması açısından yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: infeksiyon, febril nütropeni, kanser, risk faktörleri

ABSTRACT

Calik Basaran N. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Department of Internal Medicine, Ankara, 2005. Evaluation of frequency of infection types and responsible microorganisms and identify risk factors for infection, bloodstream infection and infection related mortality cancer patients admitted to Internal Medicine wards of Hacettepe University Hospital.

Between January 1-August 31 2004 all cancer patients in Internal Medicine wards of Hacettepe University Hospital were followed up prospectively. A total of 818 hospital admissions of 473 cancer patients were included in the study. All the patients were followed after admission till discharge or death in terms of treatments, infection development, cultures and therapeutic responses. The distribution and frequency of infection types and organisms isolated from cultures were recorded; the probable risk factors for infection, bacteremia and mortality due to infectious causes are analysed by univariate and then multivariate logistic regression analysis. During a follow-up follow up for 8 months, a total of 384 infections occurred, 51% as febrile neutropenia (FEN). In the FEN group, the percentage of clinically or microbiologically documented infection and bacteremia was 66% and 29%, respectively. In the non-neutropenic group the most common infection type was respiratory system infections, followed by urinary tract infections with bacteremia in 8%. Among all the cultures and blood cultures of neutropenic and non-neutropenic patients gram positive organisms were dominant and the most common agent was methicillin resistant coagulase negative staphylococcus. Among the gram negative agents extended spectrum beta lactamase producing (ESBL) strains were approximately 50 %. Risk factors for infection development were the advanced stage of underlying malignancy, neutropenia lasting longer than 7 days and radiotherapy (RR=3.1, 3.9, 3.5; p= 0.009, 0.002, 0.017, respectively). In development of bacteremia the most important risk was central venous catheter (RR=2.96, P=0.042). Mortality due to infection for all patients, in bacteremic patients and in FEN group with bacteremia were 17 %, 34 % and 41 %, respectively. Mortality due to infection was increased with advanced stage of underlying cancer disease and bacteremia, decreased with prophylactic antifungal treatment (respectively RR=3.7, 6.1, 0.31; p=0.021, <0.001, 0.055). This study revealed that gram positive organisms were dominant in cancer patients in our hospital and ESBL producing strains were more prevalent among gram negative agents.

Key Words: infection, febrile neutropenia, cancer, risk factors.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanser Hastalarında İnfeksiyon Riskini Artıran Nedenler	2
2.1.1. Fizik Bariyer.....	2
2.1.1.a. Cilt.....	2
2.1.1.b. Gastrointestinal Sistem.....	3
2.1.2. Granülositopeni	4
2.1.3. Hücresel ve Hümorale İmmünite Bozukluğu	6
2.1.3.a. Hücresel İmmünite	6
2.1.3.b. Hümorale immünite	7
2.1.3.c. Mukozal İmmünite	7
2.1.4. Kemoterapi ve radyoterapi	8
2.1.5. Splenektomi	9
2.1.6. Diğer Organ Bozuklukları.....	9
2.1.7. Trombositler.....	10
2.1.8. Beslenme Durumu.....	10
2.1.9. Eşlik Eden Hastalıklar.....	11
2.1.10. Kök Hücre Nakli	11
2.2.Nozokomiyal İnfeksiyonlar.....	12
2.3. Nozokomiyal İnfeksiyon Tanımları	14
2.3.1. Bakteremi	14
2.3.2.Cerrahi Alan İnfeksiyonu.....	16

2.3.3.Pnömoni	17
2.3.4. İdrar Yolu İnfeksiyonları.....	18
2.4. Febril Nötropeni	18
3. BİREY VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar	20
3.2. İstatiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1 Hastaların Özellikleri	23
4.2. İnfeksiyonların Dağılımı	23
4.3. Kültür üremeleri	27
4.4. Risk faktörleri.....	32
4.4.1. İnfeksiyon Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi.....	32
4.4.2. Bakteremi Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi	32
4.4.3. Mortalite ve Risk Faktörleri	33
5. TARTIŞMA	36
SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44
EKLER	
Ek1. Nozokomiyal infeksiyon tanı kriterleri	
Ek2. Hasta takip formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH.....	Adrenocorticotropik Hormon
ALL.....	Akut Lenfositik Lösemi
AML	Akut Myeloid Lösemi
CDC	Center Of Disease Control And Prevention
DM	Diabetes Mellitus
EORTC.....	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEN	Febril Nötropeni
FUO.....	Nedeni Bilinmeyen Ateş
G-CSF	Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CSF.....	Granülosit, Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GSBL	Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz
GVHD	Graft Versus Host Hastalığı
IL-1.....	İnterlökin-1
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KHN	Kök Hücre Nakli
KLL.....	Kronik Lenfositik Lösemi
KML.....	Kronik Myeloid Lösemi
KOAH.....	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KoNS.....	Koagülaz Negatif Stafilokok
MD	Metisilin Dirençli
MDR.....	Multi-Drug Rezistansı
MM.....	Multiple Myelom
MNS	Mutlak Nötrofil Sayısı
MSKCC.....	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NB	Nozokomiyal Bakteremi
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
Nİ	Nozokomiyal İnfeksiyon
PCP.....	PNömosistis Carinii Pnömonisi

PNL	Polimorfontükleer Lökosit
RR	Rölatif Risk
SCOPE	Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance
SENİC	The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control
TNF	Tümör Nekrosis Faktör
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER

Şekil 1. Nötropenik olanlarda infeksiyonların dağılımı.....	26
Şekil 2. Nötropenik olmayanlarda infeksiyonların dağılımı.....	26



TABLolar

Tablo 1. HÜTF de 1999-2003 yılları arasındaki nozokomiyal infeksiyon hızlarına ait veriler.	13
Tablo 2. FEN ve tüm infeksiyon gelişen hastaların demografik özellikleri.....	24
Tablo 3. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda infeksiyon odaklarına göre dağılım.....	25
Tablo 4. Üreme tespit edilen kültürlerin alınma yerlerine göre dağılımı	27
Tablo 5. Alınan tüm kültür türlerinde ve kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.....	28
Tablo 6. FEN olan ve olmayan hastaların kan kültürlerinden izole edilen etken organizmaların dağılımı.....	30
Tablo 7. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda elde edilen tüm izolatlarda bazı organizmaların direnç durumları	31
Tablo 8. Çeşitli risk faktörlerinin infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi ve mortalite üzerine olan etkilerinin univariate analiz sonuçları	34
Tablo 9. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi ve mortalite için anlamlı risk faktörleri.....	35

TEŞEKKÜR

Yazar,

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde görev yapmış olan tüm asistan, intörn doktor ve hemşirelere çalışma sırasında hasta izlemindeki ve verilere ulaşmadaki katkılarından,

Klinik Patoloji laboratuvarı çalışanlarına katkılarından,

Sayın Prof. Ergun Karaağaoğlu'na çalışmanın istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından

dolayı içtenlikle teşekkür eder .



ÖZET

ÇALIK BAŞARAN N. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları servislerinde izlenen kanser hastalarında görülen infeksiyonların, etken mikroorganizmaların dağılımı ve infeksiyon gelişimi, bakteremi ve infeksiyon nedenli mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi. Ankara, 2005.

1 Ocak- 31 Ağustos 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Servislerinde toplam 473 solid ve hematolojik kanserli hastanın 818 yatış atağı izlenmiştir. Tüm hastalar kabulünden taburcu olana veya ölene kadar uygulanan tedaviler, infeksiyon gelişimi, alınan kültürler ve tedaviye yanıt açısından takip edilmiştir. Çalışma sonunda gelişen infeksiyon tipleri ve kültürlerden izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı ve sıklığı belirlenmiş; infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi için olası risk faktörleri ve infeksiyon nedenli mortaliteye katkıda bulunabilecek faktörler tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon analiziyle analiz edilmiştir. 8 aylık izlem sonunda toplam 384 infeksiyon atağı gelişmiş, bunların %51'ini febril nötropeni (FEN) oluşturmuştur. FEN grubunda %66 oranında klinik veya mikrobiyolojik dökümente infeksiyon görülmüş ve bakteremi %29'unu oluşturmuştur. Nötropenik olmayan grupta ise en sık solunum yolu infeksiyonları, ikinci sıklıkta idrar yolu infeksiyonları görülmüş, bakteremi sıklığı %8 bulunmuştur. Nötropenik olan ve olmayan hastaların tüm kültürleri ve kan kültürü izolatlarında gram pozitif organizmalar baskın görülmüş ve en sık etkenin metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar olduğu görülmüştür. Gram negatifler arasında ise %50'ye ulaşan geniş spektrumlu beta laktamaz sentezi dikkat çekmiştir. İnfeksiyon gelişimi için risk faktörleri altta yatan kanser hastalığının ileri evre oluşu, 7 günden uzun süren nötropeni ve radyoterapi uygulanması (sırayla, RR:3,1, 3,9, 3,5; p=0,009, 0,002, 0,017) bakteremi gelişimi için ise santral venöz kateter varlığının (RR=2,96, P=0,042) en önemli risk olduğu bulunmuştur. İnfeksiyon mortalitesi tüm hastalar için %17 iken, bakteremisi olanlarda %34, baktereminin eşlik ettiği FEN hastalarında ise %41 hesaplanmıştır. İnfeksiyon nedenli mortaliteyi ileri evre kanser hastalığı ve bakteremi artırırken antifungal profilaksinin azalttığı (sırayla RR=3,7, 6,1, 0,31; p=0,021, <0,001, 0,055) görülmüştür. Bu çalışmanın, hastanemizde kanser hastalarında gram pozitif organizmaların etken olarak öne çıktığını ve gram negatifler içinde GSBL üretiminin arttığını göstermesi, infeksiyon riski altındaki hastaların iyi belirlenmesi ve olası etkenlerin akılda tutulması açısından yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: infeksiyon, febril nötropeni, kanser, risk faktörleri

ABSTRACT

Calik Basaran N. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Department of Internal Medicine, Ankara, 2005. Evaluation of frequency of infection types and responsible microorganisms and identify risk factors for infection, bloodstream infection and infection related mortality cancer patients admitted to Internal Medicine wards of Hacettepe University Hospital.

Between January 1-August 31 2004 all cancer patients in Internal Medicine wards of Hacettepe University Hospital were followed up prospectively. A total of 818 hospital admissions of 473 cancer patients were included in the study. All the patients were followed after admission till discharge or death in terms of treatments, infection development, cultures and therapeutic responses. The distribution and frequency of infection types and organisms isolated from cultures were recorded; the probable risk factors for infection, bacteremia and mortality due to infectious causes are analysed by univariate and then multivariate logistic regression analysis. During a follow-up follow up for 8 months, a total of 384 infections occurred, 51% as febrile neutropenia (FEN). In the FEN group, the percentage of clinically or microbiologically documented infection and bacteremia was 66% and 29%, respectively. In the non-neutropenic group the most common infection type was respiratory system infections, followed by urinary tract infections with bacteremia in 8%. Among all the cultures and blood cultures of neutropenic and non-neutropenic patients gram positive organisms were dominant and the most common agent was methicillin resistant coagulase negative staphylococcus. Among the gram negative agents extended spectrum beta lactamase producing (ESBL) strains were approximately 50 %. Risk factors for infection development were the advanced stage of underlying malignancy, neutropenia lasting longer than 7 days and radiotherapy (RR=3.1, 3.9, 3.5; p= 0.009, 0.002, 0.017, respectively). In development of bacteremia the most important risk was central venous catheter (RR=2.96, P=0.042). Mortality due to infection for all patients, in bacteremic patients and in FEN group with bacteremia were 17 %, 34 % and 41 %, respectively. Mortality due to infection was increased with advanced stage of underlying cancer disease and bacteremia, decreased with prophylactic antifungal treatment (respectively RR=3.7, 6.1, 0.31; p=0.021, <0.001, 0.055). This study revealed that gram positive organisms were dominant in cancer patients in our hospital and ESBL producing strains were more prevalent among gram negative agents.

Key Words: infection, febrile neutropenia, cancer, risk factors.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanser Hastalarında İnfeksiyon Riskini Artıran Nedenler	2
2.1.1. Fizik Bariyer.....	2
2.1.1.a. Cilt.....	2
2.1.1.b. Gastrointestinal Sistem.....	3
2.1.2. Granülositopeni	4
2.1.3. Hücresel ve Hümorale İmmünite Bozukluğu	6
2.1.3.a. Hücresel İmmünite	6
2.1.3.b. Hümorale immünite	7
2.1.3.c. Mukozal İmmünite	7
2.1.4. Kemoterapi ve radyoterapi.....	8
2.1.5. Splenektomi	9
2.1.6. Diğer Organ Bozuklukları.....	9
2.1.7. Trombositler.....	10
2.1.8. Beslenme Durumu.....	10
2.1.9. Eşlik Eden Hastalıklar.....	11
2.1.10. Kök Hücre Nakli	11
2.2.Nozokomiyal İnfeksiyonlar.....	12
2.3. Nozokomiyal İnfeksiyon Tanımları	14
2.3.1. Bakteremi	14
2.3.2.Cerrahi Alan İnfeksiyonu.....	16

2.3.3.Pnömoni	17
2.3.4. İdrar Yolu İnfeksiyonları.....	18
2.4. Febril Nötropeni	18
3. BİREY VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar	20
3.2. İstatiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1 Hastaların Özellikleri	23
4.2. İnfeksiyonların Dağılımı	23
4.3. Kültür üremeleri	27
4.4. Risk faktörleri.....	32
4.4.1. İnfeksiyon Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi.....	32
4.4.2. Bakteremi Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi	32
4.4.3. Mortalite ve Risk Faktörleri	33
5. TARTIŞMA	36
SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44
EKLER	
Ek1. Nozokomiyal infeksiyon tanı kriterleri	
Ek2. Hasta takip formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH.....	Adrenocorticotropik Hormon
ALL.....	Akut Lenfositik Lösemi
AML	Akut Myeloid Lösemi
CDC	Center Of Disease Control And Prevention
DM	Diabetes Mellitus
EORTC.....	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEN.....	Febril Nötropeni
FUO.....	Nedeni Bilinmeyen Ateş
G-CSF	Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CSF.....	Granülosit, Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GSBL	Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz
GVHD	Graft Versus Host Hastalığı
IL-1.....	İnterlökin-1
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KHN	Kök Hücre Nakli
KLL.....	Kronik Lenfositik Lösemi
KML.....	Kronik Myeloid Lösemi
KOAH.....	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KoNS.....	Koagülaz Negatif Stafilokok
MD	Metisilin Dirençli
MDR.....	Multi-Drug Rezistansı
MM.....	Multiple Myelom
MNS	Mutlak Nötrofil Sayısı
MSKCC.....	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NB	Nozokomiyal Bakteremi
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
Nİ	Nozokomiyal İnfeksiyon
PCP.....	Pnömosistis Carinii Pnömonisi

PNL	Polimorfonükleer Lökosit
RR	Rölatif Risk
SCOPE	Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance
SENİC	The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control
TNF	Tümör Nekrosis Faktör
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER

Şekil 1. Nötropenik olanlarda infeksiyonların dağılımı.....	26
Şekil 2. Nötropenik olmayanlarda infeksiyonların dağılımı.....	26



TABLOLAR

Tablo 1. HÜTF de 1999-2003 yılları arasındaki nozokomiyal infeksiyon hızlarına ait veriler.	13
Tablo 2. FEN ve tüm infeksiyon gelişen hastaların demografik özellikleri.....	24
Tablo 3. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda infeksiyon odaklarına göre dağılım.....	25
Tablo 4. Üreme tespit edilen kültürlerin alınma yerlerine göre dağılımı	27
Tablo 5. Alınan tüm kültür türlerinde ve kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.....	28
Tablo 6. FEN olan ve olmayan hastaların kan kültürlerinden izole edilen etken organizmaların dağılımı.....	30
Tablo 7. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda elde edilen tüm izolatlarda bazı organizmaların direnç durumları	31
Tablo 8. Çeşitli risk faktörlerinin infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi ve mortalite üzerine olan etkilerinin univariate analiz sonuçları	34
Tablo 9. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi ve mortalite için anlamlı risk faktörleri.....	35

1.GİRİŞ

İnfeksiyonlar, kanser hastalarındaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. İnfeksiyon riski immün sistemi baskılanmış hastada kemoterapilerin süresi ve yoğunluğu ile yakından ilişkilidir. Hastanın bağışıklık sistemindeki kalitatif ve kantitatif bozuklukları bilmek ve özel patojenlere karşı riski belirlemek önemlidir.

1980'lerden sonra kanser hastalarını etkileyen özel patojen mikroorganizmaların sıklığında bir değişiklik görülmüştür. 1960 ve 1970'lerde bu hastalarda görülen baktereminin başlıca nedeni enterik gram-negatifler ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif bakteriler iken 1980'lerin ortalarından itibaren gram pozitif bakteriler olmuştur. Günümüzde allojeneik kök hücre alıcılarında ve uzamış nütropenisi olan hastalarda filamentöz funguslar mortalitenin ana sebebi haline gelmiştir. Ayrıca bu hasta gruplarında çeşitli viral ve protozoa infeksiyonlarına da yatkınlık artmıştır. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları servislerinde yatan kanser hastalarında gelişen infeksiyonların dağılımı ve bakteremi etkenleri ile çeşitli risk faktörlerinin infeksiyon gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

İnfeksiyon, konak savunma sisteminin kapasitesi ve etken mikroorganizmanın virülansı arasındaki negatif denge sonucunda gelişir. Genel durum, beslenme durumu ve organ fonksiyonlarının normal olduğu durumlarda granülositler ile hücresel ve hümorale immün sistemin diğer bileşenleri patojen mikroorganizmalara karşı yeterli koruma sağlar. Kanser hastalarında olduğu gibi vücut savunma sisteminde kantitatif veya kalitatif herhangi bir bozukluk infeksiyonlara yatkınlık sağlar (1).

Bir çok kanser hastalığının destekleyici ve küratif tedavileri sonucunda hastalısız dönemin uzaması ile paralel olarak artan infeksiyon komplikasyonları daha sık morbidite ve mortaliteye neden olur. Günümüzde infeksiyonlar ölüm nedeni olarak primer hastalığın yerini almıştır(2,3). Kanser hastalığının ve tedavilerinin getirdiği bağışıklık sistemi bozukluklarının yanı sıra uzun süre ve sık olarak hastanede kalış da artmış infeksiyon riski ile ilişkilidir. Genelde sitotoksik tedaviler sonucu gelişen granülositopeni ve anatomik bariyerlerin hasarı mikroorganizmaların translokasyonuna yol açar. Bunun yanında hücresel ve hümorale yetmezlik, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, splenektomi, girişimsel işlemler infeksiyon riskini artırır ve epidemiyolojisini değiştirir (4).

2.1. Kanser Hastalarında İnfeksiyon Riskini Artıran Nedenler

2.1.1. Fizik Bariyer

Cilt, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem çevreyle doğrudan ilişkili olan ve mikrobiyal invazyona karşı ilk savunmanın olduğu alanlardır. Özellikle cilt ve gastrointestinal sistem iki önemli bariyerdir ve normal olarak bir çok bakteri ve maya ile kolonizedir.

2.1.1.a. Cilt

Sağlıklı bir cilt, bütünlüğünün yanı sıra ter ve kolonize bakterilerin sağladığı asidik ortam ve bakteriosinler ile savunma görevini yerine getirir. Cilt mikroflorası normal olarak *Staphylococcus*, *Corynebacteria* türleri ve lipofilik mayalardan oluşur ve bir çok çevresel faktörden etkilenir. İklim, vücut bölgesi, yaş, cinsiyet, ırk,

meslek, sabun, deterjan ve dezenfektan kullanımı florayı etkiler. Ayrıca terle atılan antibiyotikler normal kolonizasyonun dengesini bozarak gram negatif basillerin yerleşmesine olanak sağlar ve siprofloksasin tedavisinde olduğu gibi cilt stafilokoklarında direnç gelişmesine yol açar (5,6). Kemoterapi ve radyoterapi saç dökülmesi, cilt kuruluğu ve terleme kaybı ile önemli değişikliklere neden olabilir.

Enjeksiyonlar ve damar içi kateterler cilt florasındaki mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesine ve cilt bütünlüğünü bozarak *Acinetobacter baumannii* ve diğer enterik bakteriler gibi gram negatif basillerin kolonizasyonuna olanak sağlar. Damar içi kateterler uzun süreli ven girişi için güvenli bir seçenek olarak kabul görmüştür ancak düzenli kullanım sonucu kateter lümenini kolonize eden koagülaz negatif stafilokoklar (KoNS) ile bakteremi sıklığı belirgin olarak artmıştır. Kateter çıkış yeri infeksiyonları genelde *S. aureus* ile olur. Özellikle *Bacillus* türleri, *Candida* türleri, ve *Pseudomonas aeruginosa* ile kateter içi kolonizasyonların tedavisi oldukça zordur(7,8).

Hasarlı cilt bölgesinde oluşan yerel infeksiyonlar da damar içi kateterlerin giriş bölgesine yayılım için rezerv olabilir. Kıl foliküllerinin inflamasyon ve nekrozu da bir infeksiyon odağı gibi davranabilir. Böylece, cilt bütünlüğünün bozulması, yerel immünite kaybı ve mikrofloradaki bozukluklar klinik infeksiyona yol açar.

2.1.1.b. Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem yüzeyi ağızdan barsağa kadar çeşitlilik gösterir. Mukozal yüzeyler savunma mekanizmasına katkıda bulunacak bir çok faktör üretir. Demir bağlayıcı laktoferrin, lizozim, peroksidaz ve sekretuar IgA gibi bir çok inhibitör madde mukozadan salgılanarak savunma mekanizmasında yer alır.

Kemoterapi ve radyoterapi sonucu bulantı, kusma, dispepsi sık görülür ve bunların tedavisinde kullanılan antasitler gastrik pH'yı değiştirerek gastrik bariyeri bozar. Gastrik asitin azalması ve ciddi mukozit ile ağız florasındaki çoğu profilaktik antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların barsağa geçişi ve kolonize olması kolaylaşır. Yüksek doz sitarabin tedavileri, "*Graft versus Host*" hastalığı (GVHD) ve tüm vücut ışınlanması sonucu gelişen ishal de barsak florasının değişmesine olanak sağlar (9-12). Normal floranın kaybı mayanın aşırı çoğalması, *Klebsiella pneumonia* ve *P. aeruginosa* gibi nozokomiyal bakterilerin kolonizasyonuna yol açar. Oral

kavite ve kalın barsak florasında anaerobik bakteriler baskındır ve sağlıklı floranın idamesinde önemli rol oynar. Bu durum kolonizasyon direnci olarak bilinir (13). Penisilin, rifampisin, klindamisin, eritromisin ve vankomisin gibi bir çok antibiyotik gram pozitif laktik asit üreten basilleri inhibe ederek kolonizasyon direncini bozar (14).

Kemoterapi ve radyoterapi sonucu mukozal hasar ve barsak flora değişikliğinin yanında barsak geçirgenliğinde de hızlı değişimler olur. Gastrointestinal sistem gram negatif basiller ve *Candida* türleri için önemli bir rezervuardır. Lösemili hastalarda antibiyotik kullanımı ve *Candida* türleri ile kolonizasyon varlığında bozuk barsak fonksiyonlarının, invaziv kandidiazis ve nütropenik enterokolit için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (15). Barsak fonksiyonları ve bütünlüğünün bozulması *P. aeruginosa* gibi gram negatif basillerin kolondan kan dolaşımına translokasyonunu artırır. Ayrıca barsak toksisitesi sonucu antimikrobiyal ajanların emilimi ve beslenme durumu da bozulur.

Ciddi mukozal hasar tükürüğün azalması ve ağız kuruluğu ile sonuçlanır. Antimikrobiyal ajanlar ve klorheksidinli gargara ağız içi florasını değiştirir. Böylece diş hastalıkları artar, ağız içindeki küçük yarıklar ülser olabilir. Keratinize olmayan ağız içindeki yüzeylerin inflamasyonu oral alımı bozarak malnütrisyon ve katabolik duruma yol açar. Mukozal değişiklikler kemik iliği nadiri ile birlikte zirveye ulaşır ve hematopoez oluşunca düzelmeye başlar (16-18).

Mukozal yıkımın yanı sıra mekanik tıkanıklıklar sonucu kolonize olmuş patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalması da akciğer, bilier kanal ve idrar yollarında ciddi bölgesel infeksiyonlara yol açabilir.

2.1.2. Granülositopeni

Normal şartlar altında nötrofiller bazen eozinofillerle birlikte inflamasyon alanında birikir ve bunları makrofajlar takip eder. Humoral faktörlerin ve vasküler endotelin aktivasyonu sonucu eksuda oluşur.

Genelde kanser tedavisindeki tüm sitotoksik ilaçlar normal hematopoietik öncü hücrelerin çoğalması üzerine etki eder ve sonuçta granülositopeni (nütropeni) oluşur. Benzer şekilde doz, uygulanma hızı, toplam doz ve uygulanan yüzey alanına bağlı olarak radyoterapi de klinik nütropeni oluşturabilir. Özellikle kemik iliği nakli

öncesindeki tüm vücut ışınlanması radyasyonu negatif etkisi açık şekilde görülür. Sonuçta belirgin nötropeni kanser tedavisinin kaçınılmaz bir sonucudur ve 3 ila 4 hafta veya daha fazla sürebilir. Nötropeni infeksiyon için birincil risk faktörü olarak kabul edilir (19).

Nötropeni kemoterapiden bağımsız olarak da kanser hastalarında görülebilir. Akut lösemiler ve myelodisplastik sendrom gibi prelösemik hastalıklarda kemik iliği yetersizliği nedeniyle nötropeni görülür. Ayrıca tümöre bağlı otoimmün nötrofil yıkımı sonucu da nötropeni gelişebilir. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ 'ün altında veya $500-1000/\text{mm}^3$ arası olup kısa süre içinde $< 500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanır (19).

Dolaşımdaki lökositlerin sayısı ve infeksiyon riski arasındaki ilişki Bodey ve arkadaşları tarafından akut lenfositik lösemili (ALL) veya akut myeloid lösemili (AML) hastalarda gösterilmiştir. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda ciddi infeksiyon sıklığı en yüksek iken $100-500/\text{mm}^3$ arasında olanlarda ve $>500/\text{mm}^3$ olanlarda nispeten daha düşüktür. Bu ilişki hastalık relaps veya remisyonda olsa da devam eder ancak relaps sırasında infeksiyon riski daha yüksektir. Yaygın fungal infeksiyonların %90'ı, septisemilerin %78'i MNS $500/\text{mm}^3$ 'ün altındayken görülür (19-21).

Nötropeni derinliği kadar nötropeni süresi de infeksiyon riskiyle ilişkilidir. Nötrofil sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ün altında 3 hafta seyreden hemen her hastada infeksiyon gelişirken, 6 hafta içinde de ciddi infeksiyon gelişmektedir. Ciddi infeksiyon sonrası sağkalım şansı hem başlangıçtaki granülosit seviyesine hem de ilk hafta içinde nötrofilde artış olup olmamasına bağlıdır. MNS $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve ilk hafta içinde yükselme görülmeyen hastalarda mortalite %80'dir.

İnvaziv aspergillozis riski doğrudan nötropeni süresi ile ilişkilidir. Gerson ve arkadaşları (22) lösemi hastalarında 14 günden kısa süreli nötropenik dönemlerde aspergillozis gelişmediğini göstermiştir. 1980'lerin ortalarından itibaren uzun süreli nötropenisi olanlarda *Fusarium*, *Trichosporon* türleri gibi farklı fungal patojenlerin etkili olduğu gösterilmiştir (23).

Granülositlerin sayısı yanında fonksiyon bozuklukları da infeksiyona yatkınlık oluşturur. Hem kemoterapi ajanları, hem de radyoterapi granülositlerin kemotaktik, fagositik ve hücre içi öldürme kapasitelerini azaltır. Glukokortikoidler

de granülositlerin sayısını artırırken adherans ve diğer fonksiyonlarını bozar. Altta yatan hastalıklara bağlı da granülosit fonksiyon bozukluğu görülür. AML, ALL, Kronik myeloid lösemi (KML), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multiple myelomda (MM) olgun nötrofillerin fagositoz, migrasyon, kemotaksis, bakterisidal aktivitesi bozuktur (24). Nötrofil fonksiyonu bozuk olduğu durumlarda invaze organizmaya karşı konağın primer savunma mekanizması bozulmuş olduğundan başlayan lokal infeksiyon fulminan sepsis ve ölüme yol açacak şekilde yayılım gösterir.

2.1.3. Hücresel ve Hümorale İmmünite Bozukluğu

2.1.3.a. Hücresel İmmünite

Hücresel bağışıklık sistemi, hücre içi patojenler ve virüsle infekte olmuş hücrelerin vücuttan atılmasını sağlar. Normal makrofajların aktive olmadıkları sürece mikroorganizmaları öldürme yetileri sınırlıdır ve bir çok organizma hücre içinde çoğalıp yaşayabilir. Makrofaj aktivasyonu sitokinlerin kontrolünde karmaşık bir mekanizma ile olur. Antijene özgül olan veya olmayan hücreler hücresel bağışıklık sisteminde yer alır.

Uzun dönem sitotoksik tedaviler, geniş alana radyoterapi uygulamaları, kortikosteroidler, azotiopürin, siklosporin gibi daha spesifik ajanlar yardımcı T hücreler ve doğal öldürücü hücreler ağırlıkta olmak üzere hücresel immüniteyi baskılar (25,26).

Özellikle Hodgkin Hastalığında olduğu gibi malign lenfomalarda hücresel immünite bozuktur ve tedavi uygulansa dahi uzun dönem devam eder. Allojeneik kök hücre nakli, GVHD ve tedavisi de T ve B hücrelerinde uzun süren bozukluklara yol açar. Hücresel immünite bozukluğu hümorale immünitenin baskılanması ile birleştiğinde infeksiyonun sınırlanması yerine sepsis gelişimi ve multiorgan yetmezliğine yol açacak parakrin aracılardan salınımı görülür. Hücresel immünite bozukluklarında özellikle atipik mikobakteriyel, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), yaygın *Varisella zoster* infeksiyonları, toksoplazmoz, nokardiyoz, kriptokokkoz infeksiyonları riski artmıştır. Bu tip fırsatçı infeksiyonlar kortikosteroid tedavisi alan, myeloablatif tedavi uygulanmış kontrol altında tutulamayan kanser hastalarında daha sık görülür (27). Adrenal tümör ve ektopik ACTH salgılayan

tümörlerdeki yüksek steroid seviyesi de T hücreli lösemilerde olduğu gibi hücrel immüniteyi bozarak mukozal kandidiyazis, PCP ve invaziv aspergillozis riskini artırır.

2.1.3.b. Hümorale immünite

İmmün sistemin hümorale dalı hücre dışı bakterilerin temizlenmesinden sorumludur. B hücreleri antijenle karşılaşınca çoğalarak antikor salan plazma hücrelerine farklılaşır. Hümorale sistem bakteri ve virüslerin yanında onların saldıkları çözünen proteinleri de tanır. Oluşan immünglobinlerden IgG ve IgM antijeni nötrale eder, kompleman sistemini aktive eder, opsonizasyon sağlar ve antijenin nötrofil ve makrofaj tarafından fagositozunu artırır.

KLL ve MM gibi lenfoproliferatif hastalıklarda immünglobülin oluşumu bozuk iken lösemilerde hümorale immünite korunmuştur. Ancak yoğun kemoterapi ve radyoterapi nötropeni yanında hipogamaglobülinemiye de yol açar. Bu bozukluklar kapsüllü organizmalarla ve gram negatif basillerle enfeksiyona yatkınlık sağlar. Bu hastalarda genelde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, sepsis ve yaygın enfeksiyon görülür (28).

2.1.3.c. Mukozale İmmünite

Gastrointestinal, sinopulmoner ve genitoüriner sistem mukozası çeşitli patojenlere karşı ilk koruyucu mekanizma iken kemoterapi ve radyoterapi bu mukozale immüniteyi farklı derecelerde bozar. Mukozale epitel hücreler laktoferrin, lizozim ve fosfolipaz A2 gibi bir çok antimikrobiyal peptid salgılar. Bir grup antibakteriyel peptid olan 'defensinler' de nötrofil granülleri, bronş epiteli ve ince barsak kriptlerinin içinde bulunur. Mukozale yüzeylerdeki sekretuar IgA ise bakteri motilitesini durdurur ve epitel hücrelerine yapışmasını önler. Fizik bariyer bütünlüğünün bozulması kolonize floranın translokasyonuna neden olur. KHN yapılan hastalarda GVHD gelişmesi mukozale immüniteyi daha da bozar. Bu hastalarda tükrük immünglobülin sentezi bozulur ve kortikosteroidler de mukozale lenfoid foliküllerin azalmasına neden olur. Nötropeni ve epitel hücrelerinin ve bölgesel antimikrobiyal proteinlerin kaybı da tiflitis (nötropenik enterokolit) gelişimine zemin hazırlar (29,30).

2.1.4. Kemoterapi ve radyoterapi

Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik tedaviler hem hücrel hem de hümmoral immüniteyi bozarak konak savunma mekanizmalarını çökertir. Kompleman kaskadı, immünglobülin üretimi, T lenfositler, monositler, makrofajlar, nötrofiller ve fiziksel bariyerler bozulur. Sitotoksik tedavi tipi, uygulanan doz ve sıklığı infeksiyon riskini etkiler. Özellikle hematolojik kanserlerin kendisi ve kemik iliğini baskılayan tedavileri ile gelişen nötropeni sırasında infeksiyon riski çok yüksektir. Günümüzde koloni stimüle edici ajanların (G-CSF, GM-CSF) sık kullanılması da sitotoksik ilaçların daha yüksek dozlarda kullanılabilmesine olanak sağlamıştır. Bu durum da daha ciddi boyutta yan etkileri beraberinde getirmektedir.

Antineoplastik ajanlarda en çok kullanılanlar metotreksat, vinkristin, vinblastin, 6-merkaptopürin, antrasiklinler, siklofosfamid, karmustin ve platin bileşikleridir. Melfalan, etoposit, sitarabin, idarubisin, siklofosfamid ile yoğun tedavi rejimleri ciddi mukozite ve nötropeniye yol açarak infeksiyon riskini artırır(31). Metotreksat yüksek dozlarda nötropeniye ve ciddi mukozite yol açarken siklosporin A T hücre fonksiyonlarını bozarak infeksiyon riskini artırır (32). Fludarabin gibi pürin analogları KLL, tüylü hücreli lösemi, düşük dereceli lenfoma tedavilerinde kullanılır ve lenfotoksik özelliği ön plandadır (33). Interlökin-2 kullanımı da nötrofil kemotaksisini bozarak ciddi bakteriyel infeksiyonlara zemin hazırlar (34).

Radyoterapi ve özellikle tüm vücut ışınlanması da mukoza ve cilt bütünlüğünün bozulması, nötropeni, hümmoral ve hücrel immünitenin bozulması sonucu infeksiyon riskinde artışa yol açmaktadır. Lokal radyoterapi ise epitel bütünlüğünün bozulması, nekroz oluşumu, kan dolaşımının kaybı ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Ayrıca radyasyon pnömonisi, özefajit ve enterit görülür (35).

2.1.4. a. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler lenfosit, nötrofil, monosit dağılımını ve fonksiyonlarını etkiler. Nötrofillerin sayısını artırırken adherans, migrasyon, fungusidal aktivitelerini azaltır. Monositlerin sayısında geçici bir azalmaya neden olurken kemotaksis, bakterisidal aktivite, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrotize edici faktör (TNF) alfa

salınımı gibi bir çok fonksiyonunu da bozar. T hücre aktivasyonunu önler, sitokin üretimini azaltır ve periferde lenfopeniye yol açar. Yüksek dozlarda kullanıldığında hipogamaglobülinemiye yol açar (2,36).

Kanser hastalarında kortikosteroidler genelde başka tedavilerle birlikte kullanılmaktadır. Kollajen vasküler hastalıklarda kortikosteroidler 20-40 mg/gün ve 4 ila 6 haftadan fazla kullanıldıklarında infeksiyon riskini artırır (37). Kanser hastalarında özellikle GVHD tedavisinde 1 g/gün prednizon eşdeğeri dozda kullanıldıkları zaman bakteriyel, fungal, viral ve protozoal infeksiyonlara yatkınlığı artırır. İn vitro şartlarda kortikosteroidlerin doğrudan *Aspergillus fumigatus* büyümesini stimüle ettikleri bilinmektedir. İnfeksiyon riski doz ve kullanım süresi ile ilişkilidir (38).

2.1.5. Splenektomi

Dalak opsonize olmamış partiküllerin kan dolaşımından temizlenmesini ve birincil immunglobülin cevabını sağlayan organdır. Dalağın ürettiği özgün opsonize edici antikorlar kapsüllü bakterilerin fagositozu için gereklidir. Splenektomi, kompleman faktörün azalmasına, uygun olmayan opsonizasyona ve dolaşımdaki Ig seviyelerinin azalmasına yol açar. Opsonize edici antikorların yokluğu, sık görülen kapsüllü bakterilere karşı tüm savunma hücrelerinin fagositik aktivitesini bozar. Sonuç olarak splenektomili, fonksiyonel asplenik veya kök hücre nakli (KHN) yapılmış hastalarda *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakterilerle infeksiyon sık görülür (35).

2.1.6. Diğer Organ Bozuklukları

Tümörlerin kendileri yerel organ bozukluklarına sebep olarak da infeksiyona yol açar. Solid tümörlü hastalarda doğal pasaj tıkanıklığı sekretuar veya ekskretuar sıvıların sinüsler, bronşlar, safra kanallarından yetersiz olarak temizlenmesine neden olur. Doku invazyonu, normalde steril olan boşluklar ile dış ortam arasındaki epitel yüzeylerin harabiyetiyle sonuçlanır.

Hızlı büyüyen solid tümörlerde gelişen nekroz infeksiyon odağı olabilir. Baş boyun tümörleri erozyona yol açarak ağız florasından kaynaklanan infeksiyonlara yol açar, aspirasyon pnömonisi de sık görülür. Endobronşiyal akciğer tümörlerinde

tekrarlayan postobstrüktif pnömoni görülür. Karın içi tümörlerde genitoüriner ve hepatobiliyer kanalların tıkanması pyelonefrit veya kolanjite yol açar. Kolon mukozasına doğrudan invazyon yerel abse oluşumu ve enterik flora kaynaklı sepsise yol açar. Meme kanserlerinde ise mastit ve abse sık görülür. Santral sinir sistemi tümörleri, spinal kord basısı ve paraneoplastik nöropatiler de öksürük, yutkunma ve kusma fonksiyonlarında azalma ve mesanenin yetersiz boşalmasına yol açarak infeksiyon riskini artırır (28,39).

Kanser tedavisi de sağlıklı dokuya hasar verir. Tek bir alana sınırlı tümör olsa bile cerrahi ve radyoterapi sonucu normal koruma mekanizmaları bozulur. Özellikle akciğerler kemoterapi ve radyoterapiye oldukça hassastır ve solunum yetmezliğine varacak infeksiyonlar sık görülür. Ayrıca trombositopeniye bağlı pulmoner kanamalar da infeksiyon riskini artırır. İn hale edilen *Aspergillus* ve diğer küflerin sporları sinüs, bronş ve akciğerlerde infeksiyonlara yol açar(1).

2.1.7. Trombositler

Trombositlerin koruyucu rolü normal kişilerde farkedilmezken kanser tedavisi sırasında belirgin hale gelir. Yoğun kemoterapi ve radyoterapi sonucu trombosit sayı ve fonksiyonlarında bozukluk görülür. Trombositopati sonucu infeksiyona yatkınlık artar, hasarlı dokunun onarım kapasitesi bozulur ve tedavi başarısı belirgin olarak etkilenir. Trombositopeni bakteremi için de bağımsız bir risk faktörü olarak görülebilir (1,40). Ayrıca infeksiyon olsun olmasın ölen kanser hastalarının otopsislerinde tespit edilen majör kanama sıklığı da oldukça çarpıcıdır.

2.1.8. Beslenme Durumu

Kanser tedavisi gören hastalarda yeterli beslenme desteğinin sağlanması önemlidir. Hızlı kilo kaybı ve hipoalbuminemi olan veya ideal vücut ağırlığının %75'inden düşük kilodaki hastalarda ciddi beslenme bozukluğundan bahsedilir ve bu durum yaşam süresi ile ters orantılıdır. İştahsızlık, tedaviye bağlı bulantı, kusma, gastrointestinal sistem tıkanıklığı, emilimin bozulması, mukozit, metabolik bozukluklar sonucu gelişen kaşeksi ve malnütrisyon katabolik durumu artırır. Bu nedenle kötü beslenme durumu konak savunma mekanizmasını bozar. Demir eksikliği in vitro nötrofil ve T lenfositlerin mikrobisidal kapasitesini bozar. Beslenme

enteral veya parenteral yollardan desteklenebilir ancak bu yolların her ikisi de normal fizik bariyeri bozarak ve özellikle bilinç durumu kötü hastalarda aspirasyon riskini artırarak enfeksiyona yatkınlık oluşturur (1).

2.1.9. Eşlik Eden Hastalıklar

Kanser hastalarında ve tedavileri sırasında sık görülen psikolojik stres T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler üzerine negatif etki yaparak konak savunma mekanizmalarını bozar.

Eşlik eden kronik hastalıklar da enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. Önceden sigara içicisi olan akciğer tümörlü hastalarda sekresyonların temizlenme mekanizmasındaki bozukluk ve hava yolunun virülan kapsüllü organizmalarla kolonizasyonu nedeniyle enfeksiyon riski yüksektir. Kontrolsüz diabetes mellitus (DM) hastalarında opsonizasyon, kemotaksis bozuktur ve vasküler hastalık ve nöropati enfeksiyona zemin hazırlar. DM varlığında genitoüriner sistem ve yara enfeksiyonu riskleri artmıştır(1,41).

2.1.10. Kök Hücre Nakli

Kök hücre naklinin erken dönemlerinde nötropeni en önemli risk faktörüdür. Bu aşamada hastalar nakil olmayan hastalarla benzer enfeksiyonlara yatkındırlar. Kemik iliğinde engraftman sonrası ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski azalır.

Engraftman sonrasında fagositlerin kalitatif bozuklukları devam ettiğinden filamentöz mantarlarla pnömoni riski yüksektir. Hücre aracılı immüitenin baskılanması aylar sürer, bu dönem içerisinde kandidiyazis, PCP, herpes zoster gibi enfeksiyon riskleri yüksektir. Bir yılın sonunda GVHD gelişmeyen hastalarda T hücre fonksiyonları normale döner (42,43).

Geç nakil döneminde de hümorale immün sistemin bozukluğu devam ettiği için enfeksiyon riski devam eder. Ayrıca GVHD olan allojeneik KHN alıcılarında fonksiyonel aspleni gösterilmiştir (44,46). GVHD tedavisinde yüksek doz kortikosteroid, siklosporin A ve antilenfosit globülin kullanılır. GVHD gelişirse kalıcı hücresel ve hümorale immünite bozukluğu gelişir.

Otolog nakiller allojeneik nakillere göre daha az enfeksiyon riskine sahiptir, çünkü GVHD daha hafif görülür ve T hücre bozukluğu daha erken düzelir.

Allojeneik nakil alternatif vericilerden yapıldığında olgun verici T hücrelerinin yıkımı gerekir. Bu alıcılarda GVHD riski daha yüksek ve bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması geciktiği için infeksiyon komplikasyonları daha ciddidir.

2.2.Nozokomiyal İnfeksiyonlar

Nozokomiyal infeksiyonlar (Nİ), hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Genellikle Nİ, hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra ilk 10 gün içinde gelişir. Nİ etkenleri çoğunlukla hastane florasında yer alan direçli (metisilin dirençli *S.aureus*, enterokoklar, çoklu ilaç direnci olan gram negatif basiller gibi) organizmalardır. Bu nedenle Nİ'lerin tedavisi zordur ve pahalı antibiyotiklerle uzun süreli tedavi gerektirir. Hastanede yatış süresini uzatır ve maliyet artışına yol açar.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hastanede yatarak tedavi gören her 10 hastadan birinde hastane infeksiyonu ortaya çıkmaktadır (47). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2 milyondan fazla hastayı etkileyen major bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu bildirilmiştir. Değişik kaynaklarda infeksiyon hızlarının %5-17 arasında değiştiği bildirilmiştir (48). Tüm dünyayı etkileyen bir sorun olması nedeniyle günümüzde Nİ tıbbın en önemli konularından biri haline gelmiştir.

Nozokomiyal patojenlerin kaynağı endojen ve de ekzojen olabilir. Endojen patojenler hastanın cilt, gastrointestinal veya solunum yollarından köken alır. Dış kaynaklı patojenler, hastaneye kabul edildikten sonra hastaya bulaşır. Hastane kaynaklı infeksiyonlara yatkınlık altta yatan hastalık, immünsüpresif ilaçlar, ileri veya çok genç yaş, belki de en önemlisi konakçı savunma mekanizmasının bozukluğu ile ilişkilidir. Cilt ve mukozada konak savunma mekanizmasındaki bozukluk, ilaç, radyasyon, travma, invaziv tanısal ve tedavi işlemleri (intravenöz kateter, endotrakeal tüp, endoskopi gibi) sonucu oluşur.

Hastanın endojen florası hospitalizasyon sonucu değişir. Bir çok çalışmada hastaneye başvuru sonrasında orofarinjeal flora ve normal solunum yolu florasının yerini başlıca gram negatif basillerin aldığı gösterilmiştir. Gayta ve ciltte de normalde hospitalize olmayan hastalarda görülmeyen bakterilerle kolonize olur.

Nozokomiyal infeksiyonların dış kaynaklı patojen kaynağı sağlık çalışanları, diğer hastalar, ziyaretçiler, su, hava, aletler ve nadiren ilaçlar gibi kontamine çevresel faktörler olabilir. Nozokomiyal patojenler kontakt transmission, damlacık yoluyla yayılım, hava kaynaklı bulaş, alet ile ve nadiren vektör aracılı bulaşma şekliyle oluşur.

Genel hasta popülasyonundaki nozokomiyal infeksiyonların araştırıldığı 'Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control' (SENIC project) projesinde nozokomiyal infeksiyon hızı 7,18/1000 hasta günü iken, National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) raporunda bu hız 3.4/100 hasta taburculuğu olarak bildirilmiştir (49,50). Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde tüm servislerdeki nozokomiyal infeksiyon hızları 1999- 2003 yılları arasında % 5,5 ila 6,6 arasında değişmiştir (Tablo 1) (53). NNIS ve SENIC projelerinde Nİ sıklığına bakıldığında idrar yolu (İYE) ve cerrahi alan infeksiyonlarını solunum ve kan kaynaklı infeksiyonlar takip etmiştir (49,50).

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde yapılan farmakoekonomik bir değerlendirmede ise Nİ nedeniyle hastaların hastanede kalış süresinin hasta başına yaklaşık 20 gün uzadığı ve maliyetin hasta başına 1582 dolar arttığı gösterilmiştir (51). Yurt dışında yapılan değişik çalışmalarda da 1018-3600 dolar olarak maliyet artışı bildirilmiştir (52).

Tablo 1. HÜTF'de 1999-2003 yılları arasındaki nozokomiyal infeksiyon hızlarına ait veriler (53).

YIL	nozokomiyal inf hızı % (genel)	nozokomiyal inf hızı % (YBÜ)	bakteremi hızı % (genel)	bakteremi hızı % (YBÜ)
1999	6,6	22,0	0,81	4,79
2000	6,44	17,9	0,78	2,46
2001	5,5	17,4	0,6	2,68
2003	6,42	21,0	0,61	2,44

Hastaneye yatırılan kanser hastalarının normal solunum yolları florasında aerobik gram negatif basillerle kolonize olma eğilimi vardır. Ayrıca hastanede özellikle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanan kanser hastalarının barsak florasında normal anaerob barsak florasını engelleyen daha virülan bakteri kolonizasyonu gösterilmiştir. Örneğin akut lösemili hastalarda gaytada *P. aeruginosa* taşıyıcılığı sık görülür ve nozokomiyal infeksiyonların çoğu infekte edici bu tip suşların enterik kolonizasyonu sonucu gelişmektedir.

Klasik bir çalışmada Schimpff ve arkadaşları hastanede yatan akut lenfositik olmayan lösemili hastalardan burun, dişeti, aksilla ve rektumdan sürveyans kültürleri toplamış, nötropeni sırasında hemen hepsinde infeksiyon gelişen hastaların yaklaşık %85'inde etken organizma hastalık başlamadan önceki sürveyans kültürlerinde izole edilmiştir. Vakaların yarısında patojen organizmalar hastaneye yattıktan sonra kolonize olmuştur (54).

Yurt dışında bir onkoloji merkezinde yapılan bir çalışmada kanser hastaları 20 ay boyunca izlenmiş, Nİ hızı 6,27/1000 hasta günü olarak bulunmuştur. En sık Nİ akut myeloid hastalarında görülürken en sık görülen infeksiyon alanı solunum yolu infeksiyonları ve daha sonra bakteremi, en sık izole edilen bakteriler tüm kültürler içinde *S. aureus*, *E.coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* ve KNS, baktereminin en sık etkeni ise KNS (%23), *S aureus*(%15), ve *E. Coli* (%12) olduğu bildirilmiştir (55). Başka bir araştırmada ise, 1998-1999 yıllarında, bir hematoloji onkoloji merkezinde yatırılan kanser hastaları 8 ay boyunca takip edilmiş ve %27,6'sında Nİ gelişmiş, Nİ gelişme hızı 11.0/1000 hasta günü olarak bulunmuş, bu infeksiyonların arasında 1. sırada bakteremi (%43) daha sonra pnömoni ve İYE olduğu rapor edilmiştir. Nİ gelişme riskinin nötropenik dönemlerde belirgin olarak arttığı görülmüştür (56).

2.3. Nozokomiyal İnfeksiyon Tanımları

2.3.1. Bakteremi

Bakteremi, hastaların kan kültüründe patojen olarak kabul edilen mikroorganizmanın izole edilmesidir. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık nazokomiyal bakteremi (NB) yaklaşık 250.000 olgudur (57) ve yine Amerika

Birleşik Devletlerinde bakteremi infeksiyonları 13. ölüm nedenidir, yaşa bağlı mortalite hızı son iki dekatta %78 atmıştır (58).

Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (SCOPE) Project verilerine göre tüm popülasyonda kan dolaşımı infeksiyonlarının (bakteremi) sıklığı 10.000 hastane başvurusunda 60 olgu olarak saptanmıştır (59). Kanser hastalarındaki bakteremi insidansının araştırıldığı bir merkezde yapılan bir çalışmada 1986 yılında 1000 hastane başvurusunda 20 bakteremi atağı varken 1993'de 1000 hastane başvurusunda 50 atak görülmüştür. Altta yatan kanseri olanlarda NB infeksiyonu oranı ise, SCOPE projesinin sonuçlarında % 10 olarak bildirilmiştir (60).

European Prevalence of Infection çalışmasında YBÜ hastalarında kan kökenli infeksiyonlar veya bakteremilerin tüm nozokomiyal infeksiyonların %12'sini oluşturduğu gösterilmiştir (61).

1960 ve 1970'li yıllarda kanserli bakteremik nötropenik hastalarda en sık izole edilen etkenler gram negatif organizmalardır. Ancak son 20 yıl içinde gram pozitif organizmalar daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda koagülaz negative stafilokoklar (KoNS), viridians grup streptokoklar, *S.aureus*, *E. coli*, *P.aeruginosa* farklı sıralamalarda en sık rastlanan organizmalar olarak bulunmuştur. Nedeni bilinmeyen ateşi olan febril nötropenik hastalarda bakteremi atak hızı %11-38 arasında değişmektedir (62,63).

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'da (MSKCC) 1977 ve 1987' deki iki derlemede febril nötropenisi ve hipotansiyonu olan kanser hastalarının %67'-sinde bakteremi tespit edildiği ve bunların büyük kısmının gram negatif organizmalardan oluştuğu bildirilmiştir ve yine bu bildirilerde gram pozitif organizmaların sıklığının iki farklı yıl içinde %14'ten %23'e yükseldiği görülmüştür (64,65). Bu hastalarda empirik geniş spektrumlu antibiyotik rejimleri ile tedavi dahil olmak üzere gram negatif basil bakteremisinin tedavisine yönelik önlemler alınmış ve hastaların prognozunda belirgin düzelmenin yanı sıra bakteriyal infeksiyon tiplerinde değişikliklerin oluştuğu görülmüştür (66).

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group 10 yıldan uzun bir dönem içinde, nötropenik kanser hastaları üzerinde dört empirik antibakteriyal tedavi

çalışması düzenlemiş ve bu çalışmalarda gram pozitif mikroorganizmaların insidansında gram negatiflere göre artış gösterilmiştir. (1. çalışmada %29, ikinci çalışmada %33, üç ve dördüncü çalışmada %41) (67). Günümüzde gram pozitif bakteremiler tüm kanser hastalarındaki bakteremi ataklarının %55-60'ını oluşturmaktadır (68). 1988 yılında bir onkoloji merkezinde yapılan araştırmada kanser hastalarındaki NB'lerin % 23'ünde KNS etken olarak izole edilmişti.

Bakteremisi olan erişkin kanser hastalarında kaba ölüm hızı %18-42'dir (69,70). Çoklu ilaç dirençli organizmalar nedeniyle, antimikrobiyal profilaksi ve tedavi bu immün sistemi baskılı hastalarda oldukça zordur.

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 1986-1988 yılları arasında febril nötropenik hastaların çeşitli kültürlerinden izole edilen bakterilerin %7.5' ini gram pozitif bakteriler oluştururken 1991-1994 yılları arasında bu oran % 40'a yükselmiştir. 1995-1996 yılları arasında Hacettepe, Ankara, Marmara ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakültelerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada bakteremilerin %69'unda gram pozitif organizmalar izole edilmiştir (71,72).

Bakteremi infeksiyonları artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir ve hastanede kalış süresini yaklaşık 7 gün uzatır. Tüm nozokomiyal bakteremilerin %30 ila 40'ı diğer vücut bölgelerinden kaynaklanmaktadır (idrar yolları, cerrahi alan, pulmoner kaynaklı) ve bunlar ikincil bakteremi olarak adlandırılır. Belirgin bir odağı bulunamayan bakteremiler primer olarak adlandırılır. İntravasküler alet ilişkili nozokomiyal bakteremi infeksiyonları da primer bakteremiler de arasında sayılır. İntravasküler kaynaklı nozokomiyal bakteremilerin %90'ı santral venöz kateterlerle ilişkilidir. Kateter ilişkili bakteremilerin ciltten, giriş bölgesinden, ciltteki kateter tüneli içine ve kateterin dış yüzeyi boyunca mikroorganizma göçünden ve kateter lümeni içinden organizmaların göçünden köken alır (73).

2.3.2.Cerrahi Alan İnfeksiyonu

ABD'de tüm NI'lerin %20'sini cerrahi alan infeksiyonları oluşturur. ABD 'de her yıl %2-5 oranında cerrahi alan infeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Hospitalize hastalarda önemli mortaliteye yol açar ve hastanede kalış süresini yaklaşık 7 gün uzatır. Cerrahi alan infeksiyonlarından izole edilen patojenler de son on yıl içinde değişiklik göstermiştir. En sık izole edilen patojenler *S. aureus*, koagülaz negatif

stafilokoklar, *Enterococcus* türleri ve *E. coli*'dir. Cerrahi alan infeksiyonları genelde cerrahi sırasında kontaminasyon sonucu oluşur. Kontaminasyon genelde endojen floradan oluşur, ancak hastane personeli, çevre veya uzak infeksiyon bölgesinden köken alabilir. Yara kontaminasyonunun infeksiyona neden olup olmayacağı bakteriyel inokulumun boyutuna, yara içinde yabancı cisim varlığı, patojenlerin bireysel virülansına bağlıdır (74). Cerrahi alan infeksiyonu riskini artıran nedenler intrinsik ve estrinsik olarak sınıflanabilir. İntrinsik faktörler arasında yaş, beslenme durumu, diabetes mellitus, sigara içimi, obezite, uzak infeksiyon odağı, endojen mukozal mikroorganizmalar, bozuk immün cevabın varlığı, hastanede yatış süresi ve altta yatan hastalığın ciddiyeti sayılabilir. Ektrinsik faktörler ise cerrahi sırasında çevresel faktörler, kullanılan enstrümanlar, yaranın sınıflandırılması, yabancı cisim, bölgesel drenajın durumu ve cerrahi teknikle ilişkilidir.

2.3.3.Pnömoni

Pnömoni tüm Nİ'lerin %15'ini oluşturur. Atfedilen mortalite % 30'a kadar çıkabilir. Hastanede kalış süresini ortalama 9 gün uzatır. ABD'de yaklaşık yıllık maliyet 1,2 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir. Nozokomiyal pnömoni riski artmış kişiler sıklıkla postoperatif dönemdeki hastalar, endotrakeal tüpü olan, bilinç durumu kötü, kronik akciğer hastalığı olan ve 70 yaşın üstündeki hastalardır (75).

Nozokomiyal pnömoni sıklıkla polimikrobiyaldir. Genelde gram negatif patojenler rol alır.

Genelde mikroorganizmalar orofaringeal sekresyonun aspire edilmesiyle veya bakteri içeren aerosollerin inhalasyonu ile alt solunum yollarına ulaşır. Mental durumu kötü olan, endotrakeal tüpü olan veya üst gastrointestinal girişim yapılmış veya postoperatif dönemdeki hastalarda aspirasyon riski sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Gram negatif patojenlerin ön planda oluşu hastaneye yattıktan sonra bu hastaların alt solunum yolları veya gastrointestinal sistemde gram negatif bakteri kolonizasyonunu işaret eder. Mide içeriği nozokomiyal pnömoni için önemli bir rezervuar olarak görev yapabilir. Hospitalize hastalarda bazı nedenlerden dolayı gastrik asit salınımının azalması gastrik pH'nin artmasına yol açarak bakterilerin bu ortamda serbestçe çoğalmasına neden olur. Gastrik sıvının aspirasyonu da bu nedenle yüksek miktarda organizmanın alt solunum yollarına geçişine neden olur.

Nozokomiyal pnömonin diğer potansiyel patojenleri kontamine aerosollerin inhalasyonundan kaynaklanır.

2.3.4. İdrar Yolu İnfeksiyonları

İdrar yolu infeksiyonları ABD’de tek başına nozokomiyal infeksiyonların en sık nedenidir. Tüm nozokomiyal infeksiyonların %35’ini oluşturur. Sıklığının yanında atfedilen mortalitesi oldukça düşüktür. Yaklaşık %0,1 ancak nozokomiyal idrar yolu infeksiyonları sekonder bakteremi, perinefritik abse, epididimorşit ve prostatite yol açarak önemli morbidite oluşturabilir. Tüm nozokomiyal idrar yolu infeksiyonlarının yaklaşık %80’i üriner kateterlerle ilişkilidir. Bakteriüri tüm kateterli hastaların %30’unda oluşur, bakteriüri riski her kateterizasyon günü için %3 ila 6 arasında değişir.

Nozokomiyal idrar yolu infeksiyonlarının en sık patojeni gram negatif basiller (*E.coli* , *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis* gibi), enterokoklar ve *Candida* türleridir.

Normal şartlar altında üretranın distal kısmından yukarısı sterildir. Mesaneye bakteri girişi olsa bile idrar asiditesi ve osmolalitesi, immünglobinleri, lokal mukozal savunma mekanizmaları, idrar akımı gibi savunma mekanizmaları kolonizasyonu engellemektedir. Üriner kateter varlığında organizmalar kateter yerleştirmesi sırasında doğrudan inokülasyon ve kateterlerin iç lümeni boyunca göç ederek mesaneye ulaşır. Kateter varlığı mesanede bakterilerin çoğalmasına ve yerleşmesine neden olur. Mesane epiteline hasar vererek savunma mekanizmalarının işleyişini bozar ve mesanenin tamamen boşalmasını engeller. Ancak tüm bakteriürik hastalarda klinik idrar yolu infeksiyonu gelişmez, hastaların %70 kadarında bakteriürik atak kendiliğinden düzelir (76).

2.4. Febril Nötropeni

Nötropeni , nötrofil sayısının $<500 /\text{mm}^3$ olması veya $<1000/\text{mm}^3$ olup hızla $\leq 500/\text{mm}^3$ ’e düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanır. Ateş ise oral yoldan ölçümde vücut ısısının bir kez $>38,3^\circ\text{C}$ olması veya 1 saatten uzun süreli $\geq 38^\circ\text{C}$ olması olarak tanımlanır. Febril nötropenik hastaların %48-60’ında dokümente edilen veya gizli infeksiyon vardır ve nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ olan hastaların %16-20

sinde bakteremi görüldüğü bilinmektedir. Ateş başlangıcıyla birlikte bakteremi genelde gram pozitif aerob bakteriler (sıklıkla koagülaz negatif stafilokok, viridans grup streptokok veya *S. aureus* gibi) veya gram negatif aerob basiller (*E.coli*, *K.pneumoniae* veya *P.aeruginosa* gibi) nedeniyle gelişir (77). Mantarlar özellikle geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalarda sıklıkla ikincil infeksiyonlara yol açar ancak nadiren primer infeksiyon etkeni olarak da görülebilir. Febril nötropenik hastaların infeksiyon odağı açısından değerlendirilmesi zordur, çünkü azalmış nötrofil sayısı inflamatuvar cevabın da azalmasına neden olur. Bu yüzden inflamasyon bulguları gizlenmiştir, bu durumdaki hastalarda özel önem göstererek öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Sıklıkla görülen primer infeksiyon odağı gastrointestinal sistemdir. Özellikle de kemoterapiye bağlı görülen mukozal hasar fırsatçı organizmaların invazyonuna yol açarak infeksiyon riskini artırır. İnfeksiyona ilişkin başka bir belirti bulunmamasına karşın febril nötropenik hastaların en az % 60'ında daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen infeksiyon ortaya çıkmaktadır (19). Bu hastalarda başlangıçtaki tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi ciddi mortaliteyle sonuçlanabileceğinden, nötropenik bir hastada ateşin odağı saptanamadığı takdirde derhal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine empirik olarak başlanma zorunluluğu vardır (78). Bu amaçla nötropenik ateşli hastalar yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar . Yüksek riskli grup, altta yatan hematolojik kanseri (akut lösemi, lenfoma gibi) olan, yoğun kemoterapi almış veya alması planlanan, sonuçta beklenen nötropeni süresi 10 gün veya daha uzun olan ve bu dönemin büyük kısmında PNL sayısının $< 100/\text{mm}^3$ olduğu hastalardan oluşmaktadır (77-80). Bu gruptaki hastalarda çoğu kere ciddi mukozit, diare, perianal infeksiyon, yaygın sellülit ve pnömoni gibi asıl tabloya eşlik eden hastalıklar, bazen de kardiyopulmoner yetersizlik, hipotansiyon veya organ disfonksiyonuna işaret eden diğer bulgular mevcuttur. Düşük risk grubu ise, genellikle altta yatan kanserleri remisyonunda olan veya son aldığı kemoterapiden bu yana nötropenin düzelmesi için yeterince zaman geçmiş, klinik olarak genel görünümü iyi, yukarıda sayılan asıl tabloya eşlik eden hastalıklardan her hangi birini taşımayan ve kemik iliği süpresyonunun düzeleceğine ilişkin verilerin olduğu (PNL sayısı $> 100 \text{ mm}^3$ veya trombosit sayısı $75.000/\text{mm}^3$) hastalardan oluşur (77,81,82).

3. BİREY VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları servislerinde Ocak-Ağustos 2004 tarihleri arasında yatan 16 yaş ve üstündeki tüm kanser hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay tarihi ve numarası: 15.03.2005, LUT 05/15).

İç Hastalıkları servislerine 1 Ocak –31 Ağustos 2004 tarihleri arasında yatan tüm kanser hastaları yattıkları günden itibaren taburcu olana veya ölene kadar izlendi (Ek 2). Demografik özellikleri, yattıkları servisler, odaları, altta yatan hastalıkları, hastalığın evresi, kök hücre nakli varlığı ve varsa tipi, eşlik eden başka sistemik hastalıkların varlığı (diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği gibi) kaydedildi. Son bir ay içinde antibakteriyel tedavi, profilaktik antibakteriyel tedavi alıp almadıkları kaydedildi. İnfeksiyona yatkınlık oluşturabilecek santral veya periferik venöz veya arteriyal kateter, üriner veya drenaj kateteri varlığı, parenteral beslenme uygulanması, hemodiyaliz uygulanması, yoğun bakım ünitesinde izlenme veya mekanik ventilasyon ihtiyacı varlığı kaydedildi. Yattıkları süre boyunca primer hastalıklarına yönelik kemoterapi, radyoterapi ve kortikosteroid uygulamaları kaydedildi. Günlük olarak izlenen hastalar ateş veya infeksiyon gelişimi açısından takip edildi. Hastaların primer tedavileri takip eden Hematoloji veya Onkoloji bölümlerince ve yattıkları servis hekimleri tarafından yürütüldü. İnfeksiyon şüphesi olan herhangi bir dönemde hastalar İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'ne danışıldı ve konsültan öğretim üyesinin görüşleri doğrultusunda gerekli tedaviler başlandı. Hastaların tedavisinde veya izleminde izleyen hekimlerin görüşlerini etkileyecek herhangi bir girişimde bulunulmadı. Uygulanan antibakteriyel tedavilerin türleri, tedaviye başlama ve tedavinin kesilme tarihleri, tedavinin hangi endikasyonla başlandığı hasta dosyalarından takip edilerek kaydedildi. Tedaviye başlandığında veya her hangi bir kültür örneği alındığında hastanın vital bulguları ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) kaydedildi. Hastalardan herhangi bir dönemde gönderilen herhangi bir kültür örneğinin tipi, tarihi ve üreme olup olmadığı kaydedildi. İnfeksiyon olsun olmasın

tüm hastaların, gelişmişse, nötropenik dönemleri başlangıç ve bitiş tarihleriyle kaydedildi.

Aynı hastanın yatışı sırasında birden fazla infeksiyon atağı olduğunda, bir ataktaki antibiyotiklerin kesilmesinin ardından en az bir hafta süre geçtikten sonra başlayan infeksiyon atağı yeni bir atak olarak kabul edildi. Bir haftadan kısa süreli antibiyotiksiz dönemi olan hastalarda aynı atağın devamı kabul edildi. Aynı hastanın tekrarlayan yatışlarında da, taburcu olması ile yeni yatış arasındaki süre 10 günden uzunsa yeni yatış olarak alındı, daha kısa ise eski yatışın devamı olarak kabul edildi. Aynı durum dış merkezde yatıp taburcu olduktan sonra hastanemize başvuran hastalarda da uygulandı.

Hastaların kaldıkları odalar izole, tek kişilik veya iki, üç, altı kişilik olarak gruplandı. Altta yatan hastalıklardan metastatik olduğu bilinen solid kanserler ve kötü prognozlu yeni tanı hastalık, relaps veya rezistan hematolojik kanserler ileri evre hastalık olarak kaydedildi.

Hastalarda gelişen infeksiyonların hastane kökenli veya toplumdan kazanılmış olarak sınıflanmaları “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) tarafından 1988 yapılan nozokomiyal infeksiyon tanımlarına göre yapıldı (Ek 1) Kan dolaşımı infeksiyonu, hastalardan ateşli dönemlerde alınan bir veya daha fazla kan kültüründe patojenik organizma izolasyonu varlığına göre belirlendi. Eğer kan kültürü izolatu cilt florasına ait bir üye ise intravasküler kateter varlığı ve antimikrobiyal tedavi başlanmış olması yanında ateşin 38°C üstü veya 36°C altında olması, veya titreme, veya sistolik kan basıncının <90 mmHg olması durumunda anlamlı kabul edildi (59). Febril nötropeni (FEN) atakları klinik infeksiyon, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonlar (bakteremi/fungemi ve diğerleri) veya nedeni bilinmeyen ateş olarak sınıflandı. Hastalar taburcu olana veya ölene kadar takip edildi. İnfeksiyon tedavisinin başarısı varsa ateşin düşmesi, klinik infeksiyonun düzelmesi veya kontrol kültürlerde üreme olmamasına göre belirlenip kaydedildi.

Mikrobiyolojik yöntemler: Hastalardan hastanede yattıkları süre içerisinde alınan tüm kültür örnekleri hastanemiz Klinik Patoloji ve Mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından rutin uygulanan yöntemlerle analiz edildi. Sonuçlara hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından ulaşıldı.

3.2. İstatiksel Analiz

Çalışma süresince takip edilen tüm hastaların verileri oluşturulan Microsoft Excel dosyasına kaydedildi. İstatiksel analiz ise SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılım özellikleri ortalama \pm standart sapma (SS) veya ortanca olarak verildi. Çok sayıda risk faktörü olması ve bağımsız değişkenler grubuna düşen denek sayısının bazı gruplarda çok az olması nedeniyle önce olası risk faktörleri belirlendi. Risk faktörlerinin infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi, mortalite üzerine etkisi Fisher'in kesin ki-kare analizi ile incelendi. Olası Risk faktörleri, görel risk (RR); %95 güven aralığı kullanılarak saptanmaya çalışıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Anlamlı risk faktörü olduğu görülen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle her bir bağımsız değişken için analiz edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

1 Ocak –31 Ağustos 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları servislerinde toplam 473 kanser hastası 818 hastane başvurusu oluşturacak şekilde izlendi. Bu hastaların 286'sı (%60) erkekti ve yaş ortalaması 51 yaş (16-82 yaş) idi (şekil 1) Tüm hastalar için hastanede kalış süresinin ortancası 13 gündü (şekil 2). Tüm hastaların %53'ünde (254 hasta) solid kanser vardı ve solid kanserler arasında en sık akciğer kanseri veya malign plevral mezotelyoma izlendi (69 hasta, tüm solid kanserlerin %27'si). Hematolojik kökenli kanserler arasında ise en sık NHL izlendi (79 hasta, tüm hematolojik kanserlerin %36'sı). Hastaların özellikleri tablo 2' de özetlenmiştir.

4.2. İnfeksiyonların Dağılımı

818 yatış atağı sırasında toplam 384 (% 46) infeksiyon atağı gelişti. Bu infeksiyonların 304'ü (%79) hastane kökenliken 80'i (%21) toplum kökenli olarak kabul edildi. İnfeksiyon gelişen tüm hastaların yaş ortalaması 51±16 yaş (17-82) idi. Hastaların 161'i (%60) erkekti ve ortalama yatış süreleri 38 ± 31 gündü. İnfeksiyon gelişen grubun 158'inde (%59) altta yatan hastalık hematolojik kökenliydi.

Toplam 384 infeksiyon atağı içinde 196'sında FEN atağı gelişti (kanserli hastaları ilgilendiren tüm yatışların %23,9'u, tüm infeksiyonların %51'i). FEN gelişen hastalarda yaş ortalaması 45 yıl (16-82 yıl), ve 84'ü (%67) erkekti. FEN atağı görülen hastaların %87'sinde (110 hasta) hematolojik kökenli kanser vardı. Bu hastalar arasında en sık AML (%27) ve ikinci sırada non-Hodgkin lenfoma tanıları vardı. İnfeksiyon gelişen hastaların demografik verileri ve primer hastalık dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. FEN ve tüm enfeksiyon gelişen hastaların demografik özellikleri

Hasta özellikleri	Tüm hastalar	İnfeksiyon gelişen hastalar	FEN gelişen hastalar
Yaş ortalaması (yıl ±SS)	51±16	51±16	45
Alt-üst sınır	16-82	16-82	16-82
Kadın (n)	187 (% 40)	111 (% 41)	42 (% 33)
Erkek (n)	286 (% 60)	161 (% 59)	84 (% 67)
Yatış süresi (gün)	13±23	38±31	
Altta yatan hastalık (n)			
Hematolojik kanserler	219	158	110
Non-Hodgkin Lenfoma	81	54	33
Akut Miyeloid Lösemi	42	36	35
Akut Lenfositik Lösemi	16	14	13
Multipl Miyelom	34	23	12
Hodgkin Hastalığı	12	8	6
Kronik Lenfositik Lösemi	13	6	3
Kronik Miyeloid Lösemi	5	5	3
Miyelodisplastik Sendrom	4	8	4
Aplastik Anemi	4	4	1
Solid kanserler	254	114	16
Akciğer ca/Malign plevral mezotelyoma	69	29	3
Baş boyun tm	24	5	1
Kolorektal ca	37	14	
Mide ösofagus ca	23	9	3
Kolanjiyelüler ca	2	1	1
Hepatoselüler ca	11	3	1
Pankreas ca	9	5	1
Meme ca	16	8	
Prim. bilinmeyen tm	13	6	
Sarkom	5	4	
Malign mezenkimal tm	4		2
Over ca	8	4	
Endometrium ca	3	2	
Serviks ca	4	3	
Testis ca	7	5	4
Mesane ca	3	3	
Prostat ca	1	1	
Renal cell ca	4	2	
Intrakranial kitle	3	3	2
Malign melanoma	3	1	
Tiroid ca	1	1	
Adrenal tm	1	1	
Nöroendokrin tm	3	-	

Tüm yatış atakları sırasında toplam 242 nötropenik atak oldu ve bu atakların %85'inde FEN görüldü. Tüm nötropenik hastalardaki ortalama nötropeni süresi $15,3 \pm 12,7$ iken, FEN gelişenlerde bu süre ortalama 16.2 gün, FEN olmayan grupta ise 8,2 gündü ($p=0,002$).

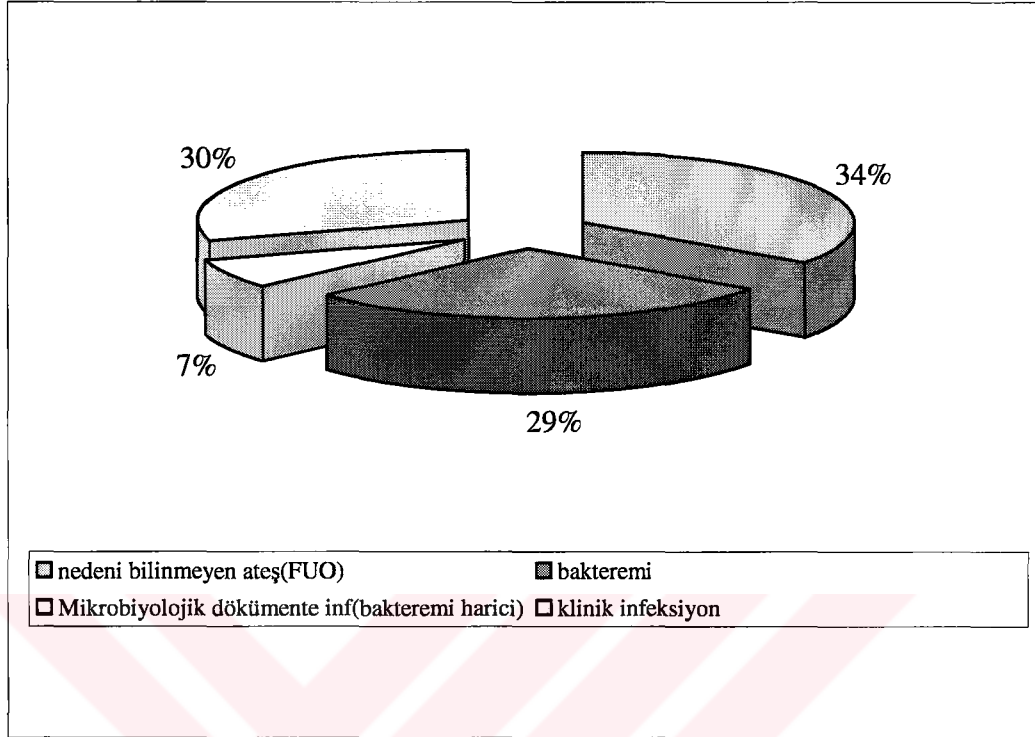
Gelişen tüm infeksiyonlar nötropenik olan ve olmayan grupta ayrı olacak şekilde infeksiyon odaklarına göre sınıflandı. FEN grubunda bakteremi %29 oranında saptanırken atakların %34'ünde nedeni bilinmeyen ateş vardı. Nötropenik olmayan grupta ise %34 oranla solunum sistemi infeksiyonları en sık görüldü, bunu üriner sistem infeksiyonları (%23), gastrointestinal sistem infeksiyonları takip etti. Nötropenik olmayan hastalarda bakteremi %8 sıklıkta görüldü. Nötropenik olmayan ve olan hastalardaki infeksiyonların yerlerine göre dağılımı Tablo 3'de ve Şekil 1-2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda infeksiyon odaklarına göre dağılım.

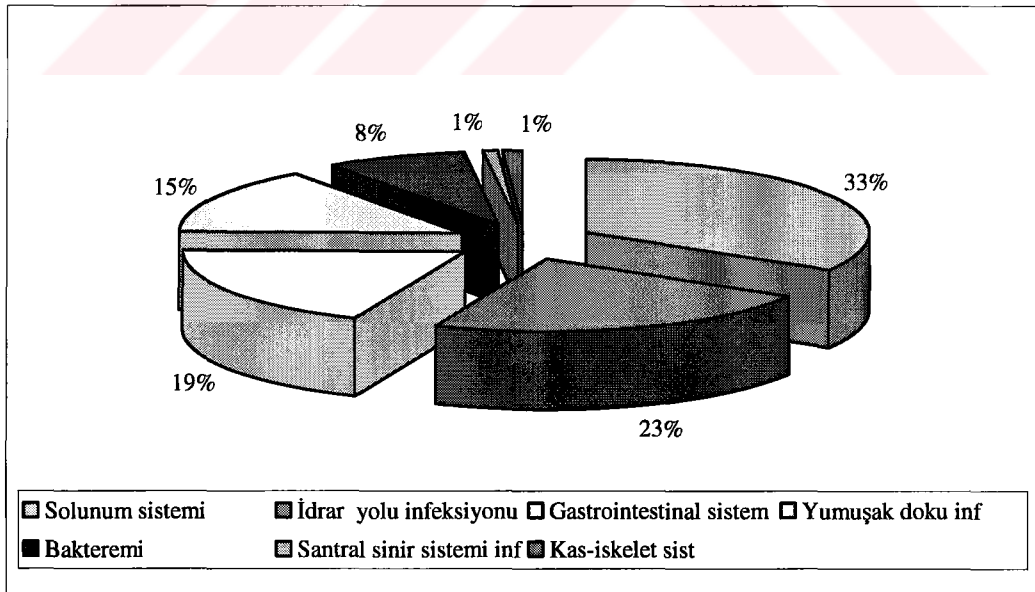
İnfeksiyon adı	Nötropenik Olanlarda*		Nötropenik Olmayanlarda	
	n	%	n	%
Nedeni bilinmeyen ateş (FUO)	72	34	-	-
Bakteremi	59	29	-	-
Mikrobiyolojik dökümente inf (bakteremi harici)	14	7	-	-
Klinik infeksiyon	61	30	-	-
Solunum sistemi	-	-	94	34
İdrar yolu infeksiyonu	-	-	64	23
Gastrointestinal sistem infeksiyonu	-	-	52	19
Yumuşak doku infeksiyonu	-	-	42	15
Bakteremi	-	-	21	8
Santral sinir sistemi infeksiyonu	-	-	4	1
Kas-iskelet sistemi infeksiyonu	-	-	2	1
Toplam	206	100	279	100

*Bazı hastaların bir yatış atağı sırasında iki FEN atağı görüldüğünden toplam FEN atak sayısı farklı çıkmaktadır.

Şekil 1. Nötropenik olanlarda infeksiyonların dağılımı



Şekil 2. Nötropenik olmayanlarda infeksiyonların dağılımı



4.3. Kültür üremeleri

Tüm infeksiyon ataklarının 187'sinde (%48,6) alınan herhangi bir kültür örneğinde etken mikroorganizma üremesi vardı. Bu atakların 81 tanesinde (%21) en az bir adet kan kültürü üremesi görüldü. Alınan 492 farklı kültürde 536 adet patojen organizmanın izole edildiği tespit edildi. Tüm hastalardan alınan kültürler içinde en sık üreme kan kültürlerinde görüldü (tüm hastalarda %29,6 ile nötropenik hastalarda %60,6). Tüm kültürler içinde ikinci sırada idrar kültürü ve daha sonra püy kültürü gelirken, nötropenik olanlarda kateter kültürü ikinci sıklıkta bulundu. Tüm infeksiyonlar ve FEN grubundaki üreme olan kültür tiplerinin dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Üreme tespit edilen kültürlerin alınma yerlerine göre dağılımı

Kültürler	Nötropenik hastalar		Tüm hastalar	
	n	%	n	%
Bronkoalveolar lavaj	2	1	14	2,9
Balgam	7	3,8	43	8,8
Derin trakeal aspirasyon	0	0	1	0,2
İdrar	17	9,2	127	26
Kan	111	60,6	147	29,6
Kateter	31	16,9	41	8,4
Püy	13	7,1	80	16,3
Safra	0	0	23	4,6
Torasentez	0	0	13	2,6
Boğaz	1	0,5	1	0,2
Cilt Biopsisi	1	0,5	1	0,2
Perikard	0	0	1	0,2
Toplam	183	100	492	100

Tüm izolatlar söz konusu olduğunda en sık gram negatif mikroorganizmalar izole edilirken (%51) kan kültürlerinde gram pozitif mikroorganizmalar birinci sıklıkta görüldü (%65). Mantarların her iki grupta izole edilme sıklığı ise sırasıyla %5 ve %9 idi. Bunun yanında hem tüm kültürler içerisinde hem de kan kültürleri içerisinde en sık izole edilen etken mikroorganizma koagülaz negatif stafilkoklardı (KoNS), sırasıyla %22 ve % 49. Her iki grupta ikinci sırada *E.coli* görüldü, %21 ve %8.8. Dikkat çeken bir diğer nokta ise metisilin dirençli KoNS tüm KoNS'nin %86

ve % 70'ini oluşturmıştı. Benzer şekilde *E.coli* üremeleri içinde de sırayla %29 ve % 42 oranında GSBL pozitifliği saptandı. Kan kültürlerinde ve toplam kültürlerde elde edilen üremelerin dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Alınan tüm kültür türlerinde ve kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.

Mikroorganizmaların adı	Kan kültürleri	%	Tüm kültürler	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	5	26	4,8
<i>Staphylococcus aureus</i> (MD)*	2	1,2	9	1,6
Koagülaz negatif stafilokok (KoNS)	11	7	17	3,1
KoNS(MD)	67	42	103	19,2
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1	0,6	7	1,3
<i>Streptococcus viridans</i>	2	1,2	4	0,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	1,9	1	0,1
<i>Streptococcus agalactia</i>	2	1,2	5	0,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1,2	30	5,5
<i>Enterococcus faecium</i>	3	1,9	9	1,6
<i>Enterococcus gall/casse</i>	0	0	2	0,3
<i>Corynebacteria spp.</i>	1	0,6	2	0,3
Gram pozitif toplam	102	%65	215	40
<i>Morexella catarrhalis</i>	0	0	1	0,1
<i>Haemophilus influenza</i>	1	0,60	8	1,4
<i>Escherichia coli</i>	8	5	80	14,9
<i>Escherichia coli</i> (GSBL +)**	6	3,8	33	6,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,2	19	3,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	2,5	17	3,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (GSBL +)	4	2,5	9	1,6
<i>Klebsiella oxytoca</i> (GSBL +)	0	0	2	0,3
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	7	1,3
<i>Enterobacter</i> türleri	2	1,2	15	2,7
<i>Salmonella</i> türleri	3	1,9	3	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	7	49	9,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1	13	2,4
Diğer <i>Acinetobacter</i> türleri	0	0	3	0,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	1,9	9	1,6
<i>Aeromonas</i> türleri	1	0,6	3	0,5
<i>Citrobacter</i> türleri	0	0	2	0,3
Gram negatif toplam	47	30	273	51
<i>Candida albicans</i>	6	3,8	41	7,6
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	2	0,3
<i>Trichosporon</i> türleri	2	1,2	2	0,3
<i>Aspergillus</i> türleri	0	0	1	0,1
<i>Candida glabrata/krusei</i>	0	0	2	0,3
Mantarlar Toplam	8	5	48	9
Toplam	157	100	536	100

*metisilline dirençli, **geniş spektrumlu beta laktamaz

Bakteremi nütropenik hastaların yaklaşık %30'unda görülürken nütropenik olmayanların %8'inde görüldü. Hem nütropenik olanlarda hem de olmayanlarda bakteremi etkeni organizmaların birinci sırasında gram pozitif mikroorganizmalar yer aldı (%70 ve %58). Gram negatifler üremelerin %26,5 ve %33'ünü oluştururken fungus türleri nütropenik olanlarda kan kültürlerinin sadece %3,5'i, nütropenik olmayanların % 9'unu oluşturdu. Organizmalar tek tek ele alındığında ise benzer şekilde metisilin dirençli KoNS %51 ve % 21 oranında birinci sırada görülürken *E.coli* %8,8 ve %9,2 ile ikinci sırada yer aldı. *E.coli*'nin nütropenik olanlarda %40'ı , nütropenik olmayan grupta ise %50'sinin GSBL pozitif olduğu görüldü. Nütropenik olan ve olmayan hastalarda bakteremi etkeni organizmaların dağılımı Tablo 6' da gösterilmiştir.



Tablo 6. FEN olan ve olmayan hastaların kan kültürlerinden izole edilen etken organizmaların dağılımı.

Mikroorganizma adı	Nötropenik olan (n)	%	Nötropenik olmayan (n)	%
MD* KoNS	58	50,8	9	21
KoNS	6	5,3	5	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2,6	5	12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	2,6	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2,6	1	2
MD* <i>S.aureus</i>	2	1,75	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,75	2	4,6
<i>Viridans grup streptokok</i>	1	0,9	1	2
<i>Streptococcus agalactia</i>	1	0,9	1	2
<i>Corynebacteria</i> türleri	1	0,9	0	0
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0	0	1	2
Gram pozitif toplam	80	70	25	58
<i>Escherichia.coli</i>	6	5,3	2	4,6
<i>Escherichia coli</i> (GSBL +)	4	3,5	2	4,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	5,3	5	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (GSBL +)	4	3,5	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,75	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	2,6	0	0
<i>Enterobacter cloaca</i>	2	1,75	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,9	3	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,9	1	2
<i>Aeromonas</i> türleri	1	0,9	0	0
<i>Haemophilus influenza</i>	0	0	1	2
Gram negatif toplam	30	26,5	14	33
<i>Candida</i> türleri	4	3,5	2	4,6
<i>Trichosporon</i> türleri	0	0	2	4,6
Fungus toplam	4	3,5	4	9
Toplam	114	100	43	100

Baktereminin eşlik ettiği FEN tablolarının %29'unda polimikrobiyal kan kültürü üremesi tespit edildi, ancak mortalite açısından bakıldığında monomikrobiyal ve polimikrobiyal ataklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Mikroorganizmalar içerisinde antibiyotik direncine bakıldığında gerek bütün kültürler içerisinde gerekse kan kültürleri içerisinde direnli mikroorganizmaların oranının yüksek olduğu göze çarptı. Antibiyotik direnci açısından *S. aureus* ve KoNS için metisillin direncine, *E.coli* ve *Klebsiella* türleri için geniş spektrumlu beta laktamaz enzim varlığına, *P. aeruginosa* içinse çoklu ilaç direnci olup olmadığına bakıldı. Metisilin direnci ve geniş spektrumlu beta laktamaz durumu Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarında rutin olarak çalışılan antibiyogram ve çift disk sinerji testine göre belirlendi. Çoklu ilaç direnci varlığı ise çalışılmış antibiyogramlardan çıkarıldı; ikiden fazla antipseudomonal antibiyotik grubuna direnci olan suşlar çoklu ilaç direncine sahip kabul edildi.

Nötropenik olan ve olmayan ataklarda elde edilen tüm kültür üremelerinden elde edilen *S.aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiellae* türleri ve *Pseudomonas* türlerinin direnç dağılımları Tablo 7' de gösterilmiştir. Nötropenik olan grupta *E.coli* suşlarının %55'i, *Klebsiella* suşlarının %50'sinde GSBL tespit edildi. Nötropenik olan ve olmayan hastalar arasında tüm kültür izolatları karşılaştırıldığında GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* türleri açısından nötropenik grupta istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0.05$). Diğer mikroorganizmalar için anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda elde edilen tüm izolatlarda bazı organizmaların direnç durumları

		Nötropenik olmayan hastalarda n (%)	Nötropenik olan hastalarda n (%)	Toplam n (%)
<i>E.coli</i>	GSBL (-)	72 (75,7)	8 (44,4)	80 (70,7)
	GSBL(+)	23 (24,3)	10 (55,6)	33 (29,3)
<i>Klebsiella</i> türleri	GSBL (-)	30 (85,7)	6 (50)	36 (76,5)
	GSBL(+)	5 (14,3)	6 (50)	11 (23,5)
<i>S. aureus</i>	Metisilin duyarlı	18 (72)	8 (80)	26 (74)
	Metisilin dirençli	7 (28)	2 (20)	9 (26)
<i>S.epidermidis</i>	Metisilin duyarlı	2 (10,5)	0 (0)	2 (3,7)
	Metisilin dirençli	17 (89,5)	35 (100)	52 (96,3)
<i>P.aeruginosa</i>	MDR*(-)	18 (75)	5 (62,5)	23 (71,8)
	MDR(+)	6 (25)	3 (37,5)	9 (28,2)

* MDR (multi drug resistance): çoklu ilaç direnci

4.4. Risk faktörleri

4.4.1. İnfeksiyon Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi

Hastanede yatan hastalar üzerinde infeksiyon gelişme riskini artırabilecek etkenler önce tek yönlü analiz ile incelendi. Bu analizler sonucunda hastaya otolog veya allojeneik kök hücre nakli yapılmış olması, radyoterapi, hematolojik kanser olması, altta yatan hastalığın ileri evre olması (hematolojik kanserler için relaps, rezistan veya agresif seyirli hastalık; solid kanserler için metastatik hastalık), profilaktik antibakteriyel, antiviral veya antifungal tedavi verilmesi, hospitalizasyondan önceki 1 ay içinde antibiyotik kullanması, santral venöz kateter varlığı, üriner kateter varlığı, drenaj kateteri varlığı, total parenteral beslenme uygulanması, mekanik ventilasyon, yoğun bakımda kalmanın infeksiyon riskini anlamlı şekilde artırdığı görüldü. Anlamlı risk faktörlerinin infeksiyon gelişimi üzerine etkileri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile (ileri doğru basamak yöntemi) incelendiğinde ileri evre hastalığın olması, nötropeni süresinin 7 günden uzun olması ve radyoterapi uygulanmasının riski artırdığı görüldü. Univariate analiz ve multivariate analiz sonuçlarına göre değişkenlerin relatif riskleri ve p değerleri Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.

4.4.2. Bakteremi Gelişimi Üzerine Risk Faktörlerinin Etkisi

Kan kültüründe üreme olması profilaktik antiviral, antibiyotik, antifungal kullanımı, son bir ay içinde antibiyotik kullanımı, santral kateter varlığı, total parenteral beslenme, yoğun bakımda kalmış olmak, kemoterapi uygulanması, kök hücre nakli yapılmış olması, tek kişilik veya izole odada kalıyor olması ve hematolojik kanser varlığı ile istatistiksel anlamlı olacak şekilde arttığı görüldü. Bunların yanında 65 yaşın altında kan kültürü üremesinin arttığı görüldü. Cinsiyet, komorbid hastalıklar, nötropeni süresinin 7 günün altında veya üzerinde olması, radyoterapi uygulanması, altta yatan hastalık evresinin, üriner veya drenaj kateteri veya arteriyel kateter varlığı, diyaliz uygulanması, mekanik ventilasyon veya kök hücre nakil tipinin kan kültürü üremesini anlamlı derecede etkilemediği görüldü. Lojistik regresyon analizi sonucu ise bakteremi riskinin sadece santral venöz kateter

varlığı ile 2,96 kat arttığı görüldü. Tek yönlü ve çok yönlü analiz sonuçlarına göre değişkenlerin relatif riskleri ve p değerleri Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.

Nötropenik hastalarda bakteremi riskini artıran nedenler ise lojistik regresyon analizi sonucu santral venöz kateter varlığıyla 2,42 kat, üriner kateter varlığıyla 7,3 kat, mekanik ventilasyon uygulamasıyla 4,5 kat artığı görüldü.

4.4.3. Mortalite ve Risk Faktörleri

Tüm hastalar için infeksiyon mortalite hızı %17 iken, bakteremisi olan hastalarda mortalite %34 olarak hesaplandı. FEN grubunda ise mortalite hızı %18,4 iken, bakteremini eşlik ettiği FEN ataklarında mortalite %41'e kadar yükselmiş bulundu.

Mortalite için risk faktörleri analiz edildiğinde; santral venöz kateter varlığı, üriner kateteri varlığı, arteryal kateter varlığı, total parenteral beslenme uygulanması, hemodiyaliz uygulanması, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesinde kalmak, son bir ay içinde antibiyotik almış olmak, kemoterapi uygulanması, ileri evre hematolojik hastalığın olması, her hangi bir kültür üremesinin olması ve kan kültürü üremesinin olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu ise bakteremi varlığının mortaliteyi 6 kat, ileri evre hematolojik hastalığın 3,7 kat artırdığı, profilaktik antifungal tedavi uygulanmasının ise 3,3 kat azalttığı görüldü. Tek yönlü ve çok yönlü analiz sonuçlarına göre değişkenlerin relatif riskleri ve p değerleri Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Çeşitli risk faktörlerinin infeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi ve mortalite üzerine olan etkilerinin univariate analiz sonuçları

Olası Risk faktörleri	Rölatif risk (RR)			P değerleri		
	İnfeksiyon gelişimi	Bakteremi	İnfeksiyon mortalitesi	İnfeksiyon gelişimi	Bakteremi	İnfeksiyon mortalitesi
>65 yaş	etkisiz	0,3	etkisiz	-	0,015	-
Cinsiyet	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
Altta yatan hastalığın türü(hematolojik /solid)	2,48	5,7	etkisiz	<0,001	<0,001	-
Altta yatan hastalığın ileri evresi*	2,13	etkisiz	2,6	<0,001	-	0,001
Oda tipi(tek,izole/iki ve daha fazla kişilik)	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
Kemoterapi uygulaması	2,1	2,67	2,5	0,005	0,006	0,001
Radyoterapi uygulaması	2,15	etkisiz	etkisiz	0,005	-	-
Kortikosteroid kullanımı	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
Eski antibiyotik kullanımı	4,18	1,99	etkisiz	<0,001	0,025	-
Antibiyotik profilaksisi	1,7	4,3	etkisiz	0,026	0,01	-
Antiviral profilaksi	4,5	2,89	etkisiz	<0,001	0,04	-
Antifungal profilaksi	5,3	4,10	etkisiz	<0,001	0,05	-
Eşlik eden hastalıklar						
diabetes mellitus	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
KOAHA	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
KAHA	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
Böbrek yetmezliği	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
Santral venöz kateter	4,2	6,93	3,3	<0,001	<0,001	<0,001
Üriner kateter	3,6	etkisiz	11	<0,001	-	<0,001
Arteriyel kateter	**	etkisiz	20	**	-	0,005
Drenaj kateteri**	2,98	etkisiz	2,1	0,002	-	0,039
Hemodiyaliz uygulaması	11,8	etkisiz	21	0,005	-	<0,001
Mekanik ventilasyon	33	etkisiz	76	<0,001	-	<0,001
Yoğun bakım ünitesinde	24	4,39	21	<0,001	0,05	<0,001
Total parenteral beslenme	7,65	4,01	50	<0,001	0,001	<0,001
Nötropeni süresi >7 gün	3,7	etkisiz	etkisiz	<0,001	-	-
Kök hücre nakli	5,9	4,01	etkisiz	-	0,002	-
Kök hücre nakil tipi(allojeneik /otolog)	etkisiz	etkisiz	etkisiz	-	-	-
Bakteremi varlığı	-	-	3,4	-	-	<0,001

* ileri evre hastalık; metastatik solid kanserler, kötü prognozlu, relaps veya rezistan durumdaki hematolojik kanserler. ** risk hesaplanamadı

Tablo 9. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu enfeksiyon gelişimi, bakteremi gelişimi ve mortalite için anlamlı risk faktörleri

	İnfeksiyon gelişimi			Bakteremi gelişimi			Mortalite		
	RR*	P Deęeri	% 95 güven aralığı	RR*	P Deęeri	% 95 güven aralığı	RR*	P Deęeri	% 95 güven aralığı
İleri evrede kanser	3,1	0,009	1,3-7,3	-	-	-	3,7	0,021	1,2-11,6
Nötropeni süresi>7 gün	3,9	0,002	1,6-9,5	-	-	-	-	-	-
Radyoterapi	3,5	0,017	1,2-7,6	-	-	-	-	-	-
Santral venöz kateter	-	-	-	2,96	0,042	1,0-8,0	-	-	-
Antifungal profilaksi	-	-	-	-	-	-	0,31	0,055	0,9-1,0
Bakteremi	-	-	-	-	-	-	6,1	<0,001	2,8-13,2

*rölatif (görel) risk

5. TARTIŞMA

Gelişmiş antikanser tedavilerin sonucu olarak kanser hastalarında günümüzdeki en önemli mortalite ve morbidite nedeni infeksiyonlar haline gelmiştir. Özellikle hastanede yattıkları süre içinde kanser hastalarında daha ciddi ve dirençli mikroorganizmalarla infeksiyonlar görülmektedir. Bu çalışmada amacımız Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları servislerinde 8 ay süreyle izlenen tüm kanser hastalarında gelişen infeksiyon ataklarını, etken mikroorganizmaları saptamak ve infeksiyona yatkınlığı artıran risk faktörlerini ve infeksiyon nedenli mortaliteye katkıda bulunan etkenleri belirlemektir.

Yapılan bu prospektif gözlemsel çalışmada 1 Ocak-31 Ağustos 2004 tarihleri arasında toplam kanser hastalarına ait 818 yatış atağı infeksiyon gelişimi açısından takip edildi ve yatışların %46'sında herhangi bir infeksiyon geliştiği görüldü. Tüm kanserli hasta yatışlarının yaklaşık %24'ünde, tüm nötropenik hastaların ise %85'inde en az bir FEN atağı vardı. Gelişen tüm infeksiyonların %79'u nozokomiyal infeksiyon olarak gelişti.

Tüm FEN ataklarının, literatürle paralel olarak, %65'inde klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş infeksiyon vardı (78,83). Bakteremi ise atakların %29'unda tespit edildi. Literatürdeki çalışmalarda bu oran %11- 38 arasında bildirilmiştir (62,63,84). Hacettepe'de ise 1999 verilerine göre FEN ataklarının %46'sında klinik infeksiyon, %18'inde bakteremi tespit edilmişti. Bakteremilerin %73'ünde gram pozitifler etken olarak gösterilmişti (85). Yine Hacettepe'nin 2001 verilerine göre FEN ataklarının %35'inde klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş infeksiyon varken % 9'unda bakteremi görülmüştü. İzole edilen patojen organizmalar arasında gram pozitiflerin ağırlıkta olduğu bildirilmişti (86). Son yıllar içinde gerek klinik infeksiyon gerekse bakteremi ataklarındaki bu artış ilgili hastane personelinin FEN konusundaki duyarlılığının artmış olması ve ateşli hastalardan daha sık kan kültürü alınmasıyla açıklanabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda, santral kateter varlığı ve infeksiyon bulguları varlığında bir ve daha fazla kan kültürlerinden izole edilen cilt florasına ait organizmaların etken olarak kabul edilmesi de bakteremi sıklığını artırmış olabilir. Bu sıklığı arttıran bir başka faktör de önceki çalışmalar dönemine oranla daha fazla sayıda kök hücre

nakli yapılmaya başlanması ve bu popülasyondaki hasta sayısının artışıdır. Ayrıca son yıllarda hastanede yürütülen tadilat inşaatlarının fazlalığı da bu hasta gurubunda daha sık enfeksiyon görülmesini açıklayabilir.

Nötropenik olmayan hastalardaki enfeksiyonların dağılımına bakıldığında ise birinci sırada solunum yolu enfeksiyonları (%34), ikinci sırada idrar yolu enfeksiyonları (%23) görülürken bakteremi sıklığı %8 olarak bulundu. Bu sıralama 1984'de bildirilmiş NNIS raporu ve SENIC projesiyle farklılık göstermiştir. Bu raporlara göre cerrahi alan enfeksiyonu birinci sıklıkta görülürken solunum yolu enfeksiyonları 2. sıklıkta bulunmuştur (49,50). 1988 yılında bildirilen kanser hastalarında nozokomiyal enfeksiyonun araştırıldığı bir çalışmada ise solunum yolu enfeksiyonu en sık görülürken, bakteremi ikinci sıklıkta görülmüştür (55). Ancak bu çalışmada İç Hastalıkları servisleri incelendiğinden cerrahi alan enfeksiyonunun daha az görülmesi normal karşılanabilir.

Kültür üremeleri söz konusu olduğunda nötropenik olan grupta kan kültürü üremeleri nötropenik olmayanlarda idrar kültürü üremeleri birinci sırayı almıştır. Her iki grupta da kan kültürlerinde gram pozitif mikroorganizmalar en sık izole edildi. Hem tüm kültürler içinde hem de kan kültürleri içinde en sık izole edilen organizmalar metisillin dirençli-koagülaz negatif stafilokoklar (MD-KoNS) olarak bulundu (sırayla, % 51 ve %21). Gram pozitif ve de MD-KoNS bakteremileri insidansındaki artış literatürle aynı doğrultuda hastanemizde de tespit edilmiştir. Öyle ki, 1986-88 ve 1991-1994 yıllarında bildirilen Hacettepe verilerine göre nötropenik hastalardan çeşitli kültürlerde üretilen etken organizmalar arasında birinci sırada gram negatif organizmalar yer aldı, gram pozitif organizmaların sıklığı ise %7,5 ve sonraki yıllarda %40 olarak bildirildi (71,72). Dünya literatürüne bakıldığında da son 20 yıl içinde gram pozitif organizmalar özellikle MD-KoNS bakteremilerinde belirgin artış olduğu görülmektedir. "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center" merkezi verilerinde gram pozitif bakteremi insidansı 1977-1987 yılları arasında %14'den %23'e yükseldiği bildirilmiştir (3,65). Günümüzde ise kanser hastalarındaki gram pozitif kok nedenli bakteremi %55-60 oranında bildirilmiştir (79,87). 2003 yılında kanser hastalarında hastane kökenli baktereminin araştırıldığı bir çalışmada nötropenik olan ve olmayan bakteremi ataklarının %32 ve % 30'unda KoNS etken olarak tespit edilmiştir (59). Başka bir çalışmada ise kanser

hastalarındaki bakteremilerin %19'undan KoNS sorumlu bulunmuştur.(88). Farklı serilerde de KoNS nedeni bakteremi oranları %10-14 civarında bildirilmiştir (89,90). Bizim çalışmamızda verilen oranlar kan kültürleri üremeleri içindeki oranlardır ve bir bakteremi atağı sırasında tekrarlayan üremelerin olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca önceki çalışmaların bir kısmında, cilt florasına ait organizmalar için farklı saatlerde alınmış 2 veya daha fazla kan kültürü anlamlı kabul edildiğinden bizim çalışmamızdaki KoNS oranı yüksek çıkmış olabilir.

Kanser hastalarında gram pozitif organizma infeksiyonlarındaki artışın nedeni olarak daha ciddi kemoterapi rejimlerinin kullanılmaya başlanması sonucunda nötropeni süresinin ve gastrointestinal kanal boyunca gelişen mukozal hasarın uzaması; santral venöz kateterlerin daha fazla kullanılmaya başlanması ve yaygın olarak profilaktik ve tedavi amaçlı antibiyotik kullanımı suçlanmaktadır.

Stafilokoklardaki metisillin direncine benzer şekilde dirençli gram negatif bakteri suşlarının nötropenik hastalarda artışı dikkat çekmiştir. Bu çalışmada nötropenik hastalarda *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarının sırayla %55 ve %50'sinin GSBL ürettiği görüldü. Nötropenik hastalarda bu oran nötropenik olmayanlardan daha yüksekti ($p<0.05$) Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar, mikrobiyolojik olarak oksimino sefalosporinleri hidrolize edebilen, klavulanik asit tarafından inhibe olabilen enzimler olarak tanımlanmaktadır (91). Enzimin yapısında meydana gelen değişiklik, enzim-substrat ilişkisinin sağlandığı aktif bölgede yeni bir modellenmeye yol açarak geniş spektrumlu sefalosporinlerin ve aztreonamın da bu enzimlerin etki spektrumuna girmesini sağlamaktadır.

Ülkemizdeki hastanelerin çoğunda GSBL sentezleyen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatları ciddi birer infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Avrupa'da farklı ülkelerin yoğun bakımlarından elde edilen izolatlarda GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* suşları ortalama %25 sıklığında saptanmıştır (92,93). Bu oran ülkemizdeki izolatlarda %60'a varan oranlara çıkabilmektedir (92-99). GSBL sentezleyen *E. coli* için bu rakam daha düşük olup, yaklaşık %13-36 arasında rakamlar bildirilmiştir (94,96,98,100). Bu rakamlar dünyanın farklı yöreleri arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin yakın zamanda yayınlanan uluslararası bir çalışmada GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* en sık (%45) Güney Amerika ülkelerinden bildirilmiştir. Aynı oran Güneydoğu

Asya'da %25, ABD'de ise %8 olarak saptanmıştır. GSBL sentezleyen *E. coli* için de benzeri bir sıklık sırası saptanmıştır (101). Hastanede yatan hastalarda GSBL sentezleyen bakterilerle kolonizasyon riskini artıran çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında uzun süreli antibiyotik kullanımı, uzun süreli yoğun bakımda yatma, huzurevinde kalıyor olma, alta yatan ciddi ve ağır hastalık varlığı, hastane içinde geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın ve fazla miktarda kullanımı, invaziv işleme maruz kalma, acil abdominal cerrahi, nazogastrik, gastrostomi veya jejunostomi tüpü kullanımı, ventilatör uygulanması, intravasküler kateter kullanımı ve düşük doğum tartısı sayılabilir (102). ESBL sentezleyen bakteri infeksiyonlarının tedavisi konusunda yapılmış prospektif kontrollü çalışma yoktur. Ancak, pek çok retrospektif çalışmada GSBL varlığının mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (103). Nötropenik bakteremi ataklarındaki dirençli *E.coli* ve *K. pneumoniae*'nin incelendiği bir çalışmada elde edilen izolatların %27'sinde GSBL üreten suşlar olduğu bildirilmiştir (104). Tüm dünyada olduğu gibi hastanemizdeki nötropenik hastalarda da GSBL üreten suşların sık görülmeye başlanması belki de yüksek risk grubundaki FEN ataklarında karbapenem grubu antibiyotiklerle empirik tedavi başlanmasını gündeme getirebilir.

Kanser hastalarında infeksiyon gelişmesi konak savunma mekanizması ile patojen organizmalara maruz kalma arasındaki denge sonucu oluşur. Alta yatan hastalığın getirdiği bağışıklık sistemindeki bozuklukların yanında uygulanan sitotoksik tedaviler gerek nötropeniye gerekse yaygın mukozal hasara yol açarak infeksiyon riskini artırmaktadır. Mutlak nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olduğu ve nötropenin 10 günden uzun sürdüğü durumlarda ciddi infeksiyonların daha sık geliştiği bilinmektedir (105). Kemoterapinin yanısıra hastalara uygulanan intravenöz, üretral kateterler, endotrakeal intübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı savunma mekanizmalarını zayıflatarak infeksiyon riskini artırır. Radyoterapi uygulanması da gerek cilt bütünlüğünü bozarak, gerekse nötropeniye neden olarak ve hücrel ve hücrel immüniteyi bozarak infeksiyona yatkınlığı artırmaktadır. Nötropenik hastalarda infeksiyon nedeni mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Bu çalışma da nötropeni süresinin 7 gün ve daha uzun sürmesinin infeksiyon riskini 3,9 kat artırdığını gösterdi. Bunun yanında kötü prognozlu ve ileri evredeki hematolojik ve solid kanser varlığının erken evrelere

oranla infeksiyon riskini 3,1 kat, radyoterapi uygulanmasının da 3,5 kat artırdığı görüldü. Radyoterapinin risk faktörü olarak öne çıkmasının nedeni hastanede yattığı dönemde uygulanan hasta popülasyonunun ya kemoterapi rejimini kaldıramayacak düşükün veya ileri evre hastalığa sahip olması ya da kök hücre nakli öncesi tüm vücut ışınlanması şeklinde uygulanmış olmasına bağlı olabilir.

Bu çalışmada bakteremi için risk faktörleri incelendiğinde en önemli risk faktörünün santral venöz kateter varlığı olduğu görüldü. Gerçekten de son 20 yılda kalıcı vasküler kateterlerin kullanıma girmesi beraberinde infeksiyon riskini de taşımıştır. Santral kateterler, özellikle uzun süreli tedavi uygulanacak veya kök hücre nakli yapılacak hastalarda kullanım kolaylığı sağladığı ve periferik venöz kateter takma zorluğunu ortadan kaldırdığı için hekimler ve hastalar tarafından tercih edilmiştir. 1987 ve 1989 arasında kateter ilişkili bakteremilerin %55'ini gram negatif basiller oluşturmaktaydı (3,106) 1996 yılında ise nötropenik kanser hastalarındaki bakteremilerin en sık kaynağının santral kateterler olduğu ve kateter ilişkili bakteremilerin de en sık KoNS nedeni (%71) olduğu gösterilmiştir (107). Santral kateterlere bağlı infeksiyon gelişimi giriş bölgesinin kolonize olarak mikroorganizmaların kateteri saran dermal tünel içine uzanması, kateterin kullanımı ve sık açılıp kapanmasına bağlı lümen içi kolonizasyonun olması, bakteremi sırasında kateterin hematogen olarak kolonizasyonu (seeding) ve intravenöz olarak kullanılan kontamine ilaç ve kan ürünleri sonucu gelişebilir (73,108-110). Santral venöz kateterlere bağlı görülen infeksiyon komplikasyonları baktereminin yanında kateter giriş yeri infeksiyonu, tünel infeksiyonu ve septik tromboflebit gelişmesidir.

Geçmiş çalışmalarda bakteremi için risk faktörü olarak mukozit de gösterilmiştir (107) ancak bizim çalışmamızda hastalar mukozit açısından takip edilmedi. Retrospektif olarak, antifungal profilaksi ile bakteremi gelişmesini inceleyen bir başka çalışmada, absorbe olabilen ilaçlarla yapılan antifungal profilaksi halinde bakteremi gelişme riskinin artabileceği saptanmıştır (111). Ancak bu çalışmada antifungal profilaksinin bakteremi gelişimini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği görüldü.

Bu çalışmada tüm infeksiyon mortalitesi %17 iken baktereminin eşlik ettiği tablolarda mortalite %34'e yükseldi. Özellikle nötropenik bakteremi infeksiyonlarında mortalite %41'idi. Yapılan çalışmalarda da bakteremi görülen

kanser hastalarındaki mortalite %32 bulunmuş, ve etken patojenlere göre bu riskin değiştiği gösterilmiştir (59). Farklı çalışmalarda ise solid kanserler sırasında görülen bakteremi mortalitesi %20 iken, nötropenik bakteremilere ait mortalite %11 civarında bildirilmiş (112,113). Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri çok yönlü analiz edildiğinde bakteremi varlığı ve ileri evrede kanser hastalığının mortaliteyi artırdığı ve antifungal profilaksinin mortaliteyi azalttığı görüldü. Bakteremik kanser hastalarında mortalite için risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada kemoterapiye bağlı nötropeni, karaciğer veya başka organ yetmezliği, uygunsuz antibiyotik tedavileri ve çoklu dirençli organizmalara bağlı gelişen infeksiyonlar olarak bulunmuştur (114). Profilaktik antifungal rejimlerin uygulanmasına dair yapılmış çalışmalarda yüksek doz kemoterapiye bağlı ciddi nötropenilerde veya kök hücre nakli alıcılarında profilaktik itrakonazol ve flukonazol kullanımının invazif fungal infeksiyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (115,116). 2002 yılında yapılan bir meta analizde de antifungal profilaksinin özellikle uzamış nötropenisi olan kanser hastalarında ve kök hücre nakli alıcılarında yüzeysel mantar infeksiyonlarını ve invazif mantar infeksiyonlarını ve de mantar infeksiyonuna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (117). Bu çalışmada da antifungal profilaksi alan hastaların kök hücre alan hastalar olduğu unutulmamalıdır.

Bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre kanser hastalarının hastanede yatışları sırasında yaklaşık yarısında en az bir infeksiyon gelişmektedir. İnfeksiyonlara yatkınlık sağlayan en önemli faktörler ise altta yatan kanser hastalığının evresi, 7 gün ve daha uzun süreli nötropeni olması ve radyoterapi uygulanmasıdır. Yine görüldü ki, nötropenik atakların yaklaşık %80'inde FEN gelişti. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda hem tüm infeksiyonlar hem de bakteremi etkeni patojenler ağırlıklı olarak gram pozitif mikroorganizmalardı ve gram negatif organizmalar içerisinde dirençli suşların artışı dikkat çekti. Bakteremi varlığı infeksiyon mortalitesini belirgin olarak artırdı. Tüm bunların ışığında kanser hastalarının infeksiyon riskleri açısından bireysel olarak değerlendirilmesi, ateş varlığında infeksiyon etkeni muhtemel patojenler göz önüne alınarak mümkün olan en kısa sürede etkin empirik tedavilerin başlanması önem taşımaktadır. Ayrıca dirençli patojenlerin artıyor olması hastane içerisinde kontrollü ve rasyonel antibiyotik kullanılmasının önemini de vurgulamaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları servislerinde 8 ay süreyle yatan tüm kanser hastalarının izlendiği bu gözlemsel prospektif çalışma sonucunda;

1. 8 aylık takip sonunda toplam 384 infeksiyon atağı gelişmiş (%46), bu atakların %79'unun hastane kökenli olduğu kabul edilmiştir. İnfeksiyon ataklarının %51'i febril nütropeni (FEN) atağı olarak görülmüştür. Nütropenik olmayanlarda en sık görülen infeksiyonlar solunum yolu infeksiyonu (%34) ve ikinci sıklıkta idrar yolu infeksiyonu idi (%64), bakteremi %8 oranında görüldü.
2. FEN ataklarının %66'sında klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş infeksiyon saptanmıştır. Bakteremi sıklığı ise %29 olarak bulunmuştur. Bu oran önceki Hacettepe verilerine göre yüksek bulunmuştur ancak literatürde bildirilen oranlarla paralellik göstermektedir. Bakteremi hızındaki bu artış hastanemizdeki klinik patoloji laboratuvar alt yapısındaki gelişmelere ve hastaların izleyen ekibin nütropenik hastalarda infeksiyona yaklaşıma verdiği önemin artmasına bağlanabilir.
3. Hastalardan elde edilen tüm kültürlerde gram negatif organizmaların (%51) birinci sırada olduğu bulunmuştur. Kan kültürleri açısından bakıldığında ise nütropenik olan ve olmayan grupta gram pozitiflerin önde olduğu ve etken olarak metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokokların (KoNS) birinci sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (sırayla %51 ve %21). Bu veriler hastanemizin önceki verilerinden farklılık göstermiştir.
4. Gram negatifler ele alındığında özellikle nütropenik hastalarda geniş spektumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* ve *Klebsiella* (sırayla %55 ve %50) suşlarının anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Bu artış, hastanemizde kontrollü antibiyotik kullanılmasına önem verilmesi gerektiğini

göstermektedir. Ayrıca risk altındaki nötropenik hastaların empirik tedavi yaklaşımını da gözden geçirmek gerekebilir.

5. İnfeksiyon gelişimini ileri evre kanser hastalığının 3,1 kat, nötropeni süresinin 7 günden uzun olmasının 3,9 kat ve radyoterapi uygulanmasının 3,5 kat artırdığı görülmüştür. Bu risk faktörlerini taşıyan hastaların belirlenmesi ve bireye yönelik koruyucu yaklaşımların uygulanması önerilebilir.
6. Bakteremi gelişiminin en önemli nedeni olarak santral venöz kateter varlığı görülmüştür. Baktereminin mortaliteye katkısı göz önüne alındığında ise hastalarda bilinçli ve hijyen kurallarına uygun kateter kullanımının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastaya ve sağlık personeline kateter kullanımı konusunda özel eğitim verilmesi önemlidir.
7. Bu çalışmada tüm kanser hastalarında infeksiyon nedenli mortalite hızı %17 iken, FEN grubunda %18,4, bakteremisi olan tüm kanserlilerde %34, bakteremiye bağlı FEN ataklarında %41 bulunmuştur. Dolayısıyla FEN gelişen kanserli hastalarda bakteremi gelişme riskini artıran faktörlerin saptanması halinde, bu hastalarda özel bir önem gösterilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.
8. Bu çalışmamızda infeksiyon nedenli mortalite için en önemli risk faktörleri ileri evredeki kanser hastalığı ve bakteremi gelişimi olarak bulunmuştur. Bunun ötesinde antifungal profilaksinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Mortaliteyi azaltmak için yüksek bakteremi riski taşıyan hastaların çok iyi belirlenip tedavilerinde etkili ve hızlı davranılması önem kazanmaktadır.
9. Antifungal profilaksi uygulanması tek yönlü analiz sonucu infeksiyon riskini artırırken çok yönlü analizde mortaliteyi azaltıcı etki göstermiştir. Bu durum çelişkili görülse de literatürde antifungal profilaksinin seçilmiş hastalarda mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın izlendiği randomize kontrollü çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. De Pauw BE, Donnaly JP. Infections in special host. In Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th editions:3079-88.
2. Soave R, Sepkowitz KZ. The Immunocompromised host in: Reese RE, Betts RF, eds. A practical approach to infectious diseases. 3rd ed. Boston, 1991;566-618.
3. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. Clin Infect Dis. 1993 Nov;17 Suppl 2:S322-8.
4. Young L, Management of infections in leukemia and lymphoma at In: Rubin RH, Young LS, eds. Clinical approach to infections in the compromised host. 2nd ed. New York, Plenum, 1988; 322-328.
5. Hoiby N, Johansen HK. Ciprofloxacin in Sweat and antibiotic resistance, The Copenhagen Study Group on antibiotics in Sweat. Lancet,1995;366:1235.
6. Hoiby N, Jarlov JO, Kemp M. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. Lancet, 1997;349:167-169.
7. De Pauw BE, Novakova IR, Donnaly JP. Options and limitations of teicoplanin in febrile granulocytopenic patients. Br J Haematol, 1990;2:1-5.
8. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, Pizzo PA, Walsh TJ. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. Clin Infect Dis. 1992 Apr;14(4):875-83.
9. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. Am J Med. 1994 Sep;97(3):256-64.

10. Dybedal I, Lamvik J. Respiratory insufficiency in acute leukemia following treatment with cytosine arabinoside and septicemia with streptococcus viridans. *Eur J Haematol.* 1989 Apr;42(4):405-6.
11. Peters WG, Willemze R, Colly LP, Guiot HF. Side effects of intermediate- and high-dose cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med.* 1987 Feb;30(1-2):64-74.
12. Guiot HF, Biemond J, Klasen E, Gratama JW, Kramps JA, Zwaan FE. Protein loss during acute graft-versus-host disease: diagnostic and clinical significance. *Eur J Haematol.* 1987 Feb;38(2):187-96.
13. Van der Waaij D. The ecology of the human intestine and its consequences for overgrowth by pathogens such as *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol.* 1989;43:69-87.
14. Donnelly JP, Mascmeyer G, Doeve S. EORTC Probiotic Project Group. *Eur J Cancer* 1992; 28A:873-8.
15. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis.* 1995 Aug;21(2):361-9.
16. Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether D, Mattingly M, Walker P, Pihlstrom B, Ferrieri P, Haake R, Goldman A, Woods W, et al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant.* 1989 Jan;4(1):89-95.
17. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Largent BM, Kaplan A, Lillich TT. Chlorhexidine for prophylaxis against oral infections and associated

complications in patients receiving bone marrow transplants. *J Am Dent Assoc.* 1987 Apr;114(4):461-7.

18. Kolbinson DA, Schubert MM, Flournoy N, Truelove EL. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988 Jul;66(1):130-8.
19. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966 Feb;64(2):328-40.
20. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:107-11.
21. Akova M, Hayran M, Uzun Ö, et al and the Hacettepe Infection-Oncology Group (HIOG). Prognostic factors determining the outcome of empirical antibacterial treatment in neutropenic cancer patients with fever. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. J31. 17-20 September 1995, San Fransisco, USA.
22. Walsh TJ, Hiemenz JW, Anaissie E. Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Infect Dis Clin North Am.* 1996 Jun;10(2):365-400.
23. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med.* 1975 May;135(5):715-9.
24. Pizzo PA. The compromised host. In Goldman L, Bennet JC, eds. *Textbook of medicine, Cecil*, 21th ed. 2000;1569.

25. Chanohc SJ, Pizzo PA. Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: Current states and future prospect. *Semin Oncol* 1997;24:132.
26. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med.* 1976 Mar;84(3):304-15.
27. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infec Dis.*1998;26:781.
28. McGeer A, Feld R: Epidemiology of infection in immunocompromised oncological patients. In Glauser M, Calandra T, eds. *Bailliere's clinical infectious disease.* 1994:415-438.
29. Izutsu KT, Sullivan KM, Schubert MM, Truelove EL, Shulman HM, Sale GE, Morton TH, Rice JC, Witherspoon RP, Storb R, Thomas ED. Disordered salivary immunoglobulin secretion and sodium transport in human chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 1983 May;35(5):441-6.
30. Roy MJ, Walsh TJ. Histopathologic and immunohistochemical changes in gut-associated lymphoid tissues after treatment of rabbits with dexamethasone. *Lab Invest.* 1992 Apr;66(4):437-43.
31. Ferrazzini G, Klein J, Sulh H, Chung D, Griesbrecht E, Koren G. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J Pediatr.* 1990 Nov;117(5):823-6.
32. Kuhns DB, Young HA, Gallin EK, Gallin JI. Ca²⁺ dependent production and release of IL-8 in human neutrophils. *J Immunol.* 1998 Oct 15;161(8):4332-9.
33. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, Smith T, Koller C, Estey E, Robertson LE, Lerner S, Keating M. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived

- prognostic model for response to treatment. *Blood*. 1993 Sep 15;82(6):1695-700.
34. Klempner MS, Noring R, Mier JW, Atkins MB. An acquired chemotactic defect in neutrophils from patients receiving interleukin-2 immunotherapy. *N Engl J Med*. 1990 Apr 5;322(14):959-65.
 35. Segal BH, Walsh TJ, Holland MS. Infections in the cancer patient. In: De Vito VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer*, 6.baskı, 2815-62.
 36. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 May;23(2):219-37.
 37. Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, Gordon RS Jr. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1974 Jan-Feb;17(1):1-10.
 38. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp.: implications for pathogenesis. *Microbiology*. 1994 Sep;140 (Pt 9):2475-9.
 39. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
 40. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, Meunier F, Feld R, Zinner S, Klastersky J, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer*. 1994;30A(4):430-7.

41. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med.* 1988 Sep;85(3):391-8.
42. Lum LG. The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood.* 1987 Feb;69(2):369-80.
43. Mackall CL, Gress RE. Pathways of T-cell regeneration in mice and humans: implications for bone marrow transplantation and immunotherapy. *Immunol Rev.* 1997 Jun;157:61-72.
44. Matsue K, Lum LG, Witherspoon RP, Storb R. Proliferative and differentiative responses of B cells from human marrow graft recipients to T cell-derived factors. *Blood.* 1987 Jan;69(1):308-15.
45. Kalhs P, Kier P, Lechner K. Functional asplenia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1990 Nov 15;113(10):805-6.
46. Kalhs P, Panzer S, Kletter K, Minar E, Stain-Kos M, Walter R, Lechner K, Hinterberger W. Functional asplenia after bone marrow transplantation. A late complication related to extensive chronic graft-versus-host disease. *Ann Intern Med.* 1988 Sep 15;109(6):461-4.
47. Kereselidze T, Mangay M, Glaces A. Nosocomial infections-What WHO is doing? *J Hosp Infec* 1984;5(suppl A):7-11.
48. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infection in medical intensive care units in United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med* 1999;27:887-892.
49. Horan TC, White JW, Jarvis WR, Emori TG, Culver DH, Munn VP, Thornsberry C, Olson DR, Hughes JM. Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1986;35(1):17SS-29SS.

50. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol.* 1985 Feb;121(2):159-67.
51. Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *J Chemother* 1997;9:411-4.
52. Huskins WC, O'Rourke EJ, Rhinehart E, Goldman DA. Infection control in countries with limited sources."Hospital Epidemiology and Infection Control"(Ed.Mayhall CG). Lipincott Williams & Wilkins, Philedelphia, 200:1489-1513.
53. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastaneleri İnfeksiyon Surveyans Verileri (yayımlanmamış data).
54. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med.* 1972 Nov;77(5):707-14.
55. Rotstein C, Cummings M, Nicolaou AL, Fitzpatrick J. Nosocomial infection rates at an oncology center. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1988;9(1): 13-9.
56. Engelhart S, Glasmacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 May;23(5):244-8.
57. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis.* 1997 Jun;24(6):1068-78.

58. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control*. 2000 Dec;28(6):429-48.
59. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel R P, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasmas in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36.
60. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17.
61. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of European Prevalence of Infection in Intensive Care (epic) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274(8):639-44.
62. Klatersky J. Current attitudes for therapy for febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. *Curr Opin* 1999; 29: 239-44.
63. Serody JS. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 217-9.
64. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. *Am J Med*. 1977 May;62(5):731-42.
65. Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P, Blevins A, Armstrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med*. 1987 Apr;82(4):723-30.

66. Kilton LJ, Fossieck BE Jr, Cohen MH, Parker RH. Bacteremia due to gram-positive cocci in patients with neoplastic disease. *Am J Med.* 1979 Apr;66(4):596-602.
67. Viscoli C, Van der Auwera P, Meunier F. Gram-positive infections in granulocytopenic patients: an important issue? *J Antimicrob Chemother.* 1988 Apr;21 Suppl C:149-56.
68. Awada A, van der Auwera P, Meunier F, Daneau D, Klastersky J. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1992 Jul;15(1):33-48.
69. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996 Apr;15(4):291-6.
70. Krupova I, Kaiserova E, Foltinova A, Kovacicova G, Kiskova M, Krchnakova A, Kunova A, Trupl J, West D, Krcmery V Jr. Bacteremia and fungemia in pediatric versus adult cancer patients after chemotherapy: comparison of etiology, risk factors and outcome. *J Chemother.* 1998 Jun;10(3):236-42.
71. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, et al: Ateşli nütropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989; 22:227-40-2.
72. Akova M, Hayran M, Ünal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. Abstract Book of 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 255. September 3-8, 1995. Istanbul, Turkey.

73. Pearson ML, The Hospital Infection Control Practices Advisory Comitee:Guideline for prevention of intravascular device related infections. *Infec Control Hosp Epidemiol* 1996;17:438.
74. Centers for Disease Control and Prevention: Draft guideline for prevention of surgical site infection. *Fed Reg* 1998, 63:33168.
75. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH ve ark. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hospital Epidemiol.* 1994;15:587.
76. Jernigan JA. Nosocomial infections in. Goldman L, Bennet JC, eds. *Textbook of medicine, Cecil*, 21th ed. 2000;1581.
77. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 15;34(6):730-51. Epub 2002 Feb 13.
78. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323.
79. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora Dergisi*, 2004;9:5-28
(Kaynak metin <http://www.febrilnotropeni.net> adresinde görüntülenebilir).
80. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: *Handbook of Supportive Care in Cancer*. Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J (eds). New York: Marcel Dekker, Inc,1995:1-44.
81. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:919 (1993).

82. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341:305 (1999).
83. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis*. 1997 Feb;24 Suppl 2:S256-65.
84. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy with acute myeloid leukemia. *Infection* 200;28:367-73.
85. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Unal S, Kars A, Kansu E. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents*. 1999 Sep;13(1):15-9.
86. Erman M, Akova M, Akan H, Korten V, Ferhanoglu B, Koksali I, Cetinkaya Y, Uzun O, Unal S; Febrile Neutropenia Study Group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(11):827-31.
87. Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1990;26(5):569-74.
88. Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Nucci M, Dias LM, Goncalves VM. Epidemiology of bloodstream infections at a cancer center. *Sao Paulo Med J*. 2000 Sep 7;118(5):131-8.

89. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Rampal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:947-53.
90. Spanik S, Kukuckova E, Pichna P. Analysis of 553 episodes of monomicrobial bacteraemia in cancer patients: any association between risk factors and outcome to particular pathogen? *Support Care Cancer* 1997; 5:330-3.
91. Bradford P. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
92. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. From intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:409-24.
93. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. Collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183-9.
94. Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:373-8.
95. Gulay Z, Thomson CJ, Yulug N, Amyes SG. High prevalence of extended spectrum beta-lactamase production among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at a University Hospital in Turkey. *J Chemother.* 2000;12:145-52.
96. Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospitals in Turkey. Evaluation of the prevalence of extended-spectrum and inducible beta-

lactamases using different E-test strips and direct induction methods. *Chemotherapy*. 2001;47:396-408.

97. Köseoğlu Ö, Kocagöz S, Gür D, Akova M. Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: study of gram-negative bacilli and their sensitivity patterns. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:447-81.
98. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. *J Chemother*. 2002 Apr;14(2):140-6.
99. Aktas E, Yigit N, Yazgi H, Ayyildiz A. Detection of antimicrobial resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* strains from infected neonates. *J Int Med Res*. 2002;30:445-8.
100. Jones RN, Pfaller MA; The MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:708-12.
101. Winokur PL, Canton R, Caselas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;32(suppl 2):S94-103.
102. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.

103. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, et al. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *J Med Microbiol*. 2001;50:642-5.
104. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med*. 2002 Dec;28(12):1718-23.
105. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncol*. 2003 Oct;4(10):595-604.
106. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997 Apr;24(4):584-602.
107. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Apr;15(4):291-6.
108. I. Raad, W. Costerton, U. Sabharwal, M. Sacilowski, E. Anaissie and G.P. Bodey, Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement, *J. Infect. Dis*. 1993;168:400-7.
109. R.O. Darouiche, II. Raad, S.O. Heard, J.I. Thornby, O.C. Wenker, A. Gabrielli *et al.* and for the Catheter Study Group, A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters, *New Engl. J Med*. 1999;340: 1-8.

110. D.G. Maki and L.A. Mermel, Infections due to infusion therapy (4th ed) In: J.V. Bennett and P.S. Brachman, Editors, *Hospital infections*, Lippincott-Raven, Philadelphia (1998), 689–724.
111. Viscoli C, Paesmans M, Sanz M, et al. Association between antifungal prophylaxis and rate of documented bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1532-7.
112. Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolakou H, Mavroudis D, Georgoulas V, Rolston KV, Kontoyiannis DP, Galanakis E, Samonis G. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection*. 2004 Apr;32(2):65-71.
113. Mrazova-Studena M, Drgona L, Spanik S, Krupova I, Balaz M, Pichna P, Koren P, Sufliarsky J, Mardiak J, Kunova A, Trupl J, Krcmery V Jr. Bacteremia in neutropenic versus nonneutropenic cancer patients: etiology and outcome in 401 episodes. *Neoplasma*. 1997;44(5):314-8.
114. Spanik S, Sufliarsky J, Mardiak J, Sorkovska D, Trupl J, Kunova A, Kukuckova E, Rusnakova V, Demitrovicova A, Pichna P, Krupova I, Kralovicova K, Mateicka F, West D, Krcmery V Jr. Predictors of mortality in bacteremic cancer patients: retrospective analysis of 64 deaths occurring among 262 bacteremic episodes. *Support Care Cancer*. 1998 May;6(3):291-4.
115. Prophylaxis of fungal infection in patients with hematologic neoplasms and severe neutropenia after high-dose chemotherapy. *Antibiot Khimioter*. 2004;49(8-9):52-6.
116. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic

hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003 May 6;138(9):705-13.

- 117.** Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer.* 2002 Jun 15;94(12):3230-46.



EK 1**NOZOKOMİYAL İNFEKSİYON TANI KRİTERLERİ****1. CERRAHİ ALAN İNFEKSİYONU:**

Cerrahi alan infeksiyonları üç alt gruba ayrılır: yüzeysel insizyonel, derin insizyonel ve organ/boşluk.

a. Yüzeysel insizyonel Cerrahi Alan infeksiyonu:

Ameliyattan sonraki 30 gün içinde gelişen, sadece insizyon yapılan cilt ve ciltaltı dokusunu ilgilendiren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu infeksiyon yüzeysel insizyonel cerrahi alan infeksiyonu olarak değerlendirilir:

1. Yüzeysel insizyondan pürülan drenaj olması,
2. Yüzeysel insizyondan aseptik olarak elde edilen sıvı veya doku kültüründe organizma izole edilmesi,
3. İnfeksiyon belirti ve bulgularından en az birinin - ağrı veya hassasiyet, lokal şişlik, kızarıklık, ısı artışı - bulunması ve insizyon kültür-negatif değilse cerrahın insizyonu yeniden açması.
4. Cerrahın veya konsültan doktorun yüzeysel insizyonel cerrahi alan infeksiyonu tanısı koyması.

b. Derin İnsizyonel Cerrahi Alan İnfeksiyonu:

Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant (prostetik kalp kapağı, insan dokusundan olmayan damar grefti, mekanik kalp veya kalça protezi gibi insan dokusu kökenli olmayan implante edilmiş yabancı cisim) yoksa ameliyattan sonraki 30 gün, implant varlığında bir yıl içinde gelişen, ameliyata bağlı görünen, insizyon bölgesinde derin yumuşak dokuları (fasiya ve kas tabakaları) ilgilendiren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu infeksiyon derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu olarak ele alınmalıdır:

1. Organ veya boşluk komponentinden kaynaklanmayan derin insizyondan pürülan drenaj olması,
2. Hastada ateş (>38°C), lokal ağrı veya hassasiyetler. en az birinin olduğu durumda ve insizyon kültür-negatif değil iken derin insizyonun spontan açılması ya da cerrahın açması,

3. Doğrudan doğruya muayenede, yeniden ameliyatta ya da histopatolojik veya radyolojik incelemede derin insizyonu ilgilendiren abse veya başka bir infeksiyon bulgusu saptanması,
4. Cerrahın veya konsültan doktorun derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu tanısını koyması.

c. Organ/Boşluk Cerrahi Alan İnfeksiyonu:

Organ veya boşluk cerrahi alan infeksiyonu, insizyon dışında ameliyatta açılan veya manipüle edilen herhangi bir anatomik organ veya boşluğu ilgilendirir. İnfeksiyon yeri daha ayrıntılı olarak bildirilir (Tablo). Örneğin, appendektomi sonrası gelişen subdiafragmatik abse, intra-abdominal bölgede gelişen bir organ/boşluk cerrahi alan infeksiyonu olarak değerlendirilmelidir.

Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant yoksa ameliyattan sonraki 30 gün, implant varlığında bir yıl içinde gelişen, ameliyata bağlı görünen, ameliyat sırasında açılan veya manipüle edilen, insizyon dışında kalan anatomiyi (organ veya boşlukları) ilgilendiren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu infeksiyon organ/boşluk cerrahi alan infeksiyonu olarak ele alınmalıdır:

1. Organ veya boşluğa yerleştirilmiş bir drenajdan pürülan drenaj gelmesi,
2. Organ veya boşluktan aseptik olarak alınan sıvı veya dokuda organizma izole edilmesi,
3. Doğrudan doğruya muayenede, yeniden ameliyatta veya histopatolojik ya da radyolojik incelemede organ veya boşlukta abse veya infeksiyona ilişkin diğer belirti ve bulguların olması,
4. Cerrahın veya konsültan doktorun organ veya boşluk cerrahi alan infeksiyonu tanısını koyması

Tablo. Organ/boşluk cerrahi alan infeksiyonlarının özel yerleşimleri.

Arteriyel veya venöz infeksiyon	Eklem veya bursa
Endokardit	Osteomyelit
Miyokardit veya perikardit	Disk aralığı
Mediastinit	Menenjit veya ventrikülit
Meme absesi veya mastit	Menenjit olmadan spinal abse
Göz, konjunktivit dışında	İntrakraniyal, beyin absesi veya dura infeksiyonu
Kulak, mastoid	Gastrointestinal kanal
Ağız boşluğu (dil, dişetleri veya ağız)	İntra-abdominal, başka yerde bildirilmeyen
Üst solunum yolları, farenjit	Endometrit
Sinüzit	Vajinal "cuff" infeksiyonları
Diğer alt solunum yolları infeksiyonları	Diğer erkek veya kadın genital sistem infeksiyonları

2. PRİMER KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARI:

Primer kan dolaşımına ilişkin infeksiyonlar laboratuvar olarak kanıtlanmış infeksiyonları ve klinik sepsisi içerir.

a. Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı infeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki infeksiyon ile ilişkili olmaması: Başka bir yerdeki infeksiyonla ilişkili patojen kan kültüründe ürerse bu "sekonder kan dolaşımı infeksiyonu" olarak kabul edilmelidir. intravasküler katetere bağlı bakteremi ise primer kan dolaşımı infeksiyonu olarak ele alınır.
2. Ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus sp.*, *Propionibacterium sp.*, koagülaz-negatif stafilokoklar veya

mikrokoklar) iki farklı kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması,

- Hastada intravasküler bir cihaz varsa kültürde cilt flora üyesi bir organizma üremesi ve doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması,
- Kanda patojene ait antijenin saptanması ve başka bir bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması

b. Klinik sepsis tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri olmalıdır:

1. Başka bir nedene bağlanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg) veya oligüriden $\leq 20\text{ml/saat}$) birinin ve aşağıdakilerden hepsinin olması:

- Kan kültürü alınmamış olması, kültürde üreme olmaması veya kanda antijen saptanmaması,
- Başka bir bölgede infeksiyon olmaması,
- Doktorun sepsis için uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması.

3. ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU:

Bu grupta semptomatik üriner sistem infeksiyonu, asemptomatik bakteriüri ve üriner sistemin diğer infeksiyonları yer alır.

a. Semptomatik üriner sistem infeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik duyarlılık bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi,
2. Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - "Dipstick" testinin lökosit esteraz ve/veya nitrat için pozitif olması,
 - Piyüri (≥ 10 lökosit/ml idrar veya santrifüj edilmemiş idrarın büyük büyütmesinde ≥ 3 lökosit),
 - Santrifüj edilmemiş idrarın Gram yaymasında bakteri görülmesi,

- Miksiyon yoluyla alınmamış iki idrar kültüründe >100 koloni/ml aynı üropatojenin (Gram-negatif bakteriler veya Staphylococcus saprophyticus) üremesi,
- Uygun antibiyotik alan bir hastada üropatojen bir mikroorganizmanın 5.10^5 koloni/ml saf olarak üremesi,
- Doktorun üriner infeksiyon tanısı koyması,
- Doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması.

b. Asemptomatik bakteriüri tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri olmalıdır:

1. İdrar kültürü alınmadan 7 gün öncesine dek üriner kateter bulunan bir hastada ateş (>38°C), poliaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet olmaması ve idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi.
2. İki idrar kültüründen ilki alınmadan 7 gün öncesine dek üriner kateter bulunmayan bir hastada ateş (>38°C), poliaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet olmaması ve idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi.

c. Üriner sistemin (böbrekler, üreter, mesane, üretra veya retroperitoneal \ ya da perinefritik boşluklardaki dokular) **diğer infeksiyanları** için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. İlgili taraftaki sıvı (idrar dışında) veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
2. Doğrudan doğruya muayenede, ameliyatta veya histopatolojik inceleme sırasında abse veya başka bir infeksiyon bulgusu saptanması,
3. Ateş (>38°C), ilgili tarafta lokalize ağrı veya hassasiyetten ikisi ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - İlgili taraftan pürülan drenaj,
 - Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
 - İnfeksiyonun radyolojik belirti (ultrasonografi, BT, MR görüntüleme ve radyonüklid inceleme sonuçlarını kapsar),
 - Doktorun infeksiyon tanısı,
 - Doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması.

4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İNFEKSİYONU:

Santral sinir sistemi infeksiyonu intrakraniyal infeksiyon, menenjit veya ventrikülit ve menenjit olmadan spinal absesi kapsar.

a. İntrakraniyal İnfeksiyon (beyin absesi, subdural veya epidural infeksiyon, ensefalit) için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Beyin dokusu veya duradan alınan kültürde mikroorganizma üremesi,
2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya intrakraniyal infeksiyona ilişkin bulguların saptanması,
3. Başka nedenlerle açıklanamayan baş ağrısı, sersemlik, ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), fokal nörolojik belirtiler, bilinç durumunda değişiklik veya kontüzyondan ikisinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - İğne aspirasyonu veya cerrahi sırasında ya da otopside biyopsi ile alınan beyin veya abse dokusunun mikroskopik incelemesinde mikroorganizma görülmesi,
 - Kan veya idrarda pozitif antijen testi,
 - İnfeksiyona ilişkin radyolojik bulgular,
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış.

b. Menenjit veya ventrikülit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Serebrospinal sıvıdan (SSS) mikroorganizma izole edilmesi,
2. Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, ense sertliği, meningeal belirtiler, kraniyal sinir belirtileri veya irritabiliteden birinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - SSS'da lökosit artışı, protein düzeyinde yükselme ve/veya glukozda düşme,
 - SSS Gram boyamasında mikroorganizmanın görülmesi, kan kültüründen mikroorganizma izole edilmesi,
 - SSS, kan veya idrarda pozitif antijen testi,

- Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış.

c. Menejit olmaksızın spinal abse (SSS veya komşu kemik yapılarda tutulum olmaksızın spinal epidural veya subdural boşluğun absesi) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Spinal epidural veya subdural boşluktaki absenin kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
2. Ameliyat veya otopsi sırasında ya da histopatolojik incelemede spinal epidural veya subdural boşlukta abse görülmesi,
3. Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), sırt ağrısı, fokal hassasiyet, radikülit, paraparezi veya paraplejiden birinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Spinal abseyle ilişkin radyolojik bulgular.

5. İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYON

(Safra kesesi, safra yolları, viral hepatit dışında karaciğer, dalak, pankreas, periton, subfrenik veya subdiafragmatik boşluk ve başka bir yerde geçmeyen diğer intraabdominal doku veya alanlar) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile intraabdominal boşluktan alınan pürülan materyelin kültüründe mikroorganizma üremesi,
2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya başka bir infeksiyon bulgusunun saptanması,
3. Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), bulantı, kusma, karın ağrısı veya sarılıktan ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Cerrahi olarak yerleştirilmiş bir drenaj (kapalı vakum drenaj sistemi, açık dren veya T-tüpü dreni, vb.) gelen drenajın kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile alınan drenaj veya dokunun Gram boyamasında mikroorganizma görülmesi,

- Kan kültüründe üreme olması ve enfeksiyona ilişkin radyografik bulgular.

6. ALT SOLUNUM YOLLARI İNFEKSİYONU (PNÖMONİ HARİÇ):

Alt solunum yolları enfeksiyonu (pnömoni hariç), bronşit, trakeobronşit, bronşiolit, trakeit, akciğer absesi ve ampiyem gibi enfeksiyonları kapsar.

a. Pnömoni olmaksızın, bronşit, trakeobronşit, bronşiolit ve trakeit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Hastada klinik veya radyolojik olarak pnömoni bulguları olmaksızın ateş (>38°C), öksürük, balgam çıkarma veya balgam miktarında artış, ronküsler, wheezing'den ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Derin trakeal aspirat veya bronkoskopiyle alınan kültürde üreme olması,
 - Solunum sekresyonlarında pozitif antijen testi.

b. Solunum sisteminin diğer enfeksiyonlarının tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Yaymada mikroorganizma görülmesi veya akciğer dokusu veya sıvıdan (plevral effüzyon dahil) alınan kültürde mikroorganizma üremesi,
2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede akciğer absesi veya ampiyemin görülmesi,
3. Akciğerin radyografik incelemesinde abse kavitesinin görülmesi.

7. DERİ VE YUMUŞAK DOKU İNFEKSİYONU:

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, insizyonel yara enfeksiyonu dışında kalan deri enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, dekübitus ülseri enfeksiyonu, yanık enfeksiyonu, meme absesi veya mastit, omfalit, bebek püstülosisi ve yenidoğanın sünnnet enfeksiyonunu kapsar. Her bir enfeksiyon için ayrı kriterler geliştirilmiştir.

a. Deri enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Pürülan drenaj, püstüler, veziküller,

2. İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, şişlik, kızarıklık, ısı artışından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:

- İlgili bölgeden alınan aspirat veya drenajın kültüründe mikroorganizma izle edilmesi (organizma normal deri florası elemanlarından biriye saf kültür halinde üremiş olmalıdır), kan kültüründe üreme olması,
- İnfekte doku veya kanda pozitif antijen testi,
- İlgili dokunun mikroskopik incelemesinde multinükleer dev hücrelerin görülmesi,
- Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış.

b. Yumuşak doku infeksiyonu (nekrotizan fasiit, infeksiyöz gangren, nekrotizan sellülit, infeksiyöz miyozit, lenfadenit veya lenfanjit) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. İlgili bölgeden alınan doku veya drenaj kültüründe mikroorganizma üremesi,
2. İlgili bölgeden pürülan drenaj,
3. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya başka b infeksiyon bulgusunun saptanması,
4. İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, kızarıklık, şişlik, ısı artışından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Kan kültüründe üreme olması,
 - Kanda veya idrarda pozitif antijen testi,
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış.

c. Dekübitus ülseri infeksiyonunun tanısı için şu kriter sağlanmalıdır: Kızarıklık, hassasiyet veya yara kenarlarında şişlikten ikisi ve aşağıdakilerden biri:

1. İğne aspirasyonu ile alınan sıvı veya ülser kenarından alınan doku biyopsisinde üreme olması,
2. Kan kültüründe üreme olması.

Ek 2

HÜTF İç Hastalıkları servisinde izlenen kanser hastalarında saptanan infeksiyon odakları ve üretilen etken mikroorganizmalar araştırması:

Ad- soyad :

Yaş :

Cinsiyet :

Tanı : Hematolojik:

evre:

Solid:

evre :

Hastalığın durumu : yeni tanı remisyon relaps refrakter diğer

KİT : var yok tarih allojeneik otolog

GVHD. var yok akut kronik

Yatış tarihi .

Oda tipi. izole tek kişilik 2 kiş 6 kiş kit odası YBÜ

Taburcu Tarihi :

KT tarihi

KT rejimi:

Ek sorun: steroid: ATG/ALG: hipogamaglobulinemi

Komorbid hastalıklar:

Profilaktik ab kullanımı / tarih:

Son 1 ayda ab kullanımı/süre/ tarih:

Empirik ab tedavisi:

Başlama tarihi:

Saptanan inf odağı:

Nötropenik dönem : başlama: bitiş:

CVP kateteri:

perif. Kateter:

drenaj kateteri:

Art. Line:

üriner kateter:

TPN:

dializ:

MV ihtiyacı:

Ateş düşme tarihi :

Sonuç :

tarih	Kültür alanı	üreme	Ab hassasiyeti

Vital bulgu	Kültür alındığında	Ab başlandığında
ANC		
VI		
KB		
N		

ANC: abzölü nötrofil sayısı , VI : vücut ısısı, KB: kan basıncı, N:nabız