

**T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KULLANILAN  
ANTİBİYOTİKLERE BAĞLI GELİŞEN YAN ETKİLERİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hafize KURT**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ülkü ERGENE**

**Manisa, 2012**

## ÖNSÖZ

İç Hastalıkları ihtisasım süresince, hekimlik sanatı adına, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT, Prof. Dr. Ülkü ERGENE, Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR, Prof. Dr. Ender ELLİDOKUZ, Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY, Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN, Prof. Dr. Timur PIRILDAR, Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ, Doç. Dr. Gamze GÖKSEL, Yard. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU ve Yard. Doç. Dr. Elmas KASAP'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu tezimin hazırlanmasında fikirleriyle bana destek veren, bilgi ve tecrübesiyle katkıda bulunan ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Ülkü ERGENE' ye ayrıca teşekkür ederim. Yine istatistik aşamasında yardımlarından ötürü Halk Sağlığı A.D. asistan hekimi Bahadır DEDE'ye teşekkür ederim.

İç Hastalıkları ihtisasım süresince, bir aile gibi olduğumuz Uzm. Dr. Ayça İNCİ, Dr. Özden YILDIRIM ve Dr. Edip Gökalp GÖK başta olmak üzere tüm yan dal uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve hakkı geçen tüm personel arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Bu güne kadar hayatımın her döneminde bana destek veren, sonsuz sevgileriyle yanımda olan anne ve babam başta olmak üzere tüm aileme ve son olarak iyi günümde kötü günümde her zaman yanımda olduğunu bildiğim değerli eşim Dr. Hakkı KURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
KISALTMALAR .....	IV
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Febril Nötropeni .....	2
2.1.1. Febril Nötropeni Tanımı .....	2
2.1.2. Nötropenik Hastalarda Ateş Nedenleri .....	4
2.1.3 Enfeksiyon Kategorileri ve Etkenleri .....	5
2.1.4 Febril Nötropenili Hastalarda Risk Sınıflandırılması .....	9
2.2. Febril Nötropenik Hastaların Değerlendirilmesi .....	12
2.2.1. Öykü ve fizik muayene .....	13
2.2.2. Temel laboratuvar testleri .....	13
2.2.3 Klinik mikrobiyolojik incelemeler .....	13
2.2.4 Radyolojik İncelemeler .....	14
2.2.5 Sürveyans kültürleri .....	14
2.2.6 Fungal enfeksiyonlara yönelik tetkikler .....	15
2.2.7. Febril nötropenide özel klinik durumlar .....	16
2.2.7.1. Mukozit .....	16
2.2.7.2. Kateterle İlişkili Enfeksiyonlar .....	17
2.3. Nötropenik Ateşte Tedavi Prensipleri .....	18
2.3.1. Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi .....	18
2.3.2 Başlangıçta ampirik, oral antibakteriyel tedavi .....	24
2.3.3. Ampirik tedavide değişiklikler ve tedavi süresi .....	25
2.3.3.1. İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda tedavi .....	26
2.3.3.2. 72. saatte ateşi devam eden hastalarda tedavi .....	27
2.3.3.3. Çoklu Dirençli Bakteri Direnci Saptanan Durumlarda Önerilen Tedavi Modifikasyonları .....	29
2.3.3.4. Antibakteriyel Profilaksi .....	30
2.3.3.5. Ampirik antifungal tedavi ve profilaksi .....	31
2.3.3.6. G-CSF Kullanımı .....	34
2.4. Nötropenik Ateş Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Özellikleri .....	35

2.4.1. $\beta$ Laktam Antibiyotikler .....	35
2.4.2. Glikopeptidler .....	37
2.4.3 Kinolonlar .....	37
2.4.4. Aminoglikozidler .....	38
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>39</b>
3.1. Hastaların Seçimi.....	39
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
4.1. Hastaların Demografik Verileri .....	41
4.2. Atakların Özellikleri .....	42
4.3. Monoterapi Ve Kombinasyon Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması .....	45
4.4. İmipenem + Ciprofloksasin Tedavisi İle İmipenem + Amikasin Tedavisinin Karşılaştırılması .....	51
4.5. Piperacilin Tazobaktam + Ciprofloksasin Tedavisi İle Piperacilin Tazobaktam + Amikasin Tedavisinin Karşılaştırılması .....	53
4.6. İmipenem + Ciprofloksasin/Amikasin Tedavisi İle Piperacilin Tazobaktam + Ciprofloksasin/Amikasin Tedavisinin Karşılaştırılması .....	56
4.7. Antibiyotiklerin Kullanım, Etkinlik Ve Yan Etkilerinin İncelenmesi .....	58
4.8. Kültür Antibiyogramı Sonuçları .....	60
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>63</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>76</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>77</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>79</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>81</b>

## KISALTMALAR

<b>BUN</b>	: The Blood Urea Nitrogen
<b>CMV</b>	: Cytomegalovirüs
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>DHP-1</b>	: Dehidropeptidaz-1
<b>ECIL</b>	: European Conference on Infections in Leukemia
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>ESBL</b>	: Extended Spectrum $\beta$ -Lactamase
<b>FDA</b>	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
<b>FUO</b>	: Fever unknown Origin
<b>G-CSF</b>	: Granülosit Koloni Sitimulan Faktör
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-Makrofaj Koloni-Sitimulan Faktor
<b>HRCT</b>	: High Resolution Computed Tomography
<b>HSV</b>	: Herpes Simplex Virüs
<b>IATCG</b>	: International Antimicrobial Therapy Cooperative Group
<b>IA</b>	: İmipenem + amikasin
<b>IC</b>	: İmipenem + ciprofloksasin
<b>ICA</b>	: İmipenem + ciprofloksasin / amikasin
<b>IDSA</b>	: Infectious Diseases Society of America – Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>MASCC</b>	: The Multinational Association For Supportive Care in Cancer
<b>MNS</b>	: Mutlak nötrofil sayısı
<b>MRSA</b>	: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>PAE</b>	:Post Antibiyotik Etki
<b>PNL</b>	:Polimorf Nüveli Lökosit
<b>P/T</b>	: Piperacilin tazobactam
<b>PTA</b>	: Piperacilin tazobactam + amikasin
<b>PTC</b>	: Piperacilin tazobactam + ciprofloksasin
<b>PTCA</b>	: Piperacilin tazobactam + ciprofloksasin/amikasin

**SGOT** : Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase  
**SGPT** : Serum Glutamic Pyruvic Transaminase  
**SSS** :Santral Sinir Sistemi  
**TMP-SMZ** : Trimetoprim-sülfametoksazol  
**VRE** : Vankomisine Dirençli Enterokok  
**VZV** :Varicella Zoster Virüs

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çeşitli nedenlerle immun sistemi baskılanmış hastalarda mortalite ve morbiditeden sorumlu en önemli faktör enfeksiyonlardır. Febril nötropeni, hematolojik malignitesi olan hastalarda sık görülen ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (1, 2, 3). Yüksek doz kemoterapi sonucu nötropenin ortaya çıkması, ağır ve atipik enfeksiyonların gelişmesine neden olur. Nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına indiğinde enfeksiyon riski dramatik olarak artar (4).

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi çoğu zaman ateş olmaktadır. Febril nötropenik hastalarda ateşin enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerini güvenilir biçimde ayırt etmek mümkün değildir. Bu hastalarda enfeksiyon hızla mortal seyretmesi nedeniyle gerekli muayene ve etkene yönelik tetkikler yapıldıktan sonra ampirik antibiyotik başlanması altın standart haline gelmiştir (4, 5, 6, 7). Febril nötropeni ataklarının %20-30'unda klinik olarak belgelenmiş bir enfeksiyon görülür. En sık sindirim sistemi, akciğer ve deri enfeksiyonları görülür. Bakteriyemi %10-25 hastada saptanır (8, 9). Merkezden merkeze geçişle birlikte en sık izole edilen mikroorganizmalar *Stafilococcus epidermidis* gibi gram pozitif mikroorganizmalar ve *pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* ve *klebsiella* gibi gram negatif enterik organizmalardır. Febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni bulunamasa bile, bakteriyal enfeksiyon olarak kabul edilip geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır (1). Yüksek riskli olarak tanımlanan hastalar *P. aeruginosa* dahil diğer ciddi gram negatif bakterileri kapsayan geniş spektrumlu parenteral antibiyotikler ile tedavi edilmelidir (8, 10). Yüksek riskli hastaların intravenöz (IV) ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılması gerekmektedir; sefepim, bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal  $\beta$ -laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir. Komplikasyonların tedavisi için (örn. hipotansiyon ve pnömoni) veya antimikrobiyal dirençten şüphelenilmesi veya antimikrobiyal direncin kanıtlanması halinde, birinci basamak rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebilir (8). Kombinasyon tedavisinin dezavantajı özellikle aminoglikozidlere karşı

nefrotoksisite, ototoksisite ve hipokalseminin gelişmesidir (12).

Bu çalışmada Ocak 2005- Ekim 2011 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi hematoloji kliniğinde takip edilen yetişkin febril nötropenik hastalarda kullanılan antibiyotiklerin yan etkilerinin retrospektif olarak gözden geçirilerek, febril nötropenik hastaların mortalite ve morbiditesinin artmasına etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. FEBRİL NÖTROPENİ**

Hematolojik malignitesi olanların %80'inden fazlasında, solid tümörü olanların %10-50'sinde kemoterapi ile ilişkili nötropeni döneminde ateş görülür. Olguların %29-50'sinde ateş nedeni açıklanamaz. Febril nötropeni ataklarının yarısından fazlasında etken izole edilemediğinden, enfeksiyon kaynağı saptanmasa dahi hemen uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanması mortaliteyi azaltır (10, 13).

Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişmesi birçok faktörle ilişkilidir (tablo 1) (14, 15, 16).

**Tablo 1: Enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler**

Nötropeni
Doğal koruma bariyerlerinin zedelenmesi
Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı
Hücrel ve/veya hümorale immünite bozukluğu
Obstruktif olaylar
Santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu
Total parantral beslenme
Sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi
İnvaziv girişimler

#### **2.1.1 Febril Nötropeni Tanımı**

Periferik kanda nötrofiller 1891'de Ehrlich tarafından tanımlanmış, kemotaksis ve fagositozdaki rolleri 1901'de ortaya konmuştur (17). Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığı belirleyen, dolaşımdaki nötrofil sayısıdır. Maligniteli hastalarda nötropeni, hastalığın kendisine bağlı ya da sıklıkla kemoterapi ve radyoterapiye sekonder olarak gelişmektedir (18).

İlk defa 1966 yılında Bodey ve arkadaşları kanserli hastalarda nötropeni derinliği ile ciddi enfeksiyon gelişme riskinin doğru orantılı olduğunu



gösterdiler (19). En son 2010'da revize edilen Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America-*IDSA*)'nin nötropenik ateş kılavuzunda nötropeni; mutlak nötrofil sayısı (MNS) < 500/mm<sup>3</sup> olan veya MNS 500-1000/mm<sup>3</sup> arasında olup, bununla beraber 24-48 saat içinde MNS'nin 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanmıştır. Derin nötropeni (ağır ntropeni) ve nötropeni süresinin uzaması (7-10 günden fazla olması) enfeksiyon için yüksek risk faktörüdür (8). Nötropeni ağırlık derecesine göre 3 gruba ayrılmaktadır: (a) Ağır nötropeni: MNS <100/mm<sup>3</sup>; (b) Orta derece nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı: 100-500/mm<sup>3</sup>; (c) Hafif nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı: 500-1000/mm<sup>3</sup> (7).

Febril nötropeni tanımı farklı rehberlere göre ve zaman içinde ufak değişiklikler gösterebilmektedir. *IDSA* ve Febril Nötropeni Çalışma Grubu Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Klavuzu, European Conference on Infections in Leukemia (*ECIL*), European Organization for Research and Treatment of Cancer (*EORTC*)'e göre mutlak nötrofil sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün altında olan veya 500 ile 1000/mm<sup>3</sup> arasında olup 24-48 saat içinde daha da düşmesi beklenen kanser hastalarında kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda tek bir oral vücut ısısının 38.3°C'nin üzerinde olması veya bir saatten uzun süre 38°C'nin üzerinde seyretmesi şeklinde tanımlanmaktadır (7, 8, 10,20, 21).

**Tablo 2. Kılavuzlara göre nötropenik ateş tanımı (7,8,22)**

Kılavuz	ATEŞ	NÖTROPENİ
<i>IDSA</i> -2010	Tek ölçüm $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ olması veya 1 saatlik bir dönem boyunca sürekli şekilde $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	MNS <500/mm <sup>3</sup> olan veya 500-1000/mm <sup>3</sup> arasında olup, 48 saat içinde <500/mm <sup>3</sup> olması beklenen
Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu	Tek ölçüm $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ olması veya 1 saatlik bir dönem boyunca sürekli şekilde $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	MNS <500/mm <sup>3</sup> olan veya 500-1000/mm <sup>3</sup> arasında olup, 48 saat içinde <500/mm <sup>3</sup> olması beklenen

NCCN-2012	Tek ölçüm $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ olması veya 1 saatlik bir dönem boyunca sürekli şekilde $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	MNS $< 500/\text{mcl}$ olan veya $< 1000/\text{mcl}$ arasında olup, 48 saat içinde $< 500/\text{mcl}$ olması beklenen
-----------	---	---

Nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörler;

- Derin nötropeni (nötrofil düzeyi  $< 100/\text{mm}^3$ ),
- Nötrofil sayısının hızlı düşüşü,
- Nötropeni süresinin  $> 7-10$  gün olması olarak belirlenmiştir (IDSA-2010'da  $> 7$  gün olarak belirtilmiştir) (7,8).

Nötropeniye doğrulamak için periferik yayma ile manuel sayım yapılmalıdır. Fonksiyonel nötropeni terimi ile hematolojik malignitesi olup, dolaşan nötrofillerin fagositoz ve patojenlerin öldürme fonksiyonlarının bozulmuş olması kastedilir (8, 23).

Genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar da antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik gibi kabul edilebilir. Hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı, doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önem kazanmaktadır (7). Ateş olmadığı halde fokal veya sistemik enfeksiyon bulgularının var olduğu (şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal abse, klinik sepsis, şok, kateter tünel enfeksiyonu) durumlarda hasta nötropenik ateş kapsamında değerlendirilir (24).

### **2.1.2 Nötropenik Hastalarda Ateş Nedenleri**

Nötropenik hastada ateş sıklıkla enfeksiyona işaret etmekle birlikte enfeksiyon dışı nedenlerle de olabilir (25). Kan ve kan ürünleri transfüzyonundan sonra (ilk altı saat) transfüzyona bağlı ateş olabilir. Nötropenik bir hastada, böyle bir durumda, enfeksiyon bulgusu yoksa ve hasta stabilse tedavi başlanması için beklenebilir. Ancak bu hasta dikkatli izlenmelidir. Kansere bağlı da ateş olabilir. Kanseri hastaların yaklaşık %50 kadarında tanı aldığı anda ateş vardır. Bunların muhtemelen daha az bir kısmı

kansere bağılı ateştir. Kemoterapötikler ve diğler ilaçlar da ateşe neden olabilir (26).

**Tablo 3. Kanserli nötropenik ateşli hastalarda ateş nedenleri**

Enfeksiyöz nedenler	Enfeksiyon dışı nedenler
Bakteriyel nedenler <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Bakteriyemi</li><li>➤ Bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümentasyon</li><li>➤ Klinik olarak dökümente edilen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Primer hastalık</li><li>➤ Kan ve kan ürünleri transfüzyonu</li><li>➤ Kemoterapötik ve diğler ilaçlar</li><li>➤ Tümör embolisi</li><li>➤ Doku nekrozu</li><li>➤ Tanı ve tedavi amacı ile yapılan girişim komplikasyonları</li></ul>
Bakteriyel olmayan enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Viral</li><li>➤ Fungal</li></ul>	

### **2.1.3 Enfeksiyon Kategorileri ve Etkenleri**

Febril nötropenik hastaların değlerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değlerlendirilmektedir. Bunlarla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir.

Nedeni açıklanamayan ateş (Fever Unknown Origin-FUO): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.

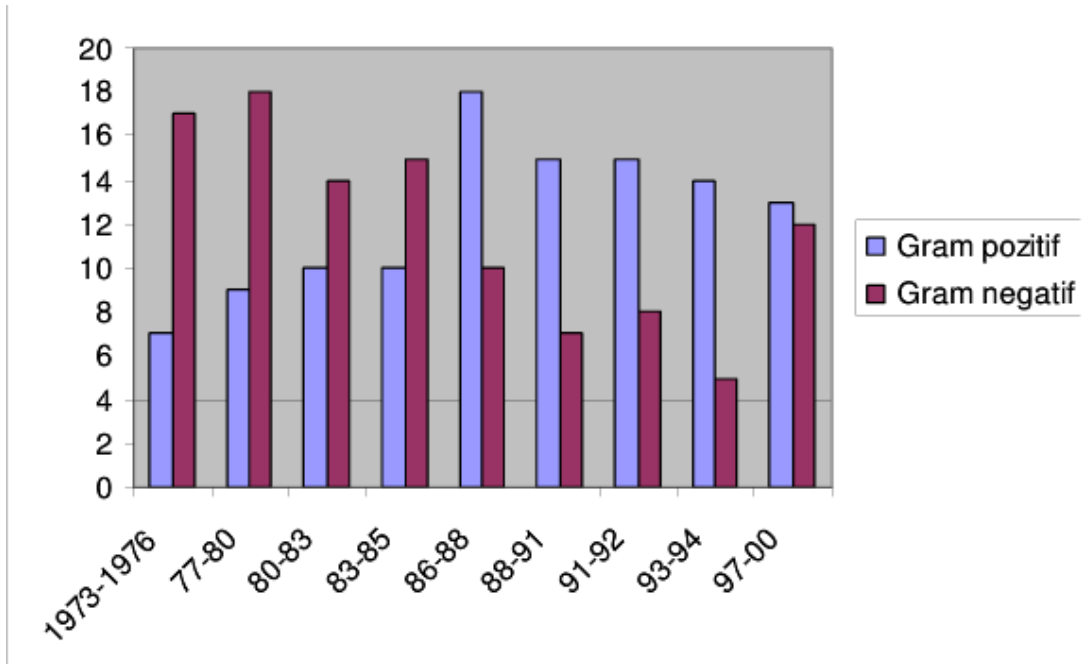
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon (7, 27, 28).

Enfeksiyon etkeni %70-90 bakteri, %5-20 mantar, %2-5 virüs, <%1 parazittir (8). Son 40 yılda febril nötropenik hastalarda izole edilen etkenlerin epidemiyolojik spektrumu değışiklik göstermiştir. Bu durum daha çok antibiyotiklerdeki gelişmeler, antibiyotik direnç paternlerindeki ve klinik uygulama alışkanlığındaki değışimler ile ilişkilidir. Örneğin; 1950'lerde kan kültürlerinde en sık izole edilen patojen Staphylococcus aureus iken, metisilin kullanımı ile sıklığı azalmıştır. Sitotoksik tedavinin başladığı 1960-70'lerde E. coli, P. aeruginosa gibi gram negatif basiller baskın hale gelmiştir. 1980-

90'larda tünelli katater kullanımının yaygınlaşması ile gram pozitif etkenler tekrar artmaya başlamıştır (29, 30). Bu eğilimi en iyi yansıtan veriler "European Organization for Research and Treatment of Cancer – International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC–IATCG)" tarafından 1973 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalara aittir. Bu artış giderek artan sıklıkta santral venöz kataterlerin kullanımının ve ampirik olarak kullanılan antibiyotiklerin çoğunluğunun gram-pozitiflere zayıf etki göstermesi ve profilaktik olarak kinolon türü antibiyotik kullanımına bağlıdır. Özellikle Staphylococcus epidermidis, metisilin dirençli S. aureus,  $\alpha$ -hemolitik streptokoklar, difteroid ve Clostridium spp. gibi bakteriler önemli patojenler olmuştur. Bu gram-pozitif bakterilerin ortak özelliği metisiline ve diğer tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere sıklıkla dirençli olmalarıdır. Bu nedenle tedavide tek alternatif olarak glikopeptidler kalmaktadır. Ancak vankomisine dirençli bazı koagülaz-negatif stafilokokların enfeksiyonları ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Özellikle sitozin arabinosid alan ve ciddi mukoziti olan hastalarda  $\alpha$ -hemolitik streptokoklara bağlı ciddi bakteremi ve buna eşlik eden toksik şok tablosu giderek önem kazanmaktadır (7, 30, 31). 2000'li yıllarda tekrar gram negatif bakterilerde artış olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (10).

**Şekil 1. Gram pozitif bakterilerin etiyolojideki artışı (31)**



Enfeksiyon epidemiyolojisi sadece nütropenin derecesi, süresi, derinliğinden değil, kemoterapinin yoğunluğu, profilaksi kullanımı ve/veya ampirik antibiyotik seçimi, santral venöz katater kullanımı, çevresel faktörler, hastanede kalış süresinden de etkilenir (6, 10).

Damar içi kateterlerin kullanımının artması sonucu cilt florasındaki etkenler ile özellikle gram pozitif bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyon artmıştır (9). *S. epidermidis*, polimikrobiyal bakteriyemilerde en sık izole edilen bakteridir. Santral venöz kateter girişimi ile bakteriyemi başlangıcı arasındaki sürenin ortalama 4-21 gün arasında değiştiği, kateter ile ilişkili bakteriyemilerden *S. epidermidis* (%64), *P. aeruginosa* (%15), *S. aureus* (%9) ve *Corynebacterium jeikeium* (%3)'ün sorumlu olduğu belirtilmiştir (10, 32).

Antibiyotik profilaksisinin kullanımının antibiyotik direncinin artmasında etkili bir faktör olduğundan bahsedilmemektedir. Ancak profilakside kinolon kullanan febril nütropenik hastalarda *E. coli* bakteriyemisinde ani artış saptanmış ve bunun toplumda kinolon dirençli *E. coli* suşlarındaki artış ile ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür (33). Streptokok enfeksiyonlarının ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü profilaktik kinolon kullanımınıdır. Bu tedaviye H<sub>2</sub> reseptör blokörleri veya antiasitlerin eşlik ettiği durumlarda streptokok bakteriyemisi riski de artmaktadır (34).

Alışılmadık bakteriler de patojen olarak ortaya çıkmıştır. *Pseudomonas nonaeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *Leuconostoc* ve *Leptotrichia* gibi. *Stenotrophomonas maltophilia*, yapısındaki farklı özelliklere sahip iki tür  $\beta$ -laktamaz nedeniyle karbapenemler dahil tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç göstermektedir (35).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında 1997-2002 yılları arasında Gençler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 61'i kandan, 35'i idrardan, 17'si yaradan ve diğer materyallerden izole edilen 111 suşun % 63'ü gram negatif, % 37'si gram pozitif bakteriler olup en sık *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* izole edilmiştir (36). Norveç'ten bildirilen prospektif çok merkezli bir çalışmada, febril nütropenik hastalarda bakteremiye neden olan patojenlerin

mikrobiyolojik spektrumunu ve duyarlılık paternlerini analiz etmek amaçlanmıştır. 2 yıllık çalışma periyodunda 243 nütropenik hastadaki 282 atak izlenmiştir. Atakların % 34'ünde bakteriyemi dökümente edilmiştir. Atakların % 40'ı grampozitif bakteri, % 41'i gram-negatif bakteri, % 19'u ise polimikrobiyal etkenlidir. En sık izole edilen bakteriler *E.coli* (%25,6),  $\alpha$ -hemolitik ve non-hemolitik streptokoklar (%15,6), koagülaz-negatif stafilokoklar (% 12,4) ve *Klebsiella* spp. (%7,4)'dir. Gram-negatif izolatların hiçbiri gentamisin, meropenem seftazidim veya ciprofloksasin dirençli bulunmazken yalnızca 5 koagülaz negatif stafilokok hem penisilin G hem de aminoglikozid dirençli bulunmuştur. Tüm mortalite hızı %7 ve doğrulanmış bakteriyemik enfeksiyona bağlı mortalite hızı % 1,2 olmuştur (37).

Genel olarak nütropenik dönemde kan dolaşımı enfeksiyonuna sebep olan bakteriler (8);

**Gram Pozitif Bakteriler:**

- Koagülaz negatif stafilokoklar
- *S. aureus* (metisilin dirençli suşlar dahil)
- Enterokoklar (vankomisin dirençli suşlar dahil)
- Viridans grubu streptokoklar
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes*
- *Corynebacterium* spp

**Gram Negatif Basiller:**

- *E. coli*
- *Klebsiella* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *P. aeruginosa*
- *Citrobacter* spp.
- *Acinetobacter* spp.
- *Stenotrophomonas* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa* dışı pseudomonaslardır.

Anaerob enfeksiyonlar nadir rastlanan enfeksiyonlardır. Anaeroblar normal floranın bir parçasıdır ve gastrointestinal sistem bütünlüğünde bir bozulma olduğunda intraabdominal abse, peritonit ve anorektal enfeksiyonlara neden olabilirler. Genelde bacteroides ve clostridiumlar etken olarak saptanır (38).

Herpes grubu virüsler ciddi, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilirler. Herpes simplex virüs (HSV), Varicella zoster virüs (VZV) ve Cytomegalovirüs (CMV) birçok çocukta primer enfeksiyona neden olurken, vücutta latent olarak kalır. Latent virüs, kanser nedeni ile kemoterapi alanlarda ve transplantasyon yapılanlarda reaktif olarak tekrarlayan enfeksiyonlara neden olur. HSV ile daha önce enfekte olmuş primer enfeksiyon geçirmiş lösemili hastalarda reaktivasyon sıktır. Çoğunlukla HSV ye bağlı mukozit gelişirken dissemine olduğunda hepatit, ensefalit ve pnömoniye neden olabilir (39).

Uzun süren ciddi nötropenik ataklar ve uzun süreli geniş spektrumlu antibakteriyel antibiyotiklerin kullanımı fungal kolonizasyona ve fungal enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlar. Fungal etkenlerin sıklığı % 35-40'a ulaşmıştır. En sık Candida ve Aspergillus görülür. Candida'ya bağlı üst GIS enfeksiyonları, fungemi, hepatosplenik kandidiyazis, fungal sinüzit; Aspergillusla bağlı pnömoni ve dissemine enfeksiyon görülebilir. Albicans dışı Candida izolasyon oranı artmaktadır (Candida tropicalis, C.krusei C.glabrata). Bir çalışmada % 50'nin üzerinde bildirilmiştir. Hastaların tedavi edildiği lokalizasyona ilişkin özellikler de mantarların enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmasında rol oynar. Bunun en tipik örneği inşaat işlerinin devam ettiği hastanelerde yatan nötropenik hastalarda Aspergillus enfeksiyonlarına sık rastlanmasıdır (7).

#### **2.1.4 Febril Nötropenili Hastalarda Risk Sınıflandırılması:**

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Son yıllarda, hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve verilmiş yolu açısından farklı yaklaşımlara olanak verecek şekilde bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma eğilimleri güçlenmiştir (7). Risk değerlendirmesinin

ekonomik maliyeti azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak ve daha az damar yolu kullanımı gibi sebepler ile nozokomiyal enfeksiyon riskini azaltmak gibi avantajları vardır (9).

Nötropenin hem derinliği hem de süresi enfeksiyon oluşumu için en önemli risk faktörleridir. MNS  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve ateş gelişen hastaların % 60'ın üstünde (%50-80) enfekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi görülme sıklığı çok artmaktadır. Nötropenin derinliğinin yanı sıra devam süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. 7-10 günden kısa süren nötropenilerde bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonların ortaya çıktığı görülmektedir. Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda dökümente edilmiş bir bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişme riski % 100'e yaklaşır (40).

Febril Nötropeni Çalışma Grubu Klavuzu ve IDSA kılavuzu, ampirik tedavi seçiminde Klastersky ve ark.'nın 756 hasta üzerinde yaptığı çalışma sonucu geliştirilen The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk-Index Score'nun kullanılabileceğini belirtmişlerdir (7, 8, 41).

Düşük-yüksek riskli febril nötropenik hasta tanımı: MASCC skoru hasta febril atak geliştirdiğinde Tablo 4'deki kriterlere göre hesaplanmaktadır. Maksimum skor 26'dır. MASCC skoru  $<21$  olan hastalar yüksek risk grubunda sınıflandırılır ve bu hastaların ampirik antibiyotik tedavisi için hastanede takip edilmesi gerekir. Skorun  $\geq 21$  olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler ve dikkatlice seçilmiş düşük risk grubundaki hastalar poliklinik veya hastane koşullarında oral tedavi ile takip edilebilirler MASCC skoru, nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır (7, 8, 10). Bunların yanı sıra enfeksiyonun bulunduğu bölge (pnömoni vb.), dökümente enfeksiyon öyküsü, aspleni, yüksek doz steroid kullanımı, pürin analoglarının kullanımı, allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanmış olması gibi immünsüpresyon nedenleri, tam remisyonda olmayan akut myeloid lösemi ve kemoterapiye rağmen solid organ kanserinde ilerleme olması hastanede



tedavi başlama endikasyonları arasındadır (6,10).

Düşük riskli febril nötropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir. Ayaktan oral tedavi alacak hastalarda MASCC skorunun  $\geq 21$  olması ve hastalarda;

- Bulantı-kusma, mukozit gibi oral alımı engelleyen durum olmaması,
- Hastaneye yatış gerektiren komorbidite olmaması,
- Hastaneye her an ulaşabilecek olanaklar bulunması,
- Tedavi uyumluluğu açısından güvenilirlik gerekmektedir.

Febril nötropenide yatarak IV tedaviyi takiben oral tedavi ile takip aşağıdaki durumlarda önerilir.

a. Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve

- Ateşi düşen,
- Klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş olan enfeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
- Oral tedavi alabilecek olan hastalar.

b. Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve

- Tedaviyi takip eden ilk beş gün içerisinde ateşi düşen,
- Enfeksiyon etkeni/odağı gösterilemeyen,
- Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar.

Bunlar dışındaki yüksek riskli hastalar hastanede parenteral tedavi ile izlenmelidir. Tedavi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmelidir (7). (Bizim çalışmamızda hastalarımız derin nötropenide olması (MNS  $<100 \text{ mm}^3$ ) ve beklenen nötropeni süresi 7-10 gün üzerinde olması nedeniyle yüksek riskli grupta olduklarından MASCC kriterleri kullanılmamıştır).

**Tablo 4. MASCC kriterleri (8)**

Özellik	Skor
<b>Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*</b>	
• Asemptomatik	5
• Hafif semptom	5
• Orta derecede semptom	3
• Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
<b>Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı &lt; 90 mmHg)</b>	5
<b>KOAH olmaması</b>	4
<b>Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması</b>	4
<b>İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması</b>	3
<b>Ateş başlangıcında hastane dışında olma</b>	3
<b>Yaş &lt; 60**</b>	2
* Sadece birini seçiniz.	
** 16 yaş ve altı için geçerli değildir.	
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	

**Tablo 5: Nötropenik ateşte ciddi enfeksiyon açısından yüksek riskli kabul edilen durumlar (8)**

<b>IDSA Kılavuzu</b>
MNS < 100/mm <sup>3</sup> olması
Beklenen nötropeni süresinin > 7-10 gün olması
Primer hastalığın lösemi olması (özellikle indüksiyon tedavisi sırasında)
Hastalığın remisyonda olmaması
Yüksek doz kemoterapi alan hastalar
Ağır mukozit varlığı
Renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları
Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği
Pnömoni
Tiflitis
Ateşin 39°C veya daha yüksek olması

## **2.2. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nötropenik hastalarda inflamasyona ait belirti ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Tipik sellülit olmadan cilt enfeksiyonu, akciğer grafisinde fark edilebilir infiltrasyon olmadan pulmoner enfeksiyon, pleositoz olmadan menenjit, piyüri olmadan üriner sistem enfeksiyonu gibi (7). Bu nedenle nötropenik hastada tespit edilen ateş aksi ispat edilene kadar enfeksiyöz orijinli olarak düşünölmelidir. Sık olmamakla birlikte ateş olmadan da ciddi bir enfeksiyon oluşabilir. Tanıda en önemli güçlük MNS'daki yetersizlik nedeniyle

inflamatuvar yanıtın yeterince oluşmaması ve enfeksiyona ait belirti ve bulguların ortaya çıkamamasıdır. Özellikle yapılması gerekenler şunlardır (7,28);

### **2.2.1. Öykü ve fizik muayene**

Febril nütropenik hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında bir yakınması olup olmadığı öğrenilmelidir. Lokalize ağrı (odinofaji, perianal ağrı), deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç alerjisi sorgulanması gerekir. Fizik muayenede periodontem, farenks, oral mukoza, akciğer, perine-anüs, deri (kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları) özellikle değerlendirilmeli, fundoskopik inceleme yapılmalıdır (7, 8). EORTC'in 3295 hastalık bir serisinde, orofarinks % 25, alt solunum yolu % 25, yumuşak doku ve kateter % 15, perianal bölge % 10, üriner sistem % 5-11, burun-sinüs % 5, gastrointestinal % 15 sıklıkla enfeksiyon odağı olarak saptanmıştır (68).

### **2.2.2. Temel laboratuvar testleri**

Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler (kan şekeri, ürik asit, BUN, kreatinin, elektrolitler, SGOT, SGPT, total bilirubin) yapılmalıdır. Özellikle nefrotoksik ilaçlar kullanılıyorsa tedavi süresince 3 günde bir tekrarlanmalıdır (7, 8). Febril nütropenide mortalitenin yüksek olması nedeniyle gram negatif bakteriyeminin kan veya serumda inflamatuvar belirteçler ile tahmin edilmesine dair yaklaşımlar mevcuttur. Bu anlamda prokalsitonin, IL-6 ve IL-8 gibi belirteçler CRP'den daha belirleyici olup, ateş başlangıcında IL-8 seviyesi belli bir değerin altında ise gram negatif etkenlere bağlı bakteriyemi dışlıyor gibi görünmektedir. 0,5 ng/mL eşik değerin altında prokalsitonin seviyesi genel anlamda bakteriyemi olduğunu destekler (31, 32). Bu amaçla febril nütropenik hastanın değerlendirilmesinde CRP ve prokalsitonin bakılabilir, ancak rutin kullanımı için yeterli veri yoktur (10).

### **2.2.3 Klinik mikrobiyolojik incelemeler**

Febril nütropenik hastalarda belirti ve bulgular silik ve nonspesifik olabileceği için tedaviye başlamadan önce tüm hastalardan kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü) ve idrar kültürü alınmalıdır. Klinik semptom

ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, gaita, beyin omurilik sıvısı vb.) alınmalıdır. Kan kültürünün eğer santral venöz kateteri varsa bir tanesi lümeninden, diğeri periferik venden en az iki adet alınmalıdır. Eğer kateteri yoksa iki örnek de ayrı periferik venlerden alınmalıdır. Deri antiseptisi bu hastalarda çok önemlidir, çünkü cilt flora bakterileri olan koagülaz negatif stafilokoklar, difteroidler, alfa hemolitik streptokoklar da etken olabilirler, ancak en az iki kan kültüründen izole edilmelidirler. Kan kültürü miktarı genellikle 1/5-1/10 (kan-besiyeri) oranına bağlı kalınarak alınır ve genellikle otomatize kan kültürü sistemlerinde şişe başına 8-10 ml'dir (7, 8).

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur (7).

#### **2.2.4 Radyolojik İncelemeler**

Yakın zamana kadar, her olguda rutin bazal akciğer grafisi çekilmesi önerilirdi (45). Ancak son yıllarda bazı değerlendirmelerde rutin akciğer grafi tetkikinin "bedel-yarar" (cost effective) ilişkisi düğünüldüğünde yararlı olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle eğer solunum yolu enfeksiyonu bulguları varsa veya hastaya ayaktan tedavi uygulanacaksa, bazal grafi çekilmesi önerilmektedir (28). Ampirik antimikrobiyal tedaviye cevap vermeyen ve ilk tanısal girişimlerle tanıya ulaşılamayan olgularda yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi (High Resolution Computed Tomography -HRCT) önemli bilgiler sağlayabilir. Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerine göre tercih edilecek olan akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri enfeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir (7,28).

#### **2.2.5 Sürveyans kültürleri**

Enfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasından köken aldıklarından uygulanıp uygulanmaması tartışmalıdır.

Ancak, bu kültürlerin değeri multipl dirençli bakterilerin veya invaziv mantarların (aspergillus gibi) yüksek oranda bulunduğu merkezlerde önemli olabilir (7,28).

### **2.2.6 Fungal enfeksiyonlara yönelik tetkikler**

Febril nötropenik hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar enfeksiyonları sıktır. Klinik örneklerin mantar varlığı yönünden mikroskopik incelemesi, bazı mantar türlerinin izolasyon ve identifikasyonunun günlerce sürebilmesi nedeniyle, olası bir mantar enfeksiyonunun tanısını çabuk koydurabilmesi yönünden büyük önem taşımaktadır. Mikroskopik incelemenin bir avantajı da, daha sonra kültürde üreyen mantarın gerçekten enfeksiyon etkeni olup olmadığı konusunda fikir vermesidir. Fırsatçı fungal enfeksiyonların tanısında serolojik testlerden de yararlanır. Bu testler içinde en yaygın kullanılanı beyin omurilik sıvısı ve serumda Cryptococcus neoformans'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir. Serumda Aspergillus'un galaktomannan antijeninin saptanması, son yıllarda invaziv aspergillozun erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Tanıda titre artışının saptanması yol göstericidir. Galaktomannan antijen testi bazı olgularda yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Galaktomannanın kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid oluşu ve anti-Aspergillus antikollarının kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozanın hasar görmüş olması nedeniyle bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçmesi, testin yapıldığı sırada hastanın mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor olması (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğer mantarlarla çapraz reaksiyon, yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir. Galaktomannan antijen testi ile ilgili bir diğer önemli sorun, testte kullanılacak olan "cut-off" değerinin henüz kesinlik kazanmamış olmasıdır. Sonuç olarak bu test invaziv aspergilloz tanısında yardımcı bir testtir, ancak sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Son yıllarda, serum ya da plazmada 1,3-β-D-glukan düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısındaki yeri de araştırılmaktadır. Glukan, zygomycetes sınıfı hariç diğer mantarların ve bazı bakterilerin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir.

Fungal glukanın saptanması amacıyla geliştirilmiş hazır kit ile yapılan bazı çalışmalarda, bu testin invaziv mantar enfeksiyonlarının tanısına yardımcı olabilecek, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğuna ilişkin veriler elde edilmiştir (7).

### **2.2.7. Febril nötropenide özel klinik durumlar**

#### **2.2.7.1. Mukozit**

Kemoterapi veya radyoterapi nedeni ile ağız mukozasında ortaya çıkan ilerleyici inflamasyon, atrofi ve ülserasyon mukozit olarak adlandırılır. Ülserasyon, ağız kuruluğu, tat bozukluğu, enfeksiyon, kanama, yutma güçlüğü ve beslenme bozukluğu yapabilir. Mukozit, kanser ile ilişkili ağrının en önemli nedenlerinden biri olup , hastanın yaşam kalitesini düşürür, narkotik analjezik ve paranteral besleme desteği verilmesini gerektirebilir(46).

Mukozit gelişimi dört evre halinde tanımlanır (47).

- 1) İnflamatuvar/vasküler evre: Kemoterapi veya radyoterapi sonrası epitelyumdan sitokinler salınır. Lokal doku hasarı başlar. Mukozada soluk alanlar izlenir.
- 2) Epitelyal evre: Bazal epitelyumdeki hücrelerin yenilenmesi azalır, eritem, atrofi ve ülserasyon izlenir.
- 3) Ülseratif bakteriyolojik evre: Üzeri fibrinöz psödomembran ile kaplı lokal mukozal defektler izlenir. İkincil bakteriyel kolonizasyonun neden olduğu yeni sitokin salınımı çevredeki hücrelerde hasara neden olur. Hastanın en derin nötropenide olduğu dönemdir.
- 4) İyileşme evresi: Epitel proliferasyonu ve farklılaşması başlar. Bu dönemde hasta nötropeniden çıkar. Ağız içi flora yeniden oluşur. Mukozitin şiddeti ve sıklığı önceden var olan mukozal hastalık varlığına, ağız hijyenine, nötrofil sayısına ve kemoterapi şemasına bağlıdır.

Dünya sağlık örgütü mukoziti şiddetine göre derecelendirmiştir (48). Buna göre:

Grade 0: Normal bulgular

Grade 1: Hafif fokal değişiklikler (beyazlıklar ve eritemli alanlar) vardır. Duyarlılık yoktur, hasta yiyebilir.

Grade 2: Hafif fokal deęişikliklere ek olarak mukozada eritem ve incelmeler ve derinliği 2 mm' den küçük ülserler izlenir. Hasta yiyebilir.

Grade 3: Orta derecede fokal/yaygın değişiklikler ve ülserasyon mukozanın yarısından azındadır. Ağızdan beslenme bozulmuştur.

Grade 4: Belirgin ve yaygın doku değişiklikleri mukozanın yarısından fazlasında görülür. Aktif kanama vardır. Ağrı şiddetlidir. Ağız yolu ile beslenemez, hasta parenteral veya enteral yolla beslenmelidir.

Birçok merkezde klorheksidinle gargara ve oral hijyen protokolleri gibi önleyici protokoller benimsenmiştir. Bu protokollerle mukozitin ciddiyeti ve süresinde değişik derecelerde azalma başarısı rapor edilmiştir (49). G-CSF ve GM-CSF özellikle nötropeniye düzelterek mukozit şiddeti ve süresini kısaltabilir. Yüksek riskli hastalarda kullanılması önerilebilir (50).

#### 2.2.7.2. Kateterle İlişkili Enfeksiyonlar

Kateter ilişkili enfeksiyonlar şu şekilde sınıflandırılır; (51)

1. Kateter sistemi kolonizasyonu: Bir mikroorganizmanın kantitatif ya da semikantitatif olarak kateter ucu, ciltaltı kateter segmenti, ya da haznededen alınan kültürde üremesi olarak tanımlanır.

2. Çıkış yeri enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinde 2 cm'lik alan içinde olan eritem, endürasyon, ve/veya hassasiyet olup enfeksiyonun diğer belirtileri olan ateş ve çıkış yerinden püy gelmesi olarak tariflenebilir. Beraberinde kateterden alınan kan örneklerinde üreme olabilir ya da olmayabilir.

3. Tünel enfeksiyonu: Tünel kateterler olan eksternal kateter ya da tamamen cilt altına yerleştirilen port-kateter sistemlerinin subkutan tünel yolu boyunca kateter çıkış yerinden 2 cm'den daha uzun alanda hassasiyet, endürasyon ve/veya eritemin olmasıdır. Kateterden alınan kültür pozitif ya da negatif olabilir.

4. Cep enfeksiyonu: Port-kateter sisteminin haznesinin bulunduğu ciltaltı cepte enfekte sıvı olup bunun cep üzerinde hassasiyet, eritem, endürasyonla birlikte olması; spontan rüptüre olarak direne olması, ya da üstteki cildin nekrozu olarak tanımlanır; beraberinde septisemi olabilir ya da olmayabilir.

5. Sistemik kateter ilişkili bakteriyemi-septisemi: Başka bir enfeksiyon odağı

olmaksızın klinik enfeksiyon bulguları varlığında (ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) aynı bakteriyel ya da fungal mikroorganizmanın eş zamanlı olarak perkütan periferik venden ve kateterden alınan kültürde üremesi olarak tanımlanır.

Kateter ilişkili bakteriyemiler en sık olarak deride kolonize olan koagulaz negatif stafilokoklarla olur (52).

### **2.3. NÖTROPENİK ATEŞTE TEDAVİ PRENSİPLERİ**

Nötropenik hastalarda enfeksiyon hızla ilerleyip yüksek mortalite ve morbiditeye neden olduğundan ateş tespit edildiği anda ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır (6). Başlangıç tedavide strateji; özellikle P.aeruginosa olmak üzere en tehlikeli patojenler olan gram negatif basilleri içeren ve gram pozitif koklara da etkili olan bir antibiotik spektrumu seçilmesidir (8,10,21). Nötropenik ateş tanılı hastaların tedavisine ilişkin kanıtlar değerlendirilirken, kılavuzlar kanıtların düzeyini ve derecesini sistematik olarak ağırlıklandırmışlardır (Tablo 6).

#### **Tablo 6. Kanıt Düzeyleri-Önem Dereceleri (8)**

Kanıt düzeyi	
Düzye I	İyi tasarlanmış çok sayıda metaanaliz ve kontrol gruplu çalışmalar.
Düzye II	İyi tasarlanmış en az bir deneysel çalışma.
Düzye III	İyi tasarlanmış randomize olmayan, kontrol gruplu, tek grup, pre-post kohort, zaman eşleştirilmiş vaka kontrollü deneysel çalışmalar.
Düzye IV	İyi tasarlanmış karşılaştırmalı ve korelasyon tanımlamalı çalışmalar gibi deneysel olmayan çalışmalar ve olgu çalışmaları.
Düzye V	Olgu sunumları, klinik deneyimler ve uzman görüşleri.
Önem Derecesi	
Derece A	Kanıtlar düzey I çalışmalara dayalıdır veya II., III. ve IV. düzeyde kanıt sağlayan pek çok çalışma vardır.
Derece B	Kanıtlar düzey II, III, IV çalışmalara dayalıdır ve bulguları genellikle tutarlıdır.
Derece C	Kanıtlar düzey II, III, IV çalışmalara dayalıdır ve bulguları tutarlı olmayabilir.
Derece D	Çok düşük düzeyde veya hemen hemen hiç olmayan ampirik kanıtlar vardır.

#### **2.3.1. Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi**

Nötropenik bir hastada ateş geliştiğinde veya febril nötropenik bir hasta ile karşılaşmada ilk yapılması gereken hastanın risk grubunun belirlenmesidir (7). 2010 IDSA klavuzuna göre yüksek risk grubunda tanımlanan hastalar; beklenen derin nötropeni süresi 7-10 günden uzun olan veya klinik olarak stabil olmayan (hipotansiyon, mental durum değişikliği, kontrol edilemeyen ağrıların eşlik ettiği durumlar) veya kontrol edilemeyen kanser, KOAH, zayıf



fonksiyonel durum, ileri yaş gibi belirgin komorbiditeleri bulunan, MASCC skoru <21 olan hastalardır. Altta yatan hastalığa, uygulanan kemoterapinin yoğunluğuna (akut lösemi hastalarında indüksiyon tedavisi alan hastalar veya kemik iliği transplant hastaları gibi) göre de hastalar yüksek riskli olarak tanımlanırlar. Yüksek riskli olarak tanımlanan hastalar hastanede P. aeruginosa dahil diğer ciddi gram negatif ve gram pozitif bakterileri kapsayan parenteral geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidirler (8, 21). Başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur (6, 7).

1. Tek ilaçla tedavi (monoterapi): Bu amaçla tek başına antipsödomonal etkili bir  $\beta$ -laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya  $\beta$ --laktam/  $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) ile monoterapi kombinasyon tedavileri kadar etkili olup, ampirik tedavide kullanılabilir (6, 7, 8, 21, 19, 33).

İmipenem/silastatin piyasada kullanılan ilk ticari karbapenemdir. İmipenem/silastatin monoterapisi, yapılan çalışmalarda üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin (seftazidim ya da sefepim) monoterapisi ve meropenem monoterapisi ile karşılaştırılmış ve tedavilerin modifikasyonsuz başarı oranlarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (53, 54, 55). Yine imipenem/silastatin monoterapisi ,kombinasyon rejimleri ile karşılaştırılmış ve birçok kombinasyon tedavisi kadar başarılı bulunmuştur (53,56,57). Bununla birlikte imipenemin metabolik ve toksik dezavantajları vardır ve tedaviye bağlı komplikasyon riski yüksektir. İmipenem renal dehidropeptidazla metabolize edilir ve degradasyon ürünleri nefrotoksiktir (58). Bu sorunun ortadan kaldırılması için imipenemin bir spesifik dehidropeptidaz inhibitörü olan silastatin ile birlikte verilmesi gereklidir. Bazı çalışmalarda nötropenik hastalarda imipenem/silastatinle bulantı ve kusma insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (%30'a kadar) (53, 55). Ayrıca imipenem/silastatin, duyarlı hastalarda konvülzyon geçirme olasılığını anlamlı olarak arttırmaktadır (59). Bundan dolayı menenjit tedavisinde kullanılmamalı

ve renal ya da santral sinir sistemi hastalığı olanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır (60).

Piperasilin, üroidopenisilin olup en potent antipsödomonal penisilindir.  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri, bakterilerin  $\beta$ -laktamaz enzimlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak bu enzimleri inhibe ederler.  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri penisilin türevleriyle birleştirilerek penisilin enzimatik olarak parçalanmasını önler. Piperasilin, tazobaktam ile kombine edilir. Günlük dozu kreatin klirensine göre belirlenir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 6-8 saatte bir kez 4,5 g'dır. %1 ve üzerindeki sıklıkta gözlenen yan etkiler ishal, bulantı, kusma ve cilt döküntüsüdür.

Birçok merkez, gram negatif organizmalara karşı azalan etkinliği ve streptokoklar gibi birçok gram pozitif patojene karşı kötü aktivitesi nedeniyle, ampirik monoterapi olarak seftazidimin artık güvenilir bir ajan olmadığını bulmuştur. Sefepim febril nötropenin ampirik tedavisi için kabul edilebilir bir monoterapi olmayı sürdürmektedir. Öte yandan, Yahav ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde; nötropenik hastaları içeren 19 randomize klinik çalışmanın incelenmesinde, sefepim ile diğer  $\beta$ -laktamların kullanımı karşılaştırıldığında, sefepim ile 30 günlük mortalitede artış olduğu saptanmış. Bunun üzerine ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nin yaptığı ikinci kapsamlı meta-analizde, sefepim ile mortalite arasında ilişki saptanmamış olup halen monoterapi önerilmektedir (8).

Febril Nötropeni Çalışma Grubu Kılavuzuna göre monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve hastanın parçalı nötrofil sayısının  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilir. Geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase-ESBL) sentezleyen bakteri enfeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde ampirik monoterapi karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir. Yüksek dozda parenteral ciprofloksasinin ampirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin

monoterapide kullanılamayacağı yönündedi. Öte yandan, yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (7).

2. İkili kombinasyon tedavisi: Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılması diğer tedavi alternatifidir. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilir (7). Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropeninin (PNL < 100/mm<sup>3</sup>) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Hastadaki enfeksiyon odağı kateter dışı bir odak olduğu düşünülüyorsa ve bir önceki ay içinde β-laktam tedavisi alan olgularda aminoglikozidli kombinasyonlar tercih edilir (6). Penisilin alerjisi olan olgularda kinolon + klindamisin veya aztreonam + vankomisin kombinasyonu kullanılabilir (8). Kombinasyon tedavisi P. aeruginosa'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir. Bu tür bir tedaviyle gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır (7). Ek yararı olmaması, üstelik artmış maliyet ve toksisite nedeniyle çift β-laktam rejiminden kaçınılır (10).

IDSA 2010 kılavuzuna göre yüksek riskli hastaların IV ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılması gerekmektedir; sefepim, bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal β-laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir. Komplikasyonların tedavisi için (örn., hipotansiyon ve pnömoni) veya antimikrobiyal dirençten şüphelenilmesi veya antimikrobiyal direncin kanıtlanması halinde, birinci basamak rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebileceği önerilmektedir (8).

Monoterapinin en az kombine tedavi kadar etkin olduğunu gösteren

çalışmaların yanı sıra kombine tedavinin daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kombine tedavinin özellikle *P. aeruginosa* ile enfekte olgularda monoterapiye göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (12,61). Aminoglikozidi korumak için ciprofloksasin ile kombinasyon bir diğer seçenektir. İki grubun başarısı yapılan çalışmalarda benzer bulunmuştur. Ancak ciprofloksasin ile  $\beta$ -laktamların antibakteriyal spektrumlarının örtüşmesinden dolayı kombinasyonu tartışmalıdır (10, 12). Son dönemdeki geniş karşılaştırmalı çalışmaların birinde, ciprofloksasin ile piperasilin-tazobaktam kombinasyonunun, tobramisin ile piperasilin-tazobaktam kombinasyonu kadar etkili olduğu belirtilmiştir (62). ESBL üreten gram negatif basillerin enfeksiyonu giderek artmaktadır ve bu ajanlar birçok  $\beta$ -laktam antibiyotiğe dirençlidir. Bu bakteriler için karbapenemler kullanılabilir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi mikroorganizmalar için kolistin, tigesiklin gibi antibiyotiklerle tedavi gerekir (8).

ECIL-2011 klavuzu, son zamanlarda metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. (VRE), ESBL veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* spp.'de artış olduğuna dikkat çekmiştir. Bu artışa yönelik ampirik antibiyoterapide eskalasyon ve de-eskalasyon (genişletme ve daraltma) yaklaşımları önerilmiştir. Yaygın olarak kullanılan eskalasyon yaklaşımında başlangıçta az önce bahsedilen dirençli türleri kapsamayan bir antibiyotik ile örneğin; seftazidim, sefepim ve P/T ile tedaviye başlanır. Hastanın genel durumu bozulur veya kültüründe dirençli patojene rastlanırsa karbapenem gibi bir tedaviye geçilir. De-eskalasyon tedavisinde ise başlangıç ampirik tedavide çoklu dirençli gram pozitif ve negatif etkenlere yönelik tedavi örneğin karbapenem + kolistin/aminoglikozid/ciprofloksasin/vankomisin/teikoplanin ile tedaviye başlanır. Mikrobiyolojik olarak dirençli patojen gösterilemezse tedavi daraltılır. Kanda izole edilen bir patojen varsa duyarlı olduğu daha dar spektrumlu antibiyotiğe geçilebilir (B-III). Eskalasyon

tedavisinde dirençli patojenlerin gelişmesi, kombinasyona bağlı yan etkilerin görülmesi önlenirken; hastanın durumunun kötüleşme ihtimali vardır. De-eskalasyon tedavisi ilk 48 saatte patojen belirlenene kadar iyi bir tedavi sağlar ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin çoğu hastada gereksiz kullanımına yol açmaktadır. Kılavuz önerisi komplike olmayan yüksek riskli nütropenik ateşli hastalarda sefepim (A-I), seftazidim (A-I), P/T (A-I), karbapenem (imipenem, meropenem) (A-I), tikarsilin klavulanik asit, sefaperazon sulbaktam (kanıt düzeyi belirtilmemiş) ile tedaviye başlanabilir. Eğer hastanın bulunduğu merkezde dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon oranı yüksek ise başlangıç tedavisi merkezlerin belirleyeceği uygun kombinasyonla başlayabilir. 24-72 saat sonra hastanın durumu ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavi modifikasyonu yapılması önerilmektedir (21).

**Tablo 7: Febril Nütropenik Hastalarda Ampirik Antibiyotik tedavisi**

IDSA 2010 kılavuzu	NCCN 2012 kılavuzu
<p>Monoterapi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperasilin/Tazobaktam</li> <li>• Karbapenem gurubu (İmipenem/ cilastatin, Meropenem)</li> <li>• Seftazidim</li> <li>• Sefepim</li> </ul>	<p>Monoterapi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İmipenem/cilastatin</li> <li>• Meropenem</li> <li>• Piperasilin/Tazobaktam</li> <li>• Sefepim</li> <li>• Seftazidim</li> </ul>
<p>Kombinasyon tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglikozid+ antipsodomanal penisilin</li> <li>• Aminoglikozid+ sefepim, seftazidim veya karbapenem</li> </ul>	<p>Kombinasyon tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglikozid + beta laktamaz inhibitörü olsun veya olmasın bir antipsodomanal penisilin</li> <li>• Aminoglikozid + sefepim veya seftazidim</li> <li>• Ciprofloksasin + antipsödömanal penisilin</li> </ul>
<p>Vankomisin (seçilmiş hastalarda)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomisin + aminoglikozid olsun veya olmasın sefepim, seftazidim veya karbapenem</li> </ul>	<p>Vankomisin (seçilmiş hastalarda)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapi veya kombinasyon tedavisi</li> </ul>

3. Glikopeptidli kombinasyonlar: Febril nütropenik hastalarda en sık izole edilen ajan koagülaz negatif stafilokoklar olmasına rağmen virülansları düşük olduğu için ampirik tedavide glikopeptidler bulunmaz

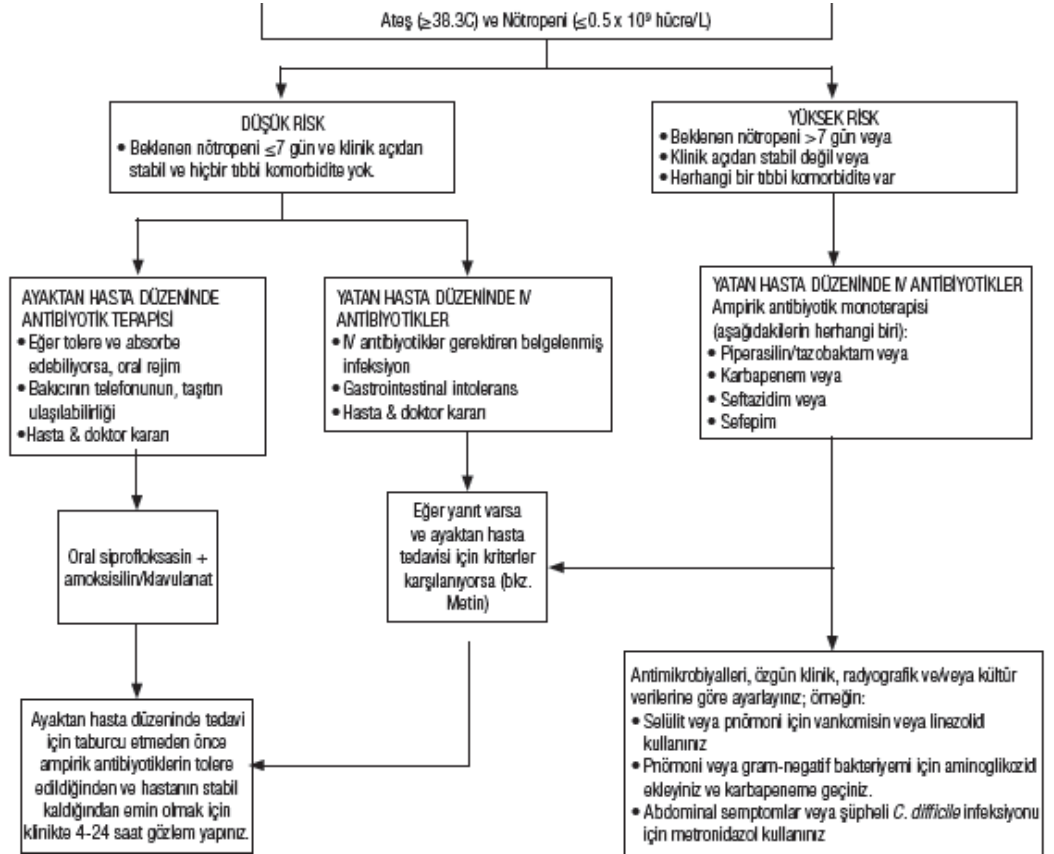
(8, 10). Beklenen ağır nütropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter enfeksiyonu, cilt ya da yumuşak doku enfeksiyonu, radyolojik olarak dökümanente edilmiş pnömoni, kan kültüründe gram pozitif bakteri üremesi, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. veya penisilin dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize olmak, ciddi sepsis bulguları veya hipotansiyon varsa ampirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir (8). Linezolid, quinuoristin-dalfopristin, tigesiklin, televansin veya daptomisin ampirik tedavide yer almaz. Ancak glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların gelişmesi engellenmiş olacaktır (7).

Tüm bakterileri kapsayan spektrumda antibiyoterapi mümkün olmadığı için febril nütropenik hastalarda hayatı tehdit eden en olası ve en virülan bakterilere karşı ampirik tedavi tercih edilmelidir. Febril nütropenide ampirik tedavide üstün olan bir rejim yoktur. Hangi antibiyotiğin seçileceğine lokal antibiyotik duyarlılıklarına göre karar verilir (10).

### **2.3.2 Başlangıçta ampirik, oral antibakteriyel tedavi**

Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen hastalar, 7 günden kısa nütropeni beklenen ve MASCC  $\geq 21$  olup klinik olarak stabil ve komorbidite olmayan hastalardır (8). Bu gruba oral yoldan antibiyotiği tolere etmeleri durumunda ciprofloksasin ve amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonu tedavisi başlanabilir. Bu endikasyonda gram-pozitif bakterilere karşı da etkili yeni kinolon türevlerinin (levofloksasin ve moksifloksasin) tek başına kullanımı konusunda yeterli veri yoktur (6, 7). IDSA 2010 klavuzuna göre ciproflaksasinin gram pozitiflere karşı zayıf etkinliği ve levofloksasinin antipsödomonal aktivitesinin daha az olması nedeniyle febril nütropenide ampirik monoterapide önerilmemektedir (8).

## Şekil 2. Febril Nötropeni tanı hastaya yaklaşım (8)



### 2.3.3. Ampirik tedavide değişiklikler ve tedavi süresi

Antibiyotik değişikliği esas olarak mikrobiyolojik ve klinik bulgulara göre yapılmalıdır (10).

Başlangıçtaki ampirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer enfeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipsödomonal tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Bunun gerekçesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteriyemi gelişme olasılığının var olmasıdır (7).

Pnömoni tedavisi için İDSA klavuzunda Amerikan Toraks Cemiyeti önerilerine uyulması önerilmiş, nötropenik hastada pnömoni hastane kaynaklı

pnömoni gibi tedavi edilmesi önerilmiştir. Yatışından önce 90 gün içinde yatarak tedavi gören immun suprese hastalara dirençli bakterilerin neden olduğu pnömoni için yüksek riskli grupta yer alırlar. Bu hastalara  $\beta$ -laktam/karbapenem ile aminoglikozid veya antipsödomonal etkili kinolon başlanması önerilir (8, 10). Hipoksi, yaygın infiltrasyon veya metisilin resistans S. aureus'dan şüpheleniliyorsa tedaviye vankomisin, teikoplanin veya linezolid eklenmelidir (6, 8). Gerekli durumlarda bronkoalveolar lavaj ve biyopsi ile etkenler araştırılmalıdır (10).

Ciddi sağ alt kadran ağrısı durumunda tiftitis unutulmamalıdır. Tanı için bilgisayarlı tomografi çekilir, anaerob ve gram negatif etkenler daha çok sorumlu olacağı için piperasilin/tazobaktam veya karbapenem ile monoterapi, antipsödomonal bir sefalosporin ve metronidazol kombinasyonu uygundur (8).

Kateter enfeksiyonları durumunda kateterin çekilmesi gereken durumlar: tünel enfeksiyonu, port ya da cep enfeksiyonu, septik tromboz, endokardit, hemodinamide bozukluk ile giden sepsis ve uygun antibiyoterapiye rağmen 72 saatte kontrol altına alınamayan ateş durumlarında önerilir (7, 8).

#### 2.3.3.1. İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda tedavi

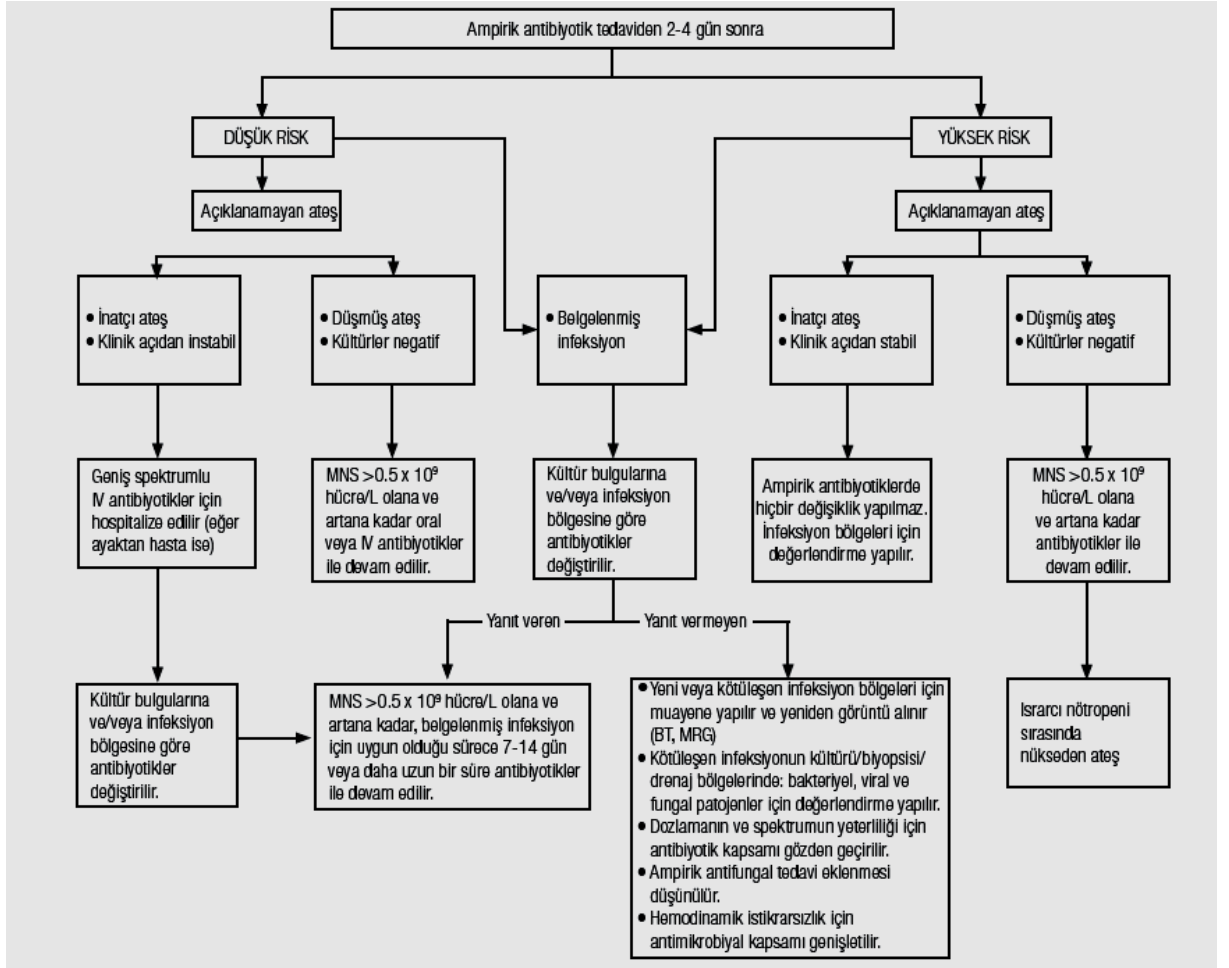
Etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nütropenisi düzelme yolunda olan, diğer bir deyişle düşük risk kategorisine geçen hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral ciprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine başlanabilir. Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların gerekli olduğunda kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam yedi-on gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ve derin nütropenisi devam eden hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nütropeniden çıkıncaya kadar ( $> 500/\text{mm}^3$ ) uzatılır (7, 8).



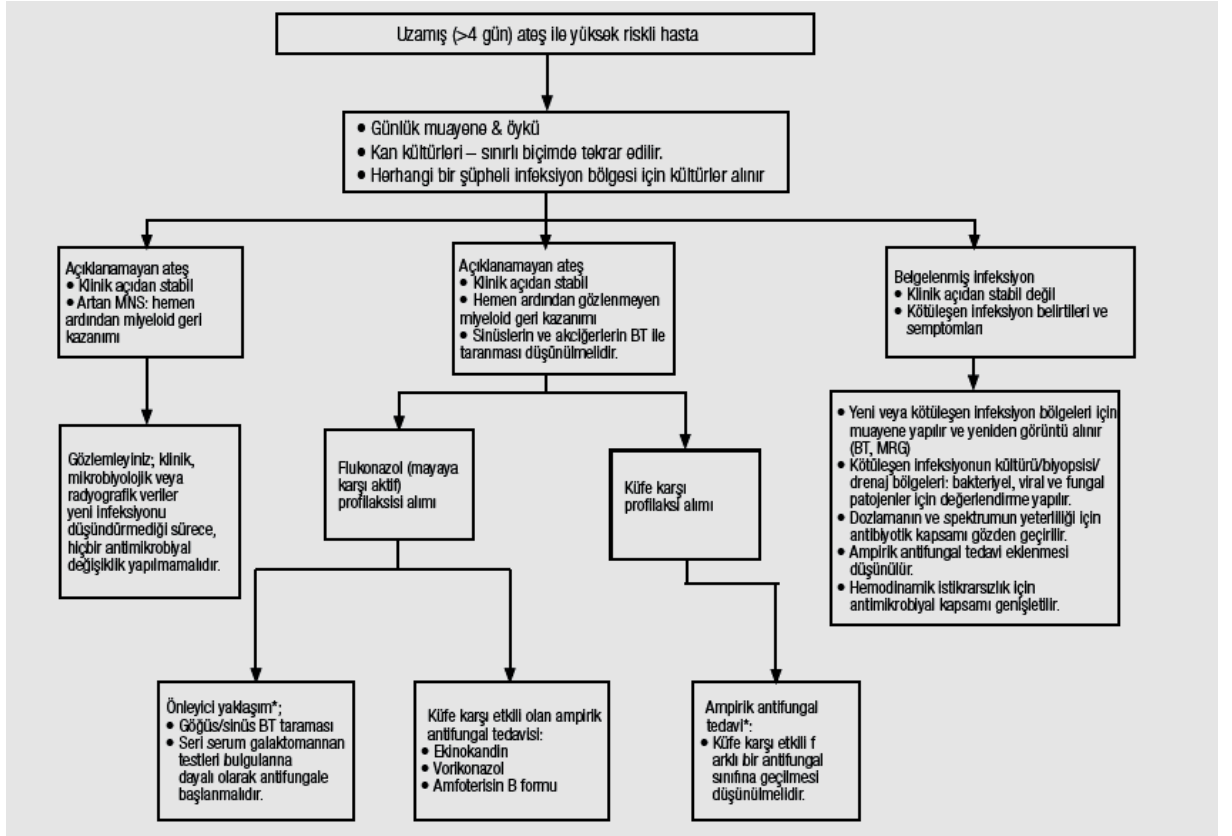
### 2.3.3.2. 72. saatte ateşi devam eden hastalarda tedavi

İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedavi yedinci güne kadar sürdürülür. Bu dönemde hasta olası enfeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmeli, kan kültürleri tekrarlanmalıdır. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda 3-5 günde başlangıçtaki ampirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türevi verilmesi şeklinde de olabilir. Başlangıç tedavisinde ampirik glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde gram pozitif bakteri üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir. 72. saatin sonunda gram-pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşin devam etmesi gerekçesiyle, tedaviye ampirik glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. 5. günde ateş devam ediyor ve tanısal değerlendirmede sonuca ulaşamıyorsa 3 seçenek vardır: (1) hastanın durumu klinik olarak stabil ise aynı antibiyotiklere devam edilebilir, (2) progresif hastalık veya toksisite bulguları varsa antibiyotikler değiştirilir, veya (3) hastanın nötropenisinin 4-7 günden daha uzun süreceği düşünülüyorsa bir antifungal ajan eklenmelidir (8). Ateşi devam eden hastalarda atipik etkenler ya da ilaç ateşi, tromboflebit, hematoma rezorbsiyonu, primer ateş gibi enfeksiyon dışı nedenler de araştırılmalıdır (7, 8).

**Şekil 3. 2-4 gün ampirik antibiyotik sonrası ateşi devam eden hastalarda tedavi (8)**



**Şekil 4. >4 gün ateşi devam eden hastalar (8)**



### 2.3.3.3. Çoklu Dirençli Bakteri Direnci Saptanan Durumlarda Önerilen Tedavi Modifikasyonları:

Nötropenik ateş tanılı hastalarda alınan kültürler sonucunda çoklu dirençli bakteri saptanma oranı günümüzde giderek artmaktadır. ECIL-2011 kılavuzuna göre tedavi modifikasyonu tablo 8’de özetlenmektedir.

**Tablo 8. Çoklu direnç gösteren bakteri saptandığı durumlarda tedavi önerileri (21)**

Mikroorganizma	Direnç tipi	Tedavi	Kantit düzeyi
Enterobacteriaceae	ESBL	Karbapenem	B-II
Enterobacteriaceae	Karbapenemaz	Kolistin + $\beta$ laktam +/- Tigesiklin veya Aminoglikozid veya Fosfomisin	C-III
P. aeruginosa	$\beta$ -laktam	Kolistin + $\beta$ laktam +/- Tigesiklin	
Acinetobacter	$\beta$ -laktam	Kolistin + $\beta$ laktam +/- Tigesiklin	
S. maltophilia	$\beta$ -laktam	Co-trimoxazol + $\beta$ laktam (tikarsilin klavulinat) +/- moksifloksasin	

#### 2.3.3.4. Antibakteriyel Profilaksi:

Nötropenik hastalarda rutin antibakteriyel profilaksi halen tartışmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve kinolon türevleridir. Özellikle kemik iliği transplantasyonundan ya da kemoterapiden sonra bakteriyel ve fungal etkenlere karşı profilaksi enfeksiyon gelişimini engeller. Her iki ajanın da yaygın kullanıldığı durumlarda dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon sıklığında artma bildirilmiştir. TMP-SMZ, PCP'nin risk oluşturduğu hasta grubunda (çocukluk çağı ALL gibi) profilaktik olarak kullanılabilir (7, 8). Son 2010 IDSA kılavuzu kinolon profilaksisinin uzamış ve derin nötropeni beklenen yüksek riskli hastalarda kullanımını desteklemiştir (B-I). Ancak düşük riskli hastalarda önerilmemektedir (8). ECIL-2011 kılavuzunda levafloksasin ve ciprofloksasin profilaksisi yüksek riskli hastalarda uzun süreli derin nötropeni beklenmesi durumunda önerilmektedir(A-I) (21).

### 2.3.3.5. Ampirik antifungal tedavi ve profilaksi

Febril nütropenik hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu enfeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geciktiği zaman genellikle etkisiz kalmaktadır. Hematolojik malignitesi için indüksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoitik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli ( $\geq 1$  hafta) ve derin ( $\leq 100/\text{mm}^3$ ) nütropenisi olan, ağır mukozid gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir fungal enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir (7).

4-7 günlük antibiyotik uygulamasından sonra ısrarcı veya nükseden ateş sergileyen ve toplam nütropeni süresinin 7 günü aşması beklenen hastalarda invaziv mantar enfeksiyonları araştırılmalı ve ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir (8). İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Buna karşılık hiçbir enfeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil olan ve birkaç gün içinde nütropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir. Ampirik antifungal tedaviye başlamadan önce fungal enfeksiyonun tanısına yönelik tüm tetkiklerin yapılması gerekir. Bu, tedavi kararını değil, seçilecek ilacı ve tedavi süresini etkileyeceği için önemlidir.

Ampirik antifungal tedavi 4-7 günlük ampirik antibiyotik tedaviye rağmen ısrarcı nütropenik ateş olarak kendini gösteren “gizli” fungal enfeksiyonunun tedavisi için uygulanmaktadır. Nütropenik kanser hastalarının yaklaşık %22-%34’ü bir antifungal ilaç almaktadır; ancak, yalnızca yaklaşık %4’ünde gösterilmiş bir invazif fungal enfeksiyon bulunmaktadır. Ampirik antifungal ajan seçimi olasılı mantar patojenlerine, toksisitelere ve maliyete bağlıdır. Eğer antifungal profilaksi uygulanmamışsa, kandidemi başlangıçta en büyük endişedir. Flukonazol profilaksisi alan hastalar için, *Candida krusei* ve *Candida glabrata*’ya bağlı enfeksiyonlar gibi, flukonazole dirençli *Candida* enfeksiyonlarının veya invazif bir küf enfeksiyonunun gözlenmesi daha olasıdır çünkü bu ilaç küfe karşı aktiviteye sahip değildir. Amfoterisin B dezoksikolat (bir polyen antifungal) 30 yıldan fazla süredir tercih edilen

standart ampirik ajan olmuştur; oysa, birkaç çalışma lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B koloidal dispersiyon, amfoterisin B lipid kompleksi (alternatif amfoterisin B formülasyonları), itrakonazol veya vorikonazol (küf aktivitesine sahip azoller), ve kaspofungin (ilk bulunan ekinokandin antifungal) gibi, başka antifungal ajanların rollerini tanımlamıştır. Bu alternatiflerin ek bir etkinlik avantajı sağladığı kanıtlanmamış olmasına karşın, bunlar genel olarak orijinal ana ilaç olan amfoterisin B dezoksikolattan daha az toksik bulunmuştur. Küfe yönelik aktif profilaksi alan hastalar için spesifik bir ampirik antifungal ajan seçiminin dayandırılacağı veriler yetersizdir ancak farklı bir antifungal sınıf ile küfe karşı etkili IV bir ajana geçiş yapılması mantıklı gibi görünmektedir. Bu öneri ani gelişen mantar enfeksiyonlarının oral yolla verildiğinde yetersiz kalabilen vorikonazol veya posakonazol serum düzeyleri ile ilgili olabileceğine dair kanıtlara dayanmaktadır (8).

ECIL-2011 klavuzuna göre spesifik fungal enfeksiyonlara karşı kullanılacak antifungallerin kanıt düzeyi tablo 9'de özetlenmiştir (21).

**Tablo 9a. Hematolojik maligniteli hastalarda Aspergillozis ve Candidiasis'de tedavi stratejileri (ECIL-2011)(21)**

	İlk tedavi/kanıt düzeyi	Kurtarıcı tedavi/kanıt düzeyi
Aspergillozis	Voriconazole / A-I	Lipozomal Amfoterisin B / B-III
	Lipozomal Amfoterisin B / B-I	Amfoterisin B lipid kompleksi / B-III
	Amfoterisin B lipid kompleksi / B-II	Caspofungin / B-II
	Caspofungin / C-II	Posaconazole / B-II
	Itraconazole / C-III	Voriconazole / B-II
	Amfoterisin B koloidal dispersiyon / D-I	Itraconazole / C-III
	Kombinasyon / D-III	

Candidiasis	Türler tanımlanmadan önce	C. albicans tanımlanınca
	Micafungin / B-II	Micafungin / B-II
	Caspofungin / B-II	Caspofungin / B-II
	Lipozomal Amfoterisin B /B-II	Lipozomal Amfoterisin B /B-II
	Amfoterisin B lipid kompleksi / B-II	Amfoterisin B lipid kompleksi / B-II
	*Amfoterisin B deoksikolat / A-I	Amfoterisin B deoksikolat / C-III *
	Fluconazole / C-III	Fluconazole / C-III
	Voriconazole / B-II	Voriconazole / C-III
	<b>*Eğer nefrotoksik ilaç kullanımı varsa veya böbrek yetmezliği varsa D-III</b>	

**Tablo 9b. Hematolojik maligniteli hastalarda Aspergillozis ve Candidiasis’de tedavi stratejileri (IDSA 2008-2009)(63-64)**

	ilk tedavi/kanıt düzeyi	Alternatif tedavi/kanıt düzeyi
Aspergillozis	Voriconazole / A-I	Lipozomal Amfoterisin B / A-I
		Amfoterisin B lipid kompleksi / A-II
		Caspofungin / B-2
		Posakonazole / B-2
		Micafungin / B-2
Candidiasis	Candidemia	invaziv Candidiasis
	Caspofungin / A-II	Caspofungin / A-I
	Micafungin / A-II	Lipozomal Amfoterisin B / A-I
	Lipozomal Amfoterisin B / A-II	Amfoterisin B deoksikolat / A-I
	Flukonazole / B-III	Flukonazole / B-I
	Voriconazole / B-III	Voriconazole / B-I
		Itraconazole / B-I

#### 2.3.3.6. G-CSF Kullanımı

Febril ya da afebril nötropenik hastalarda rutin olarak koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı önerilmemektedir. Nötropeni süresini kısaltır ancak mortaliteye etkisi yoktur. Bazı yayınlarda ise febril nötropeni ve dökümanente enfeksiyon riskini azalttığını gösteren sonuçlar da mevcuttur (10). Febril nötropeni kılavuzuna ve IDSA kılavuzuna göre nötropeni süresinin uzaması beklenen hastalarda, aşağıdaki durumlardan bir mevcut ise G-CSF kullanılabilir (7. 8.).

- 60 yaş üzeri hastalar
- Ağır doku enfeksiyonu (pnömoni, selülit gibi)



- Dökümante mantar enfeksiyonu
- Hipotansiyon
- Sepsise bağlı organ yetmezliği (7,8)

## **2.4. NÖTROPENİK ATEŞ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERİN ÖZELLİKLERİ**

### **2.4.1. $\beta$ Laktam Antibiyotikler**

$\beta$ -laktam antibiyotikler, bakterilerin hücre duvarı sentezinin transpeptidasyon aşamasını inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler bu grupta yer alırlar.

Piperasilin, üroidopenisilin olup en potent antipsödomonal penisilindir.  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri, bakterilerin  $\beta$ -laktamaz enzimlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak bu enzimleri inhibe ederler.  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri penisilin türevleriyle birleştirilerek penisilin enzim olarak parçalanmasını önler. Piperasilin, tazobaktam ile kombine edilir. Günlük dozu kreatin klirensine göre belirlenir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 6-8 saatte bir kez 4,5 g'dır. %1 ve üzerindeki sıklıkta gözlenen yan etkiler ishal, bulantı, kusma ve cilt döküntüsüdür. Daha seyrek olarak (%0.1 ve <%1 arasında) Candida türlerinin neden olduğu süperenfeksiyonlar, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, aşırı duyarlılık reaksiyonu, baş ağrısı, uykusuzluk, düşük tansiyon, flebit, tromboflebit, kabızlık, hazımsızlık, sarılık, stomatit, alanin ve aspartat aminotransferazda artış, kaşıntı, ürtiker, artralji, kanda kreatinin artışı, ateş ve enjeksiyon yerinde reaksiyon gözlenebilir.

Sefalosporinler, betalaktam halkasına bağlanmış altı üyeli dihidrotiazin halkası ile penisilinlerden ayrılırlar. Sefalosporinler, bakterisid etkilerini hücre duvarı sentezinde rolü olan penisilin bağlayan proteinleri inhibe ederek ve otolitik enzimleri aktive ederek gösterir. 3. Kuşak olan seftazidim ve 4. Kuşak olan sefepim bu grupta nötropenik ateş tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir. Günlük dozu 2-3 x 0,5-2 g'dır. Seftazidim genellikle iyi tolere edilmektedir. En bilinen yan etkiler; intravenöz enjeksiyonu takiben flebit, allerjik ve gastrointestinal reaksiyonlardır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (insidans %2), genellikle deride döküntü ve/veya kaşıntı şeklinde hemen görülen erken yan etkilerdir. Anjiyoödem ve anafilaksi çok nadir olarak

bildirilmiştir. Gastrointestinal semptomlar (insidans %2'den az) diyare, bulantı, kusma ve abdominal ağrıdır. Santral sinir sistemi reaksiyonları (insidans %1'den az) baş ağrısı, halsizlik ve paretezilerdir. % 1'den daha az sıklıkla görülen diğer yan etkiler kandidiazis ve vajinittir. 4. Kuşak olan sefepimin günlük dozu 2 x 0,5-1 g'dır. Genellikle iyi tolere edilir. Gastrointestinal semptomlar ve aşırı duyarlılık en sık rastlanılan reaksiyonlardır. Döküntü, kaşıntı, ürtiker, ateş gibi duyarlılık reaksiyonları; bulantı, kusma, oral kandidiyazis, diyare, kolit (psödomembranöz kolit dahil) gibi gastrointestinal sistem; baş ağrısı gibi SSS belirtileri ve vajinit ve eritem gibi değişik yan etkiler görülebilir.

Karbapenemleri diğer  $\beta$ -laktam antibiyotiklerden ayıran kimyasal farklılık  $\beta$ -laktam halkasındaki tiyazolidinik ekinde 4. pozisyonda sulfon yerine karbon içermeleridir. İmipenem: Karbapenemlerin en erken örneği olan imipenem bir N-formimidoyl tienamisindir. Tıpkı panipenem gibi proksimal renal tubullerde insan dehidropeptidaz I (DHP-I) enzimi ile inaktive olduğundan bu enzimi inhibe eden silastatin ile birlikte uygulanmaktadır. İmipenem-silastatin tedavisinin en önemli yan etkisi merkezi sinir sistemi toksisitesi olup altta yatan böbrek yetersizliği olan hastalarda daha bariz olmak üzere mental durum değişikliği, myoklonus ve kasılmalar şeklinde tezahür edebilir. Günlük doz 3-4x500-1000 mg'dır. İmipenem tedavisinde istenmeyen sistemik klinik reaksiyonlar arasında en sık rastlananlar bulantı, kusma, deri döküntüsü, ateş, hipotansiyon, flebit, karaciğer enzimlerinde artış konvülziyon, baş dönmesi, kaşıntı, ürtiker ve somnolanstır. Meropenem imipeneme etki spektrumu olarak benzemekle birlikte 1-beta-metil grup ve 2-tiopirolidinil eki dolayısı ile DHP-I'e dayanıklı hale gelmiştir ve uygulamada silastatine gerek yoktur. Merkezi sinir sistemi yan etkileri daha azdır; bu nedenle menenjit gibi bizzat merkezi sinir sisteminin tutulduğu hastalıklarda, 3 aylıktan itibaren kullanımı onaylanmıştır. Günlük dozu 3x1 g'dır. Ciddi yan etkileri nadirdir. Deride döküntü, pruritus, ürtiker; gastrointestinal sistemde karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare; kanla ilgili olarak reversibl trombositemi, eozinofili, trombositopeni ve nötropeni (bazı deneklerde pozitif direkt veya indirekt Coomb testi gelişebilir. Parsiyel tromboplastin zamanında azalma olduğu

bildirilmiştir); karaciğer fonksiyonlarıyla ilgili olarak serum bilirubin, transaminaz, alkalin fosfataz ve laktik dehidrogenaz konsantrasyonlarında tek başına veya kombine olarak reversibl artışlar; SSS'yle ilgili baş ağrısı, parestezi ve ayrıca oral ve vajinal kandidiyazis bildirilmiştir (1,65).

#### **2.4.2. Glikopeptidler**

Bu grup içinde yer alan vankomisin ve teikoplanin; bölünmekte olan bakterilerin, Penisilin bağlayıcı proteine bağımlı olmaksızın, direkt olarak hücre duvarındaki aminoasid moleküllerine (D-alanil D-alanin) bağlanarak hücre duvarındaki peptidoglikan tabakanın sentezini inhibe ederler, bakterisid etki gösterirler. Vankomisin günlük dozu 2x1 g'dır. Parenteral uygulamadan sonra, renal yetmezlik ve intertisyel nefriti de içine alan nefrotoksisite; ototoksisite (tinnitus meydana gelirse kesilmeli); nötropeni ve trombositopeni, bulantı; ateş; eozinofili, anafilaksi, döküntüler (eksfolyatif dermatitler, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrozis ve vaskülütler); flebit; hızlı infüzyonda, ciddi hipotansiyon (şok ve kardiyak arest), dispne, ürtiker, prurit, vücudun üst kısmında kızarma (kırmızı adam sendromu), sırtta ve göğüste ağrı ve kas spazmı yan etkileri görülebilir. Teikoplaninin günlük dozu 2x400-800 yükleme dozu sonrası idame 1-2x400 mg'dır. Yan etkisi daha az sıklıkta olmak kaydıyla vankomisine benzer. Yan etkilerinin az olması nedeniyle vankomisine alerjik reaksiyon görülen ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılır (1,65).

#### **2.4.3 Kinolonlar**

Kinolonlar; oldukça uzun (1 milimetre) bir molekül olan bakteri DNA'sında çok yönde kıvrımlar (supersarmal) oluşturarak, birkaç mikrometre olan bakteri içine sığdırılmasını sağlayan DNA girase (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimlerinin ve dolayısı ile bakteri DNA'sının sentezini inhibe ederler. Ciprofloksasin bu grubun üyesidir. Günlük doz 2x400 mg'dır. Ciprofloksasin iyi tolere edilen bir ilaçtır. Görülen yan etkiler; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, dispepsi, baş dönmesi, baş ağrısı, anksiyete, ajitasyon, yorgunluk, migren, diplopi, eritem, kaşıntı, eklem ağrıları, halsizlik, tendinit, hafif fotosensitivite, böbrek fonksiyonlarında geçici azalma veya yetersizlik, tinnitus, özellikle yüksek frekanslarda geçici işitme azalması, hepatik

nekrozdur. Ancak bu belirtiler çok nadir olarak görülebilir. Transaminaz yükselmesi (SGOT, SGPT) kreatinin, BUN ve bilirubin yüksekliği görülebilir (1,65).

#### **2.4.4. Aminoglikozidler**

Aminoglikozid grubu antimikrobiyaller, bakteri içine aktif transport ile alınarak ribozoma bağlanırlar ve mRNA'nın yanlış okunmasına yol açarak protein sentezini engellerler. Beta laktam ilaçlarla kombinasyonu sinerjiktir. Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı bakterisidal etki ( doz arttıkça öldürme gücü artar) ve post antibiyotik etki ( PAE), doz arttıkça PAE'leri artması nedeniyle günde tek doz kullanım için uygundur. Günlük doz bir seferde uygulanır. Bu durumda toksik etkilerin artmadığı saptanmıştır. En önemli yan etkileri nefrotoksisite ( doza bağlı; doz arttıkça toksisite artar) ve ototoksisite ( işitme kaybı, vestibüler toksisite) dir. Nefrotoksisite genellikle ilacı kesince düzelmesine karşın ototoksisite irreverzibldir. Bunların dışında deri döküntüsü ve eozinofili görülebilir (1,65).

### **3. HASTALAR ve YÖNTEMLER**

#### **3.1. HASTALARIN SEÇİMİ**

Ocak 2005 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi alan 18 yaş üstü hastalardan periferik yaymada nötropeni saptanan ve/veya mutlak nötrofil sayısı  $< 500/\text{mm}^3$  olduğu dönemde, kan ürünü veya sitotoksik tedavinin neden olmadığı ateş (tek bir oral vücut ısısı  $38.3^\circ\text{C}$  veya bir saatten uzun süren  $38^\circ\text{C}$ ) geliştiği için febril nötropenik hasta tanı ve tedavi protokolüne alınan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Febril nötropeni kriterlerini taşıyan hastalardan enfeksiyon odağını araştırmak üzere ayrıntılı bir öykü ve tam fizik muayene yapıldıktan sonra en az iki adet kan kültürü (30 dakika ara ile farklı venlerden), idrar kültürü, enfeksiyon odağı olabilecek uygun bölgelerden hastanın klinik bulgularına göre (balgam, yara, gaita, kateter vb.) kültürler alınmıştır. Akciğer grafileri çekilmiş, mümkün olduğunca günlük tam kan sayımı, standart kan kimyası (açlık kan şekeri, ALT, AST, LDH, GGT, üre, kreatinin, ürik asit, elektrolitler, alkalin fosfataz) ve tam idrar tetkiki ile değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında hastanın klinik durumuna göre veya ateşin devam etmesi veya tekrarlaması durumunda gerekli kültürler tekrarlanmıştır. Kan kültürleri otomatize sistem (BacTec) ile çalışılmıştır. Hastalarımızdan gerekli kültür örnekleri alındıktan sonra kliniğimizin febril nötropeni protokolüne göre ampirik olarak 16 atakta tek başına anti-pseudomonal etkili bir  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz antibiyotik (piperasilin-tazobaktam 4,5 gr / 6 saat IV veya sefepim 2 g / 12 saat IV) veya karbapenem (imipenem 500 mg / 6 saat IV, meropenem 1 gr / 8 saat IV, doripenem 500 mg / 24 saat IV); 111 atakta bu ilaçlar aminoglikozid (Amikasin 1 g / 24 saat IV) veya ciprofloksasin ( 400 mg / 12 saat IV) ile kombine olarak başlanmıştır. Antibiyoterapi dozları kreatinin klirensine göre hastaya uygun dozda uygulanmıştır. Tedavi sırasında izole edilen yeni patojenlere göre veya ateşi süren hastalarda protokolümüze uygun şekilde gerekli tedavi değişiklikleri yapılmış, 5 – 7 gün içinde ateşleri devam eden hastalarda tedaviye antifungal eklenmiştir. Başlangıçta veya tedavi izleminde glikopeptid ( teikoplanin 2 x 400-800 yükleme dozu sonrası 1-2 x 400 mg /

gün IV ) grubu antibiyotik, endikasyonu olan hastalarımıza eklenmiştir. Günlük fizik muayene yapılarak ateşin seyri ve klinik semptomlardaki değişiklikler gözden geçirilmiş, ateşin düşmesinden ve enfeksiyona ait klinik belirtilerin kaybolmasından sonra uygun zamanlarda antibiyotikler kesilmiştir.

Ateş etiolojisi açısından hastalar dört kategoriye ayrıldı. Klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı bulunamayanlara orijini bilinmeyen ateş denildi. Mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı bulunamayıp klinik bulgularla enfeksiyon tespit edilenler, klinik olarak saptanmış enfeksiyon şeklinde adlandırıldı. Bakteriyemi mevcut olanlar, bakteriyemi pozitif mikrobiyolojik dokümente enfeksiyon, bakteriyemi olmadan diğer kültür örneklerinde anlamlı üreme tespit edilenler bakteriyemi negatif mikrobiyolojik dokümente enfeksiyon biçiminde sınıflandırıldı.

Ateş geriledikten sonra en az 5 – 7 gün devam eden ateşsizlik dönemi, mutlak nötrofil sayısı  $>500 /\text{mm}^3$  olması ve enfeksiyona ait klinik ve laboratuvar bulgularda düzelme 'başarılı tedavi yanıtı' olarak değerlendirildi. Antimikrobiyal tedavideki modifikasyonlara rağmen devam eden ateş; klinik düzelme olmaması veya mevcut bulguların progresyonu; enfeksiyona bağlı şok, Akut Respiratuvar Distres Sendromu, Dissemine İntravasküler Koagülasyon veya Multi Organ Yetmezlik Sendromu gelişmesi; süperenfeksiyon gelişmesi veya etken mikroorganizmanın eradike edilememesi, hastanın 3 gün içinde exitus olması veya kendi isteğiyle hastaneden ayrılması 'başarısız tedavi yanıtı' olarak değerlendirildi. Enfeksiyona bağlı mortalite de tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi.

Bu süre içerisinde izlediğimiz hastalardan; 73'ünde izlenen 135 ataktan, 71 hasta ve 127 atağın kayıtlarına tama yakın (çalışmamızda kullanacağımız verilerin istatistiksel açıdan önem taşıyan kayıtlara) ulaşıldı. 127 atak içerisinde başlangıç ampirik tedavisinde karbapenemler dahil anti-pseudomonal etkili  $\beta$ -laktam antibiyotiklerden biri ile monoterapi başlanan veya bu  $\beta$ -laktam antibiyotikler ile amikasin/ciprofloksasin kombinasyonunun başlandığı hastalar bu çalışma için seçildi. Çalışmamıza aldığımız 5 hasta kendi isteği ile izlemiden çıkarken, 1 hasta da başka kliniğe devir edildi. Hastalarımız başlanan ampirik tedavi protokollerine göre monoterapi ve

kombinasyon tedavisi, imipenem + ciprofloksasin ve imipenem + amikasin tedavisi, piperasilin tazobaktam + ciprofloksasin ve piperasilin tazobaktam + amikasin, imipenem + ciprofloksasin/amikasin ve piperasilin tazobaktam + ciprofloksasin/amikasin kullanımları açısından karşılaştırıldı. İmipenem, piperasilin tazobaktam, ciprofloksasin ve amikasinine karşı gelişen etkinlik ve yan etki açısından incelendi.

Tüm veriler SPSS 15.0 programı ile analiz edildi, ki-kare ve independent sample testi kullanıldı. P < 0,05 olması anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

##### 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Yaşları 20 – 76 arasında değişen (ortalama: 47,1, ortanca:49) 40 erkek, 31 kadın hastadaki 127 febril nötropeni atağı çalışmaya alındı. 15 hastada birer, 4 hastada ikişer, 6 hastada üçer, 6 hastada dörder, 2 hastada da beşer atak izlendi. Hastaların yaş ortalaması 46,64 ( ±15,46) saptandı. Hastaların 42 (%65,6)'si kentte yaşarken, 22 (%34,4)'si kırsal bölgede yaşamaktaydı. 22 hasta ev hanımı, 18'i işçi, 10'u çiftçi, 7'si memur, 3'ü emekli, 2'si işsiz, 1 hastamız esnaf ile 1 hastamız da öğrenciydi. Retrospektif çalışma yapıldığı için 7 kişinin yerleşim yeri bilgilerine ve mesleki bilgilerine ulaşılamadı. Hastaların 9'u ALL, 33'ü AML (5'i AML M3), 1'i plazma hücreli lösemi, 1'i akut eozinofilik lösemi, 3'ü hodgkin lenfoma, 8'i non-hodgkin lenfoma, 2'si agranülositoz, 2'si hairy cell lösemi, 3'ü KLL, 3'ü KML blastik faz, 4'ü MDS, 1'i primer myelofibrozis, 1'i de multiple myelom tanılıydı. 56 hasta yeni tanı olarak yatırılırken, 15 hastada primer hastalıklarının relaps/refrakter olması nedeniyle yatırıldı (Tablo 10).

**Tablo 10: Hastaların Demografik Verileri**

	ERKEK	KADIN	TOPLAM
Hasta sayısı	40 (% 56,3)	31 (% 43,7)	71 (%100)
Yaş Ortalama (± SD)	46,27 (± 16,06)	48,32 (± 14,56)	46,64 (±15,46)
Yerleşim <sup>a</sup>			%100
Kent	25 ( %59,5)	17 ( %40,5)	42 ( %65,6)
Kırsal	10 ( %45,5)	12 ( %54,5)	22 ( %34,4)

Meslek <sup>b</sup>			
Ev hanımı	0	22 ( %100)	20 (%34,4)
İşçi	13 ( %72,2)	5 ( %27,8)	18 ( %28,1)
Çiftçi	10 ( %100)	0	10 ( %15,6)
Memur	5 ( %57,1)	2 ( %42,9)	7 ( %10,9)
Diğer	7 ( %100)	0	7 ( %10,9)
Tanı			% 100
• Akut lösemi	26 ( %59,1)	18 ( %40,9)	44 ( %62,0)
• Lenfoma	6 ( %54,5)	5 ( %45,5)	11 ( %15,5)
• Diğer	8 (%50)	8 ( %50)	16 ( %22,5)
Yatış anındaki hastalığın durumu			
Yeni tanı	30	25	55
Relaps/Refrakter	10	6	16
a: 7 kişinin yerleşim yeri bilgisi elde edilemedi, b: 7 kişinin mesleki bilgisi elde edilemedi			

#### 4.2. ATAKLARIN ÖZELLİKLERİ

71 hastada toplam 127 atak incelendi. Atakların 75'i erkek, 52'si kadınlarda izlendi. Primer hastalık olarak atakların 94 ( %74)'ü akut lösemi tanılıydı. 70'i AML, 20'si ALL, 2'si plazma hücreli lösemi, 2'si akut eozinofilik lösemi, 3'ü hodgkin lenfoma, 8'i non-hodgkin lenfoma, 3'ü agranülositoz, 3'ü hairy cell lösemi, 3'ü KLL, 6'sı KML blastik faz, 5'i MDS, 1'i primer myelofibrozis, 1'i de multiple myelom tanılıydı. Atakların 91 ( %71,7)'inde hastalar remisyonda değilken, 36 ( %28,3)'sında remisyondaydı. 110 atakta izlemde nötrofil değeri 100 /mm<sup>3</sup>'ün altına inerken, 17 atakta 100-500 /mm<sup>3</sup> arasında izledi. Ataklardaki nötropeni süresi minimum 2, maximum 79 gündü (ort:19,88 ± 15,39). 0-9 gün nötropenik olan atakların % 15,8'inde antibiyotik kombinasyonu değiştirilirken, 10 gün ve üzeri olan ataklarda bu oran %44,8'di (p=0,02). Nötropenik gün sayısı 10 gün ve üzerinde olan atakların % 81,6'sını akut lösemi tanılı, % 4,6'sını lenfoma tanılı, % 13,8'ini diğer tanıları olan hastalar oluştururken bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,005). Kültürde üreme oranları ile nötropenik geçen gün sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 10 gün ve üzeri nötropenide olanların % 76,7'sine antifungal, % 88,4'üne glikopeptid başlanırken; nötropenik gün sayısı 10'un altında olanlarda bu oranlar sırasıyla % 39,5 ve % 50,0 idi. Ateşli gün sayısı 1 ile 36 gün olup ortalama 5,47 (±5,36) gündü. 6 atakta ateşli gün sayısı elde



edilemedi. Atakların 72 ( %56,7)'sinde hastalarda santral kateter varken, 55 ( %43,3)'inde yoktu. 67 ( % 52,8) atakta hastaların tedavisine G-CSF eklendi, 60 ( %47,2) atakta eklenmedi. G-CSF eklenenlerin % 39,4'ünün nötropenik gün sayısı 10'un altında iken, % 60,6'sında 10 gün ve üzeri nötropenik izledi (p=0,02).

Atak başlangıcında 64 atakta enfeksiyon odağı elde edilemezken, 34 atakta pnömoni, 4 atakta mukozit, 7 atakta boğaz enfeksiyonu, 4 atakta tromboflebit, 4 atakta yumuşak doku enfeksiyonu, 3 atakta diz protez enfeksiyonu, 2 atakta gastroenterit, 2 atakta kateter enfeksiyonu, 2 atakta orbital selülit, 1 atakta bruselloz, 1 atakta idrar yolu enfeksiyonu, 1 atakta rektal abse ( 1 atakta orbital selülit + pnömoni, 1 atakta yumuşak doku enfeksiyonu + pnömoni birlikte saptandı).

Atak devam ediyorken tanımlanan enfeksiyonlar ise 21 (%16,5)'inde nedeni bilinmeyen ateş, 43 (%33,9)'ünde klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, 11 (% 8,7)'inde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, 52 (%40,9)'sinde bakteriyemi pozitif mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon saptandı.

Atakların 63 (% 49,6)'ünde kültürde üreme saptanırken, 64 ( %50,4)'ünde kültürde üreme olmadı. Kültürde üreme olanlar ile primer hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,31).

Atakların 28 (%22)'inde hasta exitus olurken, 93 ( %73,2)'ü yaşıyordu. Exitus olan ataklarda hastaların 22'sinde akut lösemi (3'ü AML M3), 1'inde lenfoma, 3'ünde KML Blastik Faz, 1'inde MDS, 1'inde KLL tanısı mevcuttu (p=0,82). Exitus olan ataklardaki hastaların 6'sı yeni tanı (2'si AML M3, 4'si AML), 22'si relaps/refrakter iken, remisyonda olan hiçbir hasta exitus olmadı (p=0,04). 5 hasta atak esnasında kendi isteğiyle hastaneden ayrıldı, 1 hasta da başka kliniğe devir edildi. Yeni tanı alan 2 AML M3 tanılı hasta kanama nedeniyle exitus oldu. 2 AML tanılı hastaya trombosit sayısı yükseltilemediği için kateter takılamadı ve lökostatiz gelişen hastaların ikisi de tedavinin 5. günü exitus oldu. AML tanılı diğer iki hastadan biri subaraknoid kanam gelişmesi üzerine, diğeri ise kalp yetmezliği nedeniyle takip sırasında exitus oldu. Atakların özellikleri tablo 11 'de özetlenmiştir.

**Tablo 11: Atakların özellikleri**

ATAKLARIN ÖZELLİKLERİ	SAYI	%
Atak Sayısı	127	100
Cinsiyet		
Erkek	75	% 59,1
Kadın	52	% 40,9
Primer Hastalık		
Akut Lösemi	94	% 74,0
Lenfoma	11	% 8,7
Diğer	22	% 17,3
Atak Sırasındaki Hastalık Durumu		
Remisyonda değil	91	% 71,7
Remisyonda	36	% 28,3
Atak Sırasındaki Nötrofil Değeri		
≤100	110	% 86,6
>100	17	% 13,4
Nötropeni süresi (gün) <sup>2</sup>		SD
Ortalama	19,88	±15,39
Min-Max	2-79	
Ortanca	16	
Nötropeni süresi (gün) <sup>2</sup>		
0-9 gün	38	% 30,4
10-29 gün	63	% 50,4
30 ve üstü	24	% 19,2
Ateşli gün sayısı <sup>3</sup>		
1-3 gün	58	% 47,9
4-5 gün	22	% 18,2
6 ve üstü	41	% 33,9
Katater Durumu		
Var	72	% 56,7
Yok	55	% 43,3
G-CSF Kullanımı		
Kullandı	67	% 52,8
Kullanmadı	60	% 47,2
Atak başlangıcındaki enfeksiyon odağı		
• Yok	64	% 50,4
• Pnömoni	34	% 26,8
• Mukozit veya orofaringeal enfeksiyon	11	% 8,7
• Yumuşak doku	4	% 3,1
• Diğer	14	% 11,0

Atak devam ederken saptanan enfeksiyon		
• NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ	21	% 16,5
• KLİNİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	43	% 33,9
• MİKROBİYOLOJİK OLARAK TANIMLANMIŞ ENFEKSİYON	11	% 8,7
• BAKTERİYEMİ MİKROBİYOLOJİK OLARAK DÖKÜMANTE	52	% 40,9
Kültürde üreme varlığı		
Var	63	% 49,4
Yok	64	% 50,6
Exitus olan hasta sayısı		
Exitus	28	% 22
Kendi isteğiyle ayrılan veya başka kliniğe devir	6	% 4,7
1: 10 olgunun atak başlangıcındaki nötrofil değerleri elde edilemedi. 2: 2 olgunun nötropenik olduğu gün sayısı elde edilemedi 3: 6 olgunun ateşli gün sayısı elde edilemedi		

Atakların 50'sinde ampirik tedavi olarak imipenem + amikasin, 38'inde imipenem + ciprofloksasin, 7'sinde piperasilin tazobaktam + amikasin, 13'ünde piperasilin + ciprofloksasin, 3'ünde sefepim + ciprofloksasin, 12'sinde imipenem, 2'sinde doripenem, 2'sinde piperasilin tazobaktam başlandı (toplam 127 atak).

#### **4.3. MONOTERAPİ VE KOMBİNASYON TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

16 atakta ampirik antibiyotik monoterapi iken, 111 atakta kombinasyon tedavisi tercih edildi. Akut lösemi hastalarında diğer tanılara göre daha fazla oranda kombinasyon tedavisi tercih edildi (p=0,07). Monoterapi başlanan grup ile kombinasyon tedavisi başlanan grup arasında başlangıç nötrofil değeri, nötropenik izlenen gün sayısı, ateşli gün sayısı, kateter varlığı, tedaviye G-CSF eklenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Monoterapi başlananların 5 (%31,3)' inde antibiyoterapi

modifikasyonu gerekirken, kombinasyon tedavisi alanların 37 (%33,3)'sinde antibiyoterapi modifikasyonu yapıldı. Kombinasyon grubunda 10 (%9,0) atakta yan etki gelişmesi nedeniyle tedavi değiştirilirken, monoterapi alan grupta yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapılmadı. Hastanın ateşinin kontrol altına alınamaması nedeniyle monoterapi grubunda 3 (%18,8), kombinasyon grubunda 9 (%8,1) hastanın antibiyoterapisi modifiye edildi. Enfeksiyonun kontrol altına alınamaması (primer enfeksiyonda progresyon ya da süperenfeksiyon) monoterapi grubunda 2 (%12,5), kombinasyon grubunda 9 (%8,1) hastanın antibiyoterapisi modifiye edildi (p=0,44). Kombinasyon grubunun 5 (%4,5)'inde kültürde etkinsizlik nedeniyle, 4 (%3,6)'ünde ilaç temin edilememesi nedeniyle antibiyotik tedavisi değiştirildi. Piperasilin tazobaktam + ciprofloksasin kullanan bir hastada kanda acinetobacter baumannii üremesi oldu ve her iki antibiyotiğe de dirençli olması nedeniyle linezolid + kolimisin + sefoperazon sulbaktam tedavisine geçildi. Linezolid 8. gününde tedavi devam ediyorken hasta kendi isteğiyle hastaneden ayrıldı. İmipenem + amikasin kullanan bir hastada balgam kültüründe Chryseobacterium meningosepticum üremesi oldu, amikasin dirençli, ciprofloksasin duyarlı olması nedeniyle antibiyoterapisi modifiye edildi. Piperasilin tazobaktam + ciprofloksasin alan bir hastada kanda E.coli üremesi oldu, her iki antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle imipenem + amikasin tedavisine geçildi. İmipenem + ciprofloksasin tedavisi alan bir hastada bronkoalveolar lavaj sıvısında P.aeruginosa üremesi oldu. Kullandığı antibiyotiklere dirençli olması nedeniyle duyarlı olan piperasilin tazobaktam + amikasin tedavisine geçildi.

Monoterapi alan grupta 1 (%6,3) olguda antibiyotiğe bağlı yan etki izlendi. İmipenem başlanan bir hastada ilaç infüzyonu sonrasında gelişen ciltte ürtiker benzeri döküntü gelişti, antihistaminik tedavi ile yakınmaları geçti ve tedavi değiştirilmedi. Kombinasyon tedavisi alan grupta 23 (%20,7) atakta antibiyotiğe bağlı yan etki gelişti. Monoterapi alan grup ile kombinasyon tedavisi alan grup arasında yan etki gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,16). Kombinasyon tedavisi alanlardaki yan etkileri inceleyecek olursak; piperasilin tazobaktam + ciprofloksasin tedavisi

alan bir hastada tedavinin 25. gününde gövde ön yüzde makulopapuler döküntü meydana gelmesi üzerine tedavisi kesilerek doripenem + amikasine geçildi. Piperasilin tazobaktam + ciprofloksasin kullanan bir hastada etkinsizlik nedeniyle imipenem + ciprofloksasin tedavisine geçildi, tedavinin 2. Gününde izole bilirübin yüksekliği gelişmesi üzerine tedavisi doripenem + amikasin olarak değiştirildi. Total bilirübin 8,3 mg/dl, direk bilirübin 5,44 mg/dl saptandı ve tedavi kesildikten 7 gün sonra normal sınıra geriledi. İmipenem + ciprofloksasin tedavisi alan bir hastada alt ekstremitelerde ürtiker benzeri döküntü izlendi, antihistaminik tedaviye yanıt verdi ve antibiyoterapisi değiştirilmedi. İmipenem + amikasin tedavisi alan bir hastada imipenem infüzyonu sonrası sırtta ve göğüs ön duvarında kaşıntılı kızarıklık gelişmesi üzerine imipenem kesilerek yerine piperasilin tazobaktam başlandı. Piperasilin tazobaktam infüzyonu sonrası hastada dispne ve makülopapüler döküntü gelişti, antihistaminik tedavi başlandı ve piperasilin tazobaktam kesildi. İmipenem + ciprofloksasin tedavisi alan bir hastada tedavinin 4. gününde imipenem infüzyonu sırasında vücudunda ürtiker ortaya çıkması üzerine tedavisi piperasilin tazobaktam ile değiştirildi. Öyküsünde daha önce epileptik nöbet geçirme öyküsü olmayan bir KLL tanılı hastada imipenem + amikasin tedavisinin 5. günü jeneralize tonik klonik konvülziyon gelişti. Nöroloji tarafından değerlendirilen hastanın çekilen kranial BT'de patoloji saptanmadı, hastanın imipenem tedavisi meropenem ile değiştirildi ve nörolojinin önerisi ile antiepileptik tedavi başlandı, genel durumu kötü olması nedeniyle EEG çekilemedi ve takiplerinde hasta primer hastalığının progresyonuna bağlı exitus oldu. İmipenem + amikasin alan bir hastada gövde ön yüzde ürtikeryal döküntü ortaya çıktı ve dermatoloji tarafından ilaç erüpsiyonu olarak değerlendirildi, antihistaminik ve lokal tedavi verilerek antibiyoterapisine devam edildi. AML tanılı bir hastada 4. nötropenik ateş atağında başlanan imipenem + ciprofloksasin tedavisinin 9. gününde jeneralize tonik klonik konvülziyon geçiren hastaya nöroloji konsültasyonu istendi, kranial BT ve MR çekilen hastada sol frontal bölgede leptomeningeal tutulum ile uyumlu bulgular saptandı. Tedavisi meropenem + amikasin ile değiştirildi, konvülziyonu tekrarlamadığı için EEG çekilmedi; refrakter AML

tanılı hasta antibiyoterapisinin 56. Gününde primer hastalığının progresyonuna bağlı exitus oldu. Piperasilin tazobaktam + ciprofloksasin tedavisi başlanan bir hasta ateş devam etmesi nedeniyle imipenem + ciprofloksasin tedavisine geçildikten 3 gün sonra izole bilirubin yüksekliği başladı. Tedavinin 10. gününde total bilirubin 9,53 mg/dL, direk bilirubin 6,07 mg/dL saptanması üzerine tedavisi kesilerek meropeneme geçildi. Relaps/refrakter ALL-L2 tanılı hasta primer hastalık progresyonu nedeniyle 10 gün sonra exitus oldu, bilirubin değerinde gerileme izlenmedi. İmipenem + amikasin tedavisi alan bir hastaya antibiyoterapi sonrası 2. günde hipopotasemi gelişmesi üzerine antibiyoterapi boyunca hergün potasyum replasmanı yapıldı. Antibiyoterapi tamamlandıktan sonra potasyum ihtiyacı olmadı. İmipenem + amikasin alan bir hastada tedavinin 7. günü bilateral işitmede azalma gelişmesi üzerine kulak burun boğaz hastalıkları tarafından değerlendirildi ve amikasin tedavisi kesilerek ciprofloksasin tedavisine geçildi. İmipenem + amikasin alan bir hastada amikasinin 16. gününde üre 75mg/dL, kreatinin 1,3 mg/dL (bazal değerleri sırasıyla 32 ve 1,1 mg/dL) saptanması üzerine amikasin, ciprofloksasin ile değiştirildi. Antibiyotik değişikliği sonrası değerleri bazal değerlerinin de altına indi. İmipenem + ciprofloksasin alan bir hastada ciprofloksasinin 9. günü infüzyon esnasında tüm vücutta kaşıntı ile beraber ürtikeryal döküntü gelişti. Ciprofloksasin kesilerek imipenem monoterapisine geçildi. İmipenem + ciprofloksasin almakta olan ve enfeksiyon progresyonu nedeniyle ciprofloksasin tedavisi amikasin ile değiştirilen hastada tedavinin 36. günü kreatinin değeri 1,4 mg/dL'ye yükseldi ve hastanın bu dönemde tedavisi ciprofloksasin ile değiştirildi. Kreatinin değeri 2,8 mg/dL iken hasta kendi isteği ile hastaneden ayrıldı. İmipenem + ciprofloksasin tedavisi alan hastada AST: 71 U/L, ALT: 52 U/L, GGT: 127 U/L, ALP:91 U/L saptandı. Gastroenteroloji tarafından konsülte edildi ve ilaca bağlı hepatotoksisite olarak değerlendirildi. Tedavi değişikliği yapılmadı enzim takibinde daha fazla artış saptanmadı ve tedavi bittiğinde bazal değere geriledi. İmipenem + amikasin tedavisi başlanan ve Brusellozis tanısı aldıktan sonra tetradoksin ve rifampisin tedavisi eklenen hastanın AST: 68 U/L, ALT: 60 U/L saptanarak tüm antibiyotikleri kesilip yerine trimetoprim

sulfametaksazol ve gentamisin başlandı. İzlemede enzimleri geriledi. İmipenem + amikasin başlanan ALL tanılı bir hastada tedavinin 2. günü bazal kreatinini 0,5 mg/ dL iken 1,5 mg / dL'ye yükseldi. Tedavi imipenem+ciprofloksasin olarak değiştirildi, 3 gün sonra kreatinin bazal değerlere geriledi. Piperasilin + amikasin kullanan bir hastada amikasinin 2. günü kreatinin değerinin 2,0 mg/dL (bazal değeri 0,8) olması sonrası ciprofloksasine geçildi, 3 gün sonra kreatinin değeri bazal değerine geriledi. İmipenem + amikasin tedavisi alan bir hastada amikasinin 16. gününde kreatinin değeri 0,9 mg / dL'den 1,6 mg / dL'ye yükselmesi sonrası ciprofloksasine geçildi. Kreatinin değeri 12 gün sonra bazal değerine geriledi. İmipenem + amikasin tedavisi alan bir hastada amikasinin 10. günü kreatinin değerinde artış olması üzerine ciprofloksasin tedavisine geçildi. Damar yolu etrafında ısı artışı, kızarıklık olan bir hastaya başlanan teikoplanin tedavisi sonrası 1. günde tüm ciltte yaygın kaşıntılı ürtikeryal döküntü oluştu. Dermatoloji tarafından değerlendirilen hastaya antihistaminik başlandı, tedavi değiştirilmeden devam edildi. İmipenem + amikasin + teikoplanin tedavisi birlikte başlanan hastada tedavinin 2. günü antibiyoterapi infüzyonları sonrasında göğüs ön duvarında hiperemik cilt döküntüleri oluştu, antihistaminik tedavi eklendi ve antibiyoterapisi devam edildi. Teikoplanin tedavisi alan bir hastada ilaç elde edilemediği için vankomisin tedavisine geçildi. Tedavinin 2. günü ekstremiteler ve göğüs ön duvarında döküntü gelişen hastada nötrofil değerleri de yükseldiği için tedavi kesildi.

İki grup arasında 72 saat içinde ateşi düşürme başarısı, sekonder enfeksiyon gelişimi, eşlik eden mukozit derecesi, glikopeptid ve antifungal eklenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Monoterapi başlanan hastalarda mortalite oranı % 12,5 iken kombinasyon tedavisinde bu oran % 23,4 olarak saptandı (p=0,34). Monoterapi ile tedaviye başlanan hastalarda toplam antibiyotik kullanım süresi ortalama 19,93±13,70 gün iken kombinasyon tedavisinde bu süre ortalama 25,18±16,62 gündü (p= 0,23). Tablo 12 monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan grupların arasındaki farkı özetlemektedir.

**Tablo 12. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hastaların karşılaştırılması**

	MONOTERAPİ	KOMBİNASYON	P
KULLANILAN ATAK SAYISI	16 (%12,6)	111 (%87,4)	
TANI			0,07
• Akut lösemi	7 (%43,8)	87 (%78,4)	
• Lenfoma	4 (%25,0)	7 (%6,3)	
• Diğer	5 (%31,3)	17 (%15,3)	
Atak sırasında hastalık durumu			
Remisyonda	5 (%31,3)	32 (%28,8)	0,84
Atak Sırasındaki Nötrofil Değerleri			
• ≤100	13 (%81,3)	97 (%87,4)	0,50
Nötropeni süresi (gün)	12,87±10,51	20,91±15,75	0,05
Ateşli gün sayısı	3,60±1,63	5,74±5,65	0,14
Kateteri olan hasta sayısı	7 (%43,8)	65 (%58,6)	0,26
G-CSF Kullanan hasta sayısı	8 (%50,0)	59 (%53,2)	0,81
Antibiyotik değiştirilenler	5 (%31,3)	37 (%33,3)	0,44
• YAN ETKİ	0	10 (%9,0)	
• ATEŞ DEVAM ETMESİ	3(%18,8)	9 (%8,1)	
• ENFEKSİYONUN DEVAMI VEYA PROGRESYONU/SUPERENFEKSİYON	2(%12,5)	9(%8,1)	
• KÜLTÜRDE ETKİSİZ	0	5 (%4,5)	
• İLAÇ ELDE EDİLEMEDİ	0	4 (%3,6)	
Yan etki	1 (%6,3)	23 (%20,7)	0,16
• Ciltte döküntü ve ürtiker	1 (%6,3)	8 ( %7,2)	
• Nefrotoksisite		6 (%5,4)	
• Hepatotoksisite		4 (%3,5)	
• Jenaralize tonik klonik konvülsiyon		2 (%1,8)	
• Diğer		3 (%2,7)	
Ateşi düşürme etkinliği			
• <72 SAAT	13 (%81,3)	71 (%64,0)	0,17
Sekonder enfeksiyon	2 (%12,5)	30 (%27,0)	0,82
Mukozit derecesi			
Evre 0	12 (%80,0)	73 (%67,0)	0,3
Evre 1-2	2 (13,3)	26 (23,9)	0,24
Evre 3-4	1 (%6,7)	10 (%9,1)	0,79
Glikopeptid Eklenmesi	13 (%81,3)	85 (%77,3)	0,72
Antifungal Eklenmesi	9 (%56,3)	72 (%65,5)	0,47
Exitus	2 ( %12,5)	26 (%23,4)	0,34
Tedavi Süresi	19,93±13,70	25,18±16,62	0,23



#### **4.4. İMİPENEM + CİPROFLOKSASİN TEDAVİSİ İLE İMİPENEM + AMİKASİN TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

İmipenem Ciprofloksasin(IC) ve imipenem amikasin (IA) tedavisi alanları etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırdığımızda atakların 38'inde imipenem + ciprofloksasin, 50'sinde de imipenem + amikasin tedavisi başlandı. Tedavi alan iki grubun tanılarına baktığımızda IC grubunun % 73,7'si akut lösemi, IA grubunun % 82'si akut lösemi idi. IC grubundaki hastaların % 31,6'ü remisyonda iken IA grubunun % 28'i remisyondaydı. Başlangıçta saptanan enfeksiyon odağı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Atak devam ederken nötrofil değeri  $\leq 100 /\text{mm}^3$  olan hasta sayısı IC grubunda 32 (%84,2), IA grubunda 44 (%88) olarak saptandı. Ortalama nötropenik gün sayısı IC grubunda 19,86 , IA grubunda 22,79 iken bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,39$ ). Ateşli gün sayısı IC grubunda ortalama 5,02 ile IA grubunda 5,79 iken istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Kateter olması, G-CSF kullanımı, kültürde üreme olan atak sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı. IC grubunda antibiyotik değişikliği yapılma oranı IA grubuna göre daha düşük saptandı (%15,8; %36,0), bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ( $p=0,03$ ). IA grubunda kombinasyon değişikliğinin en sık nedeni enfeksiyonda progresyon veya sekonder enfeksiyonların eklenmesi (%14) iken, 2. sıklıkta yan etki nedeniyle değişiklik yapıldı (%10). Grubun % 8'inde ateş devam etmesi % 2'sinde kültürde etkinsizlik saptanması ve yine % 2'sinde ilaç elde edilemediği için kombinasyon değişikliği yapıldı. IC grubunda enfeksiyon progresyonu veya sekonder enfeksiyon nedeniyle kombinasyonda değişiklik yapılması gereken atak yoktu ( $p=0,01$ ). IC grubunun % 5,3'ünde ateş devam etmesi, % 5,3'ünde yan etki, % 2,6'sında kültürde etkinsizlik ve % 2,6'sında ilaç elde edilemediği için kombinasyon değiştirildi. IA grubunda görülen yan etki oranı IC grubuna göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,28$ ). IC grubunda % 13,2, IA grubunda % 22 oranında yan etki görüldü. Her iki grupta da eşit oranda konvülziyon ve hepatotoksisite saptanırken, nefrotoksisite sadece IA grubunda saptandı. Her iki grupta da yan etkiye bağlı mortalite saptanmadı, yan etki nedeniyle antibiyoterapide değişiklik yapılan hastalarda

görülen yan etki kısa zamanda geriledi. 72 saat içinde ateşi düşürmedeki etkinlikleri açısından bakıldığında IC grubu %60,5; IA grubu %74 oranında etkin bulundu. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,17). Sekonder enfeksiyon görülme oranları her iki grupta benzerdi. Eşlik eden mukozit açısından IC grubunda daha yüksek oranda evre 3-4 mukozit saptandı (% 13,2; % 6,1), istatistiksel olarak anlamlı değildi. Glikopeptid ve antifungal eklenmesi her iki grupta benzerdi. IC grubunda %26,3, IA grubunda da % 20 oranında mortalite izlendi (p=0,07). Antibiyoterapi kullanım süresi ortalaması IC grubunda IA grubuna kıyasla daha kısa saptandı (ort:22,08; ort:26,81). Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( Tablo 10).

**Tablo 10. İmipenem + Ciprofloksasin tedavisi ile İmipenem + Amikasin tedavisinin karşılaştırılması**

	İmipenem + Ciprofloksasin	İmipenem + Amikasin	P
KULLANILAN ATAK SAYISI	38	50	
TANI			0,59
• Akut lösemi	28 (%73,7)	41 (%82,0)	
• Lenfoma	3 (%7,9)	2 (%4,0)	
• Diğer	7 (%18,4)	7 (%14,0)	
Atak sırasında hastalık durumu			0,71
Remisyonda	12 (%31,6)	14 (%28,0)	
Atak Başlangıcındaki Enfeksiyon Odağı			0,13
• Yok	16 (%42,1)	31 (%62,0)	
• Pnömoni	13 (%34,2)	9 (%18,0)	
• Mukozit veya orofaringeal	4 (%10,5)	4 (%8,0)	
• Yumuşak doku	2 (%5,3)	0	
• Diğer	3 (%7,9)	6 (%12,0)	
Atak Sırasındaki Nötrofil Değeri			0,60
• ≤100	32 (%84,2)	44 (%88,0)	
Nötropeni süresi (gün)	19,86 ± 15,74	22,79 ± 15,71	0,39
Ateşli gün sayısı	5,02 ± 4,63	5,79 ± 4,98	0,46
Kateteri olan hasta sayısı	19 (%50)	29 (%58,0)	0,45
G CSF Kullanan hasta sayısı	18 (%47,4)	26 (%52,0)	0,66
Kültürde Üreme			0,19
Var	22 (%57,8)	23 (%46,0)	
Antibiyotik değiştirilenler			0,03
• YAN ETKİ	6 (%15,8)	18 (%36,0)	
	2 (%5,3)	5 (%10)	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATEŞ DEVAM ETMESİ</li> <li>• ENFEKSİYONUN DEVAMI VEYA PROGRESYONU/SUPERENFEKSİYON</li> <li>• KÜLTÜRDE ETKİSİZ</li> <li>• İLAÇ ELDE EDİLEMEDİ</li> </ul>	2 (%5,3) 0 1 (%2,6) 1 (%2,6)	4 (%8,0) 7 (%14,0) 1 (%2,0) 1 (%2,0)	0,01
<b>YAN ETKİ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciltte döküntü ve ürtiker</li> <li>• Nefrotoksisite</li> <li>• Hepatotoksiite</li> <li>• Jenaralize tonik klonik konvülziyon</li> <li>• Diğer</li> </ul>	5 (%13,2) 3 0 1 1 0	11 (%22,0) 3 2 1 1 2	0,28
<b>Ateşi düşürmede etkinliği</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;72 SAAT</li> </ul>	23 (%60,5)	37 (%74,0)	0,17
<b>Sekonder enfeksiyon</b>	11 (%28,9)	11 (%22,0)	0,31
<b>Mukozit derecesi</b>			
Evre 0	25 (%65,8)	35 (%71,4)	0,57
Evre 1-2	8 (%21,1)	11 (%22,4)	0,7
Evre 3-4	5 (%13,2)	3 (%6,1)	0,26
<b>Glikopeptid Eklenmesi</b>	28 (%73,7)	38 (%77,6)	0,67
<b>Antifungal Eklenmesi</b>	27 (%71,1)	31 (63,3)	0,44
<b>Exitus</b>	10 (%26,3)	10 (%20,0)	0,07
<b>Tedavi Süresi</b>	22,08 ± 12,91	26,81 ± 16,97	0,16

#### **4.5. PİPERACİLİN TAZOBAKTAM + CİPROFLOKSASİN TEDAVİSİ İLE PİPERCİLİN TAZOBAKTAM + AMİKASİN TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Piperacilin tazobaktam + ciprofloksasin (PTC) ve piperacilin tazobaktam + amikasin (PTA) kullanımının karşılaştırılmasında atakların 13'ünde PTC, 7'sinde PTA kullanıldı. PTC grubunun % 76,9'u, PTA grubunun ise % 85,7'sinin tanısı akut lösemi idi. PTA grubundaki hastalar daha yüksek oranda remisyondaydı (% 42,9; %15,4). Atak başlangıcında enfeksiyon saptanma oranları her iki grupta birbirine benzerken PTC grubunda başlangıç enfeksiyonu olarak pnömoni saptanma oranı daha yüksekti. PTC grubunun % 100'ünde izlemde nötrofil sayısı  $\leq 100/\text{mm}^3$ 'e inerken iken, PTA grubunun % 85,7'sinde izlemde derin nötropeni saptandı (p=0,16). Nötropeniden çıkma

süreleri her iki grupta benzerken, ateşi kontrol altına alma süresi PTA grubunda daha kısa saptandı. PTA grubunda ortalama 3,5 gün, PTC grubunda ortalama 9,9 gün saptandı ( $p=0,07$ ). Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi, gruplardaki atak sayısı daha artarsa daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Her iki grup kateter varlığı ve G-CSF kullanımı açısından benzerdi. Kültürde üreme elde edilmesi PTA grubunda %71,4, PTC grubunda % 46,2 olarak saptandı ( $p=0,27$ ). Tüm nedenlere bağlı kombinasyon değişikliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmazken, kültürde direnç saptanması nedeniyle PTC grubunda 3 atakta kombinasyon değişikliği yapıldı, PTA grubunda kültürde etkinsizlik saptanmadı. PTC grubunda bir hastada *Acinetobacter baumani* üredi ve her iki antibiyotiğe de dirençli saptandı. Bir hastada ESBL pozitif *E. coli* üredi ve her iki antibiyotiğe dirençli saptandı. Bir hastada da *E. coli* üremesi oldu ve her iki antibiyotiğe dirençli saptandı. PTA grubunda PTC grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok yan etki gelişti ( $p=0,01$ ). PTA grubun 2 olguda nefrotoksiste, 2 olguda ciltte döküntü saptandı, PTC grubunda 1 olguda cilt döküntüsü saptandı. PTA grubunda nefrotoksisite saptanan hastalarda antibiyoterapi değiştirildi, her iki hastada da kreatinin değeri bazal değerine geriledi. PTC grubunda da ciltte döküntü olan hastada antibiyotik değiştirildi ve yan etkiler antibiyotik değişikliği sonrası kısa sürede düzeldi. 72 saat içinde ateşi düşürme etkinliği PTC grubunda daha iyiydi (%53,8; %28,6); ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Antifungal ve glikopeptid eklenmesi her iki grupta benzer orandaydı. Exitus olan hasta oranı PTC grubunda % 38,5, PTA grubunda % 14,3 saptandı ( $p=0,26$ ). Antibiyotik kullanım süresi PTC grubunda ortalama 33,63 gün iken, PTA grubunda ortalama 17,16 gün olarak saptandı ( $p=0,07$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Piperacilin Tazobaktam + Ciprofloksasin tedavisi ile Piperacilin Tazobaktam + Amikasin Tedavisinin Karşılaştırılması**

	Piperacilin Tazobaktam + Ciprofloksasin	Piperacilin tazobaktam + Amikasin	P
KULLANILAN ATAK SAYISI	13	7	
TANI			0,51
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut lösemi</li> <li>• Lenfoma</li> <li>• Diğer</li> </ul>	10 (%76,9) 2 (%15,4) 1 (%7,7)	6 (%85,7) 0 1 (%14,3)	
Atak sırasında hastalık durumu Remisyonda	2 (%15,4)	3 (%42,9)	0,17
Atak Başlangıcındaki Enfeksiyon Odağı			0,56
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yok</li> <li>• Pnömoni</li> <li>• Mukozit veya orofaringeal</li> <li>• Yumuşak doku</li> <li>• Diğer</li> </ul>	5 (%38,5) 5 (%38,5) 2 (%15,4) 1 (%7,7) 0	3 (%42,9) 1 (%14,3) 1 (%14,3) 1 (%14,3) 1 (%14,3)	
Atak Sırasındaki Nötrofil Değeri			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤100</li> </ul>	13 (%100)	6 (%85,7)	0,16
Nötropeni süresi (gün)	19,61 ± 19,41	19,16 ± 12,17	0,95
Ateşli gün sayısı	9,9 ± 8,1	3,5 ± 1,27	0,07
Kateteri olan hasta sayısı	10 (%76,9)	5 (%71,4)	0,78
G CSF Kullanan hasta sayısı	9 (%69,2)	5 (%71,4)	0,91
Kültürde Üreme Var	6 (%46,2)	5 (%71,4)	0,27
Antibiyotik değiştirilenler	8 (%61,5)	4 (%57,1)	0,84
<ul style="list-style-type: none"> <li>• YAN ETKİ</li> <li>• ATEŞ DEVAM ETMESİ</li> <li>• ENFEKSİYONUN DEVAMI VEYA PROGRESYONU/SUPERENFEKSİYON</li> <li>• KÜLTÜRDE ETKİSİZ</li> <li>• İLAÇ ELDE EDİLEMEDİ</li> </ul>	1 (%7,7) 1 (%7,7) 1 (%7,7) 3 (%23,1) 2 (%15,4)	2 (%28,6) 1 (%14,3) 1 (%14,3) 0 0	
YAN ETKİ	1 (%7,7)	4 (%57,1)	0,01
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciltte döküntü ve ürtiker</li> <li>• Nefrotoksisite</li> <li>• Hepatotoksiite</li> <li>• Diğer</li> </ul>	1 0 0	2 2 0	

Ateşi düşürmede etkinliği			
• <72 SAAT	7 (%53,8)	2 (%28,6)	0,27
Sekonder enfeksiyon	5 (%38,4)	1 (%14,3)	0,11
Mukozit derecesi			
Evre 0	6 (%50,0)	5 (%71,4)	0,36
Evre 1-2	5 (%41,7)	2 (%28,6)	0,8
Evre 3-4	1 (%8,3)	0	0,43
Glikopeptid Eklenmesi	11 (%84,6)	6 (%85,7)	0,94
Antifungal Eklenmesi	9 (%69,2)	4 (%57,1)	0,58
Exitus	5 (%38,5)	1 (%14,3)	0,26
Tedavi Süresi	33,63 ± 25,66	17,16 ± 8,97	0,07

#### **4.6. İMİPENEM + CİPROFLOKSASİN/AMİKASİN TEDAVİSİ İLE PİPERCİLİN TAZOBAKTAM + CİPROFLOKSASİN/AMİKASİN TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

İmipenem + ciprofloksasin/amikasin (ICA) ile piperacilin tazobaktam + ciprofloksasin / amikasin (PTCA) karşılaştırıldığında 88 atakta ICA, 20 atakta PTCA kullanıldı. Her iki gruptaki hastalık tanıları ve remisyonda olmaları birbirine benzerdi. Atak başlangıcında ICA grubunun % 53,4'ünde, PTCA grubunun % 40,0'ında enfeksiyon odağı saptanmadı. ICA grubunda nötropeniden çıkma süresi ortalama 21,51 gün, PTCA grubunda ortalama 19,47 gün olarak saptandı. Ateşli gün süresi ICA grubunda 5,4 gün, PTCA grubunda 7,6 gün olarak saptandı (p=0,34). Kateteri olan hasta oranı ve G-CSF kullanan hasta oranı PTCA grubunda daha yüksek saptandı ancak istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı. Kültürde üreme saptanması, antifungal ve glikopeptid eklenme oranları her iki grupta benzerdi. Kombinasyonda değişiklik yapılması PTCA grubunda anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı (p=0,006). PTCA grubunun %60'ında kombinasyon değişikliği yapıldı; % 15'inde yan etki, % 20'sinde ateşin devam etmesi veya enfeksiyon progresyonu, % 15'inde kültürde etkinsizlik, % 10'unda ilaç elde edilememesi nedeni saptandı. ICA grubunun %27,3'ünde kombinasyon değişikliği yapıldı; % 8'inde yan etki, % 14,8'inde ateşin devam etmesi veya enfeksiyon progresyonu, % 2,3'ünde kültürde etkinsizlik, % 2,3'ünde ilaç elde edilememesi nedeni saptandı. ICA grubunda 17 (% 19,3) hastada yan etki görülürken, PTCA grubunda 6 (% 30) hastada yan etki izlendi. 72 saatten

önce ateşi düşürmede ICA grubu daha etkin saptandı (p=0,05). Evre 3-4 mukozitin görülme oranı ICA grubunda % 9,2, PTCA grubunda % 5,3 olarak saptandı, ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Antibiyotik kullanım süresi ICA grubunda ortalama 24,75 gün iken, PTCA grubunda ortalama 27,82 gün olarak saptandı (p=0,49).

**Tablo 14. İmipenem + Ciprofloksasin/Amikasin tedavisi ile Piperacilin Tazobaktam + Ciprofloksasin/Amikasin Tedavisinin Karşılaştırılması**

	İmipenem+ Ciprofloksasin/Amik asin	Piperacilin tazobaktam+ Ciprofloksasin/Amik asin	P
KULLANILAN ATAK SAYISI	88 (%69,3)	20 (%15,7)	
TANI			0,65
• Akut lösemi	69 (%78,4)	16 (%80,0)	
• Lenfoma	5 (%5,7)	2 (%10,0)	
• Diğer	13 (%15,9)	2 (%10,0)	
Atak sırasında hastalık durumu			
Remisyonda	26 (%29,5)	5 (%25,0)	0,68
Atak Başlangıcındaki Enfeksiyon Odağı			0,35
• Yok	47 (%53,4)	8 (%40,0)	
• Pnömoni	22 (%25,0)	6 (%22,2)	
• Mukozit veya orofaringeal	8 (%9,1)	3 (%15,0)	
• Yumuşak doku	2 (%2,3)	2 (%10,0)	
• Diğer	9 (%10,2)	1 (%5,0)	
Atak Sırasındaki Nötrofil Değeri			
• ≤100	76(%86,4)	19 (%95,0)	0,28
Nötropeni süresi (gün)	21,51 ± 15,70	19,47 ± 17,10	0,61
Ateşli gün sayısı	5,4 ± 4,8	7,6 ± 6,1	0,34
Kateteri olan hasta sayısı	48 (%54,5)	15 (%75,0)	0,09
G CSF Kullanan hasta sayısı	44 (%50,0)	14 (%70,0)	0,10
Kültürde Üreme Var	45 (%51,1)	11 (%55,0)	0,76
Antibiyotik değiştirilenler	24 (%27,3)	12 (%60,0)	0,006

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yan etki</li> <li>• Ateş devam etmesi</li> <li>• Enfeksiyonun devamı veya progresyonu/super enfeksiyon</li> <li>• Kültürde etkisiz</li> <li>• İlaç elde edilemedi</li> </ul>	<p>7 (%8,0)</p> <p>6 (%6,8)</p> <p>7 (%8,0)</p> <p>2 (%2,3)</p> <p>2 (%2,3)</p>	<p>3 (%15,0)</p> <p>2 (%10,0)</p> <p>2 (%10,0)</p> <p>3 (15,0)</p> <p>2 (10,0)</p>	0,03
<p><b>YAN ETKİ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciltte döküntü ve ürtiker</li> <li>• Nefrotoksisite</li> <li>• Hepatotoksiite</li> <li>• Jenaralize tonik klonik konvülziyon</li> <li>• Diğer</li> </ul>	<p>17 (%19,3)</p> <p>6 (%6,8)</p> <p>3 (%3,4)</p> <p>4 (%4,5)</p> <p>2 (%2,3)</p> <p>3 (%3,5)</p>	<p>6 (%30)</p> <p>3 (%15,0)</p> <p>3 (%15,0)</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p>	0,29
<p>Ateşi düşürmede etkinliği</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;72 SAAT</li> </ul>	<p>60 (%68,2)</p>	<p>9 (%45,0)</p>	0,05
Sekonder enfeksiyon	22 (%25,0)	6 (%30,0)	0,27
Mukozit derecesi			
Evre 0	60 (%69,0)	11 (%57,9)	0,35
Evre 1-2	19 (%21,8)	7 (%36,8)	0,4
Evre 3-4	8 (%9,2)	1 (%5,3)	0,57
Glikopeptid Eklenmesi	66 (%75,9)	17 (%85,0)	0,37
Antifungal Eklenmesi	58 (%66,7)	13 (%65,0)	0,88
Exitus	20 (%22,7)	6 (30,0)	0,42
Tedavi Süresi	24,75 ± 15,43	27,82 ± 22,42	0,49

#### **4.7. ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIM, ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Tüm ataklarda ilk kombinasyon, ikinci kombinasyon ya da monoterapi olarak antibiyotiklerin kullanımını tek tek incelediğimizde atakların 111'inde imipenem, 31'inde piperacilin tazobaktam, 70'inde ciprofloksasin ve 65'inde amikasin kullanıldı. Enfeksiyonda progresyon, sekonder enfeksiyon ve ateşin 72 saatte düşürülemeyip antibiyotik değişikliği yapılanlar, kültürde dirençli saptananlar ve antibiyoterapinin ilk 3 gününde exitus olanlar kullanılan antibiyoterapiye dirençli olarak kabul edildi. 3 gün içinde exitus olan 3 atak



vardı. Bunlardan biri AML M3, diğerleri AML tanılıydı; kanama nedeniyle ex olan yoktu. Buna göre İmipenem kullananların % 88,3'ünde, piperacilin tazobaktam kullananların % 67,7'sinde, ciprofloksasin kullananların % 87,1'inde, amikasin kullananların % 84,6'sında ilaç etkin bulundu. Yan etki açısından hiçbir antibiyotikte mortaliteye neden olacak bir yan etki saptanmadı. Amikasinine bağlı %16,9, imipeneme bağlı % 10,8, ciprofloksasine bağlı % 11,4 ve piperaciline bağlı %6,5 oranında yan etki gözlemlendi (Tablo 15).

**Tablo 15. Antibiyotiklerin kullanım, etkinlik ve yan etkilerinin incelenmesi**

	İmipenem	Piperacilin Tazoaktam	Ciprofloksasin	Amikasin
Kullanılan atak sayısı	111 (%87,4)	31 (%24,4)	70 (%55,1)	65 (%51,2)
Etkin olan atak sayısı	98 (%88,3)	21 (%67,7)	61 (%87,1)	54 (%83,1)
Yan etki gelişen atak sayısı	12 (%10,8)	2 (%6,5)	8 (%11,4)	11 (%16,9)

Her antibiyotiğe bağlı izlenen yan etkiler aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (Tablo 16-19).

**Tablo 16. İmipeneme karşı gelişen yan etkiler**

İmipeneme karşı gelişen yan etkiler	Atak sayısı
Ciltte döküntü	4
Bilirubin yüksekliği	2
Dispne ve ürtiker	1
Ürtiker	1
Santral sinir sistemi bulgusu	2
Hepatotoksisite	2

**Tablo 17. Piperacilin/Tazobaktama karşı gelişen yan etkiler**

Piperacilin/Tazobaktama karşı gelişen yan etkiler	Atak sayısı
Ürtiker	1
Ciltte döküntü	1

**Tablo 18. Ciprofloksasine karşı gelişen yan etkiler**

Ciprofloksasine karşı gelişen yan etkiler	Atak sayısı
Bilirubin yüksekliği	2
Ciltte döküntü	2
Dispne ve ürtiker	1
Ürtiker	1
Santral sinir sistemi bulgusu	1
Hepatotoksisite	1

**Tablo 19. Amikasine karşı gelişen yan etkiler**

Amikasine karşı gelişen yan etkiler	Atak sayısı
Ciltte döküntü	2
Hepatotoksisite	1
Hipopotasemi	1
İşitme Kaybı	1
Nefrotoksisite	6

Amikasin ile yapılan kombinasyonlarda anlamlı derecede daha yüksek oranda yan etki geliştiği gözlenmiştir. Amikasin ile kombinasyonda % 28,8, ciprofloksasin ile kombinasyonda % 10,6 oranında yan etki geliştiği gözlenmiştir (p=0,02).

Nötropenik gün sayısı 10 gün ve üzeri olan hastalarda antibiyotik değişikliği istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır (p=0,003). Hastanın derin nötropenide (MNS  $\leq 100/\text{mm}^3$ ) olmasının antibiyotik değişikliği yapılması üzerine etkisi gözlenmemiştir (p=0,14).

#### **4.8. KÜLTÜR ANTİBİYOGRAMI SONUÇLARI**

Hastaların atakları sırasında ateşli oldukları dönemde alınan kan, kateter, idrar, gaita, balgam ve bronkoskopi yapılan hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısından gönderilen kültür sonuçları incelendi. Atakların % 49,6'sında kültürde patojen saptandı. 123 kültür sonuçları incelendiğinde % 51,3 oranında Gram pozitif, % 48,7'inde Gram negatif bakteri üremesi saptandı. En sık izole edilen patojen KNS (%36,5), ikinci sıklıkta E. coli (%13) ve üçüncü sıklıkta Klebsiella spp (%9,7) ve Enterococcus faecalis (%8,9) olarak saptandı. Elde edilen kültür sonuçlarında gönderilen materyale göre üreyen patojenlerin dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 20).

**Tablo 20. Gönderilen materyale göre kültürde üreyen patojenler**

	Kan/Kateter	Balgam/BAL	İdrar	Yara	Gaita	Toplam
<b><i>Gram pozitif patojenler</i></b>	<b>53</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>63</b>
KNS	44			1		45
Staphylococcus aureus	5	1				6
Enterococcus faecalis	4	1	2	2	2	11
Streptococcus pneumoniae		1				1
<b><i>Gram negatif patojenler</i></b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>60</b>
E. coli	3	3	9	1		16
Acinetobacter baumannii	3	7				10
Acinetobacter Iwaffi				1		1
Pseudomonas aeruginosa	4	2		2		8
Enterobacter spp.	4		2			6
Klebsiella spp.	6	5		1		12
Serratia marcescens		1				1
Morganella morganii		1				1
Stenotrophomonas maltophilia				2		2
Proteus mirabilis				1		1
Brucella mellitens	1					1
Chryseobacterium meningosepticum		1				1
<b>Toplam</b>	<b>74</b>	<b>23</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>123</b>

Üreme olan kültürlerin %60,2'i kan/kateter, % 18,7'si balgam/bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL), % 10,6'i idrar, % 8,9'u yara ve % 1,6'sı gaita kültürü olarak saptandı. Kan kültüründe üreyen patojenlerin %71,6'sı gram pozitif patojenleri içeriyordu. Kan kültürleri irdelendiğinde en sık karşılaşılan patojen KNS (%59,4) olarak saptandı, Klebsiella spp, Staf. aureus, Enterococcus faecalis, P. aeruginosa, Enterobacter spp ve Brucella mellitens saptanan diğer patojenlerdi. Balgamda en sık A. baumannii (%31,8) saptanırken sıklık sırasıyla, Klebsiella spp, E. coli, P. aeruginosa, S. aureus, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Serratia marcescens, Morganella morganii, Chryseobacterium meningosepticum saptanan diğer patojenlerdi. İdrar kültüründe en sık E. coli (%69,2) saptanırken, Enterococcus faecalis ve Enterobacter spp. saptanan diğer patojenlerdi. Üreme olan beş E. coli suşu GSBL üretmekteydi. Yara kültüründe sıklıkla gram negatif bakteriler saptandı (%72,2). Gaita kültüründe Enterococcus faecalis iki kültürde saptandı ve her ikisi de vonkomisin dirençliydi.

**Tablo 21. Patojen ajanların antibiyotik direnç oranları**

Gram pozitif	Direnç/çalışılan kültür sayısı													
	P	Amp	Aug	Ery	Cot	Tet	Gm	Ak	Ox	Cip	Van	Tec	Lin	Mer
KNS (n=45)	36/40	18/19	6/10	35/42	24/33	0/23	22/32	1/1	26/33	21/31	0/44	1/39	0/31	9/12
S. aureus (n=6)		1/1	-	1/6	1/4	0/3	0/5	-	1/5	1/4	0/6	0/5	0/4	-
E.faecalis (n=11)	7/8	5/6	-	7/8	-	1/3	3/9	-	-	3/3	5/11	3/9	0/4	
S.pneumoniae (n=1)	-	-	-	0/1	0/1	1/1	-	-	0/1	0/1	0/1	-	0/1	-

P=Penicillin, Amp=Ampicillin, Aug=Amoxicillin/clavulanate, Ery=Erythromycin, Cot=Co-trimoxazole, Tet=Tetracycline, Gm=Gentamicin, Ak=Amikacin, Ox=Oxacillin, Cip=Ciprofloxacin, Van=Vancomycin Tec=Teicoplanin, Lin=Linezolid, Mer=Meropenem

Gram negatif	Direnç/çalışılan kültür sayısı													
	Amp	Sefp	Col	Cef	Cot	Net	Gm	Ak	P/T	Cip	Tig	Tet	İmp	
E. coli (n=16)	11/14	0/3	0/1	3/7	10/14	0/1	10/15	0/6	6/8	7/13	0/1	3/4	0/15	
Klebsiella spp (n=12)	9/9	0/4	0/1	5/12	5/11	0/3	4/12	1/12	5/12	6/12	-	3/7	4/12	
Acinetobacter spp (n=11)	3/4	2/11	0/4	6/9	5/7	2/8	2/4	5/11	6/11	9/11	0/2	-	7/11	
P. aeruginosa (n=8)	3/4	-	-	0/8	8/8	0/4	1/7	1/7	0/8	0/8	-	2/3	1/7	
Enterobacter spp. (n=6)	3/5	0/3	-	0/4	0/3	-	1/3	0/3	0/3	0/6	-	-	0/6	

Amp=Ampicillin, Sefp=Cefaperazon-Sulbactam, Col=Colistin, Cef=Cefepim, Cot=Co-trimoxazole, Net=Netilmicin, Gm=Gentamicin, Ak=Amikacin, P/T=Piperacillin/Tazobactam, Cip=Ciprofloxacin, Tig=Tigecyclin, Tet=Tetracyclin, İmp=İmipenem

Kültür antibiyogramları yukarıdaki tablolarla belirtilmiştir. Çalışmamız retrospektif olduğu için bakteriyoloji laboratuvarı tarafından üreme olan kültürlerde her antibiyotik çalışılmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Hematolojik malignitesi olan hastalarda nötropeni sırasında gözlenen ateş altta yatan ağır bir enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Çünkü inflamasyon belirtileri ve semptomları tipik olarak hafiflemektedir. Nötropenik ateş tedavisinde genellikle ampirik olarak antibiyotik başlanmaktadır. Bodey ve arkadaşlarının 1966'da yaptıkları ilk çalışmadan sonra  $\beta$ -laktam ve aminoglikozid kullanımı standart haline gelmiştir (19). Uzun süre nötropenik ateşte ikili tedaviler kullanılmıştır. Son yıllarda ise geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve monoterapilerde ilaç toksisitesinin daha az olması nedeni ile monoterapi uygulamaları kabul görmüştür (28). Ampirik antimikrobiyal tedavinin temel ilkeleri belirlenmiş olmakla birlikte tedavinin uygulandığı merkezlerde değişen koşullara ve hastanın özelliklerine göre monoterapi ya da kombinasyon tedavilerinden oluşan protokoller uygulanmaktadır. Ateş tablosunda ciddi enfeksiyon komplikasyonları risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi ampirik antibiyotik tedavisinin tipini (IV - oral), tedavi uygulama yerini (poliklinik - servis) ve antibiyotik tedavi süresini belirleyebilir. IDSA 2010 kılavuzuna göre yüksek riskli hastaların IV ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatışı gerektirmektedir; sefepim, bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal  $\beta$ -laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir. Komplikasyonların tedavisi için (örn., hipotansiyon ve pnömoni) veya antimikrobiyal direncinden şüphelenilmesi veya antimikrobiyal direncin kanıtlanması halinde, ilk rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebileceği önerilmiştir (8). Bizim çalışmamıza başlangıçta yüksek risk saptanarak hematoloji kliniğinde yatan ve IV antibiyoterapi başlanan hastalar alınmıştır.

Nötropeni süresi enfeksiyon gelişme riski açısından önemlidir. Bu süre lenfoma ve yumuşak doku kanser tedavisi altındakilerde, lösemi ya da kök hücre transplantasyonu için miyeloablative tedavi alanlara göre belirgin daha kısadır, dolayısıyla enfeksiyon riski de daha azdır. İnönü Üniversitesinde 51 hastada 76 atağın incelendiği bir çalışmada, hastaların % 47'si AML, %

15,6'sı ALL, % 9,8' i NHL, % 5,8'i HL, % 7,8'i KLL, % 1,9'u KML ve % 9,8'i kemik iliği nakil hastası alınmış (66). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın % 46,4'ü AML, % 12,6'sı ALL, % 11,2'si NHL, % 4,2'si HL, % 4,2'si, KLL, % 4,2'si KML tanısı almıştır. Hastanemizde kemik iliği nakli uygulanmadığından hastalarımız arasında nakil hastası yoktur. Sarı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 73 atak incelenmiş; atakların 41'i AML, 11'i ALL, 9'u MM, 8'i aplastik anemi ve 4'ü KML tanısı almıştır (67). Bizim çalışmamızda 127 atağın 70'i AML, 20'si ALL, 2'si plazma hücreli lösemi, 2'si akut eozinofilik lösemi, 3'ü Hodgkin Lenfoma, 8'i Non Hodgkin Lenfoma, 3'ü agranülositoz, 3'ü hairy cell lösemi, 3'ü KLL, 6'sı KML blastik faz, 5'i MDS, 1'i primer myelofibrozis, 1'i de multiple myelom tanısı almıştır. Birçok çalışmada solid organ tümörlerinde görülen febril nötropenik ataklar da alınmıştır ve yine akut lösemi tanısı olan ataklar çoğunluğu oluşturmaktadır (13, 68).

Febril nötropenik hastaların % 50-70'inde klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon saptanabilir (70). Harter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 161 atak incelenmiş; alınan atakların 16'sı akut lösemi, 92'si MM, 36'sı NHL, 10'u solid tümör, 4'ü HL, 2'si AL amiloidoz ve 2'si de myeloproliferatif hastalıktan oluşmaktaydı. 161 atağın %44'ü nedeni bilinmeyen ateş, % 12,4'ü klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %43,4'ü mikrobiyolojik olarak dökümante enfeksiyon olarak saptanmış. (69). Sarı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 73 atağın % 24,7'sinde nedeni bilinmeyen ateş, % 17,8'inde bakteriyemi, % 39,7'sinde mikrobiyolojik olarak dökümante, %17,8'inde sekonder enfeksiyon saptanmış (67). Akova ve arkadaşlarının 218 ataklı serilerinde mikrobiyolojik ve klinik olarak %56; Yaylacı ve arkadaşlarının 25 hastayı kapsayan çalışmasında mikrobiyolojik olarak %52, klinik ve mikrobiyolojik olarak %72; Çetin ve arkadaşlarının 100 akut lösemili hastasından 55'inde mikrobiyolojik olarak enfeksiyon saptanmıştır (70, 71, 72). Yamamura ve arkadaşlarının yaptığı 99 atağın incelendiği bir çalışmada atakların % 48'inde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, % 26'sında bakteriyemi, % 7'sinde klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %19'unda nedeni bilinmeyen ateş saptanmıştır (73). Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak % 16,5'inde nedeni bilinmeyen ateş, % 34,6'sında klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon,

% 9,4'ünde bakteriyemi negatif mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %39,4'ünde bakteriyemi pozitif mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon saptandı.

Çalışmamızda 16 atakta ampirik antibiyotik monoterapi iken, 111 atakta kombinasyon tedavisi tercih edildi. Akut lösemi hastalarında diğer tanılara göre daha fazla kombinasyon tedavisi tercih edildi (%92,5). Monoterapi ile kombinasyon tedavisini karşılaştıran çalışmaların incelendiği bir meta-analizde 2002 yılına kadar yapılmış olan 72 randomize çalışmadan 47'si değerlendirilerek toplam 7807 hasta ve 8803 febril atak analiz edilmiştir. Bu analize göre tüm nedenlere bağlı ölümler %6,2 bulunmuş, monoterapi ve kombine tedavi arasında ölüm oranları açısından fark bulunamamıştır. Tüm çalışmalar ele alındığında monoterapinin başarısı daha iyi gözükmemekte ancak çalışmalar arasında belirgin heterojenlik saptanmıştır. Süperenfeksiyon görülme sıklığı monoterapi ile kombinasyon kollarında benzer bulunmuştur. Yan etkiler ve yan etki nedeniyle ilacın kesilme oranı kombinasyon kolunda belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Bu meta-analize göre febril nötropenik hastaların tedavisinde geniş spektrumlu beta-laktamların tek başına kullanılması uygun bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük kısmını akut lösemi tanılı hastalar oluşturduğu için çoğunlukla kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir. Klavuzlar bu hastalarda monoterapi veya kombinasyon terapisi başlanabileceğini belirtmektedirler (8).

Birçok çalışma göstermiştir ki; nötropenik hastalarda komplike olmayan ateş ataklarında ampirik tedavi için çoklu ilaç kombinasyonu ile monoterapi arasında çok belirgin bir fark yoktur. Yine 2002'de yapılan bir başka metaanaliz çalışmasında 4795 febril nötropenik atak değerlendirilmiş, tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında beta-laktam monoterapisinin beta-laktam ve aminoglikozid kombine tedavisi kadar etkin olduğu tespit edilmiştir (74).

Sefoperazon-sulbaktam ve amikasin kombine tedavisiyle imipenem-silastatin monoterapisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi başarılarının benzer olduğu saptanmıştır (75). Taiwan'da yapılan 100 pediatrik febril nötropenik atağın değerlendirildiği prospektif, randomize bir çalışmada da,

meropenem monoterapisinin seftazidim ve amikasin kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir (%57'ye karşılık %72, p=0.045) (76).

Öte yandan bazı çalışmalar da kombinasyon tedavisinin üstünlüğünü vurgulamaktadır. Tamura ve arkadaşları tarafından yapılan, çok merkezli, randomize bir çalışmada hematolojik maligniteli febril nütropenik hastaların ampirik tedavisinde sefepim monoterapisi ile sefepim ve amikasin kombinasyonu karşılaştırıldığında üçüncü günde nütropenisi devam eden hastalarda cevap oranı monoterapi ile %28 iken kombinasyon tedavisi ile %45 olarak görülmüştür (p=0.024). Ancak aynı çalışmada tüm hastalar değerlendirildiğinde başlangıç ampirik tedavide sefepim monoterapisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu (sırasıyla, %33 ve %46, p=0.065) ancak ciddi nütropenik hastalarda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (77).

Kanserli ve febril nütropenik 411 hastadan oluşan prospektif, randomize, bir çift kör çalışmada meropenem ile seftazidim karşılaştırılmış ve meropenem ile tedavi edilenlerde klinik yanıt seftazidim ile tedavi edilenlerden daha yüksek bulunmuştur (78).

Mical Paul ve arkadaşları, empirik monoterapide kullanılan betalaktam antibiyotiklerin birbirleriyle karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarını gözden geçirerek 33 çalışmayı içeren bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışması yayınlamıştır. Bu meta-analizin en dikkat çekici bulgusu sefepimin diğer beta-laktamlara göre daha yüksek mortalite oranına sahip olmasıdır. Ayrıca karbapenemlerin, seftazidim ve diğer karşılaştırılan ilaçlara göre tedavi modifikasyonları daha azdır, fakat yan etki, özellikle pseudomembranöz kolit, oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (79).

Çalışmamızda monoterapi olarak en çok karbapenem (imipenem), 2. Sırada P/T tercih edilmiştir. Monoterapi alan hasta sayısı az olduğu için monoterapi grubu kendi içinde etkinlik açısından değerlendirilmemiştir. Monoterapi ile tüm kombinasyon tedavileri iki grup yapılarak karşılaştırıldığında monoterapi alanların % 31,3'ünde ateş devam etmesi veya enfeksiyon progresyonu nedeniyle kombinasyon tedavisine geçilirken, kombinasyon grubunda %17,1'inde aynı nedenle kombinasyon değişikliğine



gidilmiştir, ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır ( $p=0,44$ ). Monoterapi grubunda % 6,3 yan etki izlenirken, kombinasyon grubunda % 20,7 oranında yan etki izlenmiştir ( $p=0,16$ ). Yan etki açısından nefrotoksisite saptanan tüm olgular amikasin ile kombinasyon tedavisi alanlarda saptanmıştır (6 olgu). Monoterapi alan grupta sadece 1 olguda cilt döküntüsü izlenmiştir. İki grup arasında 72 saatte ateşi düşürmede başarı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,17$ ). Monoterapi alan hasta sayımız kombinasyon tedavisinden belirgin olarak azdır. Daha iyi bir değerlendirme yapabilmek için daha fazla sayıda monoterapi alan hastaya ihtiyaç vardır.

Literatürde imipenem + ciprofloksasin ile imipenem + amikasin kullanımını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda IC 38 atakta, IA 50 atakta kullanılmıştır. Atakların başlangıç özellikleri arasında iki grup arasında farklılık yoktu. IC grubunda antibiyotik değişikliği yapılma oranı IA grubuna göre daha düşük saptandı (%15,8; %36,0), bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ( $p=0,03$ ). IC grubunda da % 5,3, IA grubunda % 22 oranında tedavi sırasında ateş devam etmesi veya enfeksiyon progresyonu nedeniyle kombinasyon değişikliği yapılmıştır, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,01$ ). 72 saat içinde ateşi düşürmedeki başarı 72 saatte ateşi düşürmede IC grubu %60,5, IA grubu %74 oranında başarılı iken istatistiksel açıdan bu farklılık anlamlı saptanmamıştır ( $p=0,17$ ). Yan etki IC grubunda % 13,2; IA grubunda % 22 oranında saptandı ( $p=0,28$ ). Nefrotoksisite ve ototoksisite sadece IA grubunda izlendi. Hepatotoksisite, nörotoksisite ve ciltte döküntü her iki grupta benzerdi.

James ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör bir çalışmada 485 hastada 543 nötroopenik ateş atağının 271 atağında piperacilin tazobaktam + ciprofloksasin, 272 atakta da piperacilin tazobaktam + tobramicin (PTT) kullanılmıştır. Atakların % 31,8'i akut lösemi, % 31,6'sı kemik iliği transplantı, % 11,4'ü lenfoma, % 18,7'si solid organ tümörü tanıları saptanmıştır. İki grup demografik özellikler, başlangıç nötrofil değerleri ve altta yatan malignite açısından benzer özellikte bulunmuştur. PTC alanların % 67,5'inde, PTT alanların % 72,2'sinde antibiyoterapi modifikasyonuna ihtiyaç duyulmuştur.

Ateşli geçen gün süresi PTT grubunda anlamlı olarak daha kısa sürmüştür (p=0,005). PTC % 21, PTT grubunda % 16 oranında yan etki izlenmiş ve istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır (80). Griggs ve arkadaşlarının yaptığı piperasilin + ciprofloksasin alanlarla ciprofloksasin + gentamisin alanların karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada 96 hasta izlenmiştir. Ateşin kontrol altına alınması PTC grubunda anlamlı olarak daha kısa sürede olmuştur. Daha fazla sayıda hastaların alındığı çalışmalara ihtiyacın olduğu her iki çalışmada da vurgulanmıştır (81).

Bizim çalışmamızda 13 atakta PTC, 7 atakta PTA kullanıldı. PTC grubunun % 76,9'u, PTA grubunun ise % 85,7'sinin tanısı akut lösemi idi. PTA grubundaki hastalar daha yüksek oranda remisyonda idi (% 42,9; %15,4). PTC grubunun % 100'ünde izlem sırasında nötrofil sayısı  $< 100/mm^3$  iken, PTA grubunun % 85,7'sinde derin nötropeni saptandı (p=0,16). Nötropeniden çıkma süreleri her iki grupta benzerken, ateşi kontrol altına alma süresi anlamlı olarak PTA grubunda daha kısa saptandı. PTA grubunda ortalama 3,5 gün, PTC grubunda ortalama 9,9 gün saptandı (p=0,07). Bu farklılıkların PTC grubunda daha riskli hastaların olmasından kaynaklandığı düşünüldü (PTA grubunda akut lösemi tanısı daha fazla olsa da, PTC grubunda remisyonda olmayan hasta sayısı ve derin nötropenide olan hasta sayısı daha yüksek saptandı). 72 saat içinde ateşi düşürme etkinliği PTC grubunda daha iyiydi (%53,8; %28,6). Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi, gruptaki atak sayısı daha artarsa daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. PTA grubunda PTC grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok yan etki izlendi (p=0,01).

İmipenem tedavisi ile PTA tedavisinin karşılaştırıldığı 343 atağın incelendiği çalışmada 180 atakta imipenem, 163 atakta PTA kullanılmıştır. Tedavi başarısı imipenem grubunda % 42, PTA grubunda % 31 olarak saptanmıştır. İlaça bağlı yan etki açısından gruplar karşılaştırıldığında imipenem alan grupta % 13, PTA alan grupta % 6 oranında yan etki gözlenmiş, yan etki nedeniyle antibiyoterapide değişiklik yapılması yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(83). Bizim çalışmamızda 88 atakta karbapenem (imipenem) ile amikasin/ciprofloksasin kombinasyonu, 20

atakta P/T ile amikasin/ciprofloksasin kombinasyonu kullanılmıştır. ICA grubunda %19,3, PTCA grubunda %30 oranında yan etki izlenmiş olup istatistiksel açıdan bu farklılık anlamlı değildi ( $p=0,29$ ). ICA grubunda herhangi bir nedenle kombinasyon değişikliği yapılması %27,3 iken bu oran PTCA grubunda %60 olarak saptandı ve istatistiksel açıdan belirlenen farklılık anlamlı saptandı ( $p=0,006$ ). Yan etki nedeniyle ilaç değişikliği yapılması PTCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,03$ ).

Türkiye’de yapılan ve 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada P/T ve karbapenem tedavisi (amikasin kombinasyonu olsun olmasın) karşılaştırılmıştır. Başlangıç yaş ortalaması, altta yatan hastalık, nötrojeni değeri açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. 120 atağın incelendiği çalışmada 59 atakta piperasilin tazobaktam, 61 atakta karbapenem (imipenem/meropenem) tedavisi başlanmış, PT ile ortalama tedavi süresi  $14,8\pm 9,6$ , karbapenem ile  $14,7\pm 8$  ( $p>0,05$ ), ateşli gün sayısı PT grubunda ortalama 5,97, karbapenem grubunda ortalama 4,48 ( $p>0,05$ ) olarak saptanmıştır. Tedaviye glikopeptid eklenme oranı anlamlı olarak karbapenem grubunda yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Mukozit eşlik etme oranı karbapenem grubunda % 57,5, PT grubunda ise % 26 ( $p=0,001$ ) olarak saptanmıştır. Modifikasyon olmaksızın başarı oranı karbapenem grubunda % 75,4, PT grubunda % 87,9 oranında görülmüştür. Her iki grupta da döküntü dışında yan etki izlenmemiştir (83). Sanz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PT grubunda %% 31, karbapenem (imipenem) grubunda da% 42 oranında başarı görüldüğü belirtilmiş (84).

99 febril nötrojenik atağın değerlendirildiği 63 pediatrik olgunun alındığı bir çalışmada median yaş 5, median nötrofil sayısı  $50/\text{mm}^3$  ve %67 atakta nötrofil sayısı  $100/\text{mm}^3$  olarak saptanmıştır. Median nötrojenik gün sayısı 5 gün, %22 atakta nötrojenik gün sayısı 10 günün üzerinde, PT 52 atakta, imipenem ise 47 atakta kullanılmıştır. Başlangıç yaş, cinsiyet, nötrofil değeri ve süresi açısından her iki grup homojen bulunmuştur. PT grubunda % 71 başarı sağlanırken imipenem grubunda % 62 başarı ( $P > 0.05$ ) sağlanmıştır. Her iki grupta da majör yan etki izlenmemiştir (85). Bizim çalışmamızda

imipenem ile yapılan kombinasyonların 72 saatte ateşi düşürme oranı P/T ile yapılan kombinasyonlardan daha yüksektir ( $p=0,05$ ). Kültürde etkinsizlik ve yan etki nedeniyle kombinasyon değiştirilme oranı P/T kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (0,006). Tüm ataklarda ilk kombinasyon, ikinci kombinasyon ya da monoterapi olarak antibiyotiklerin kullanımını tek tek incelediğimizde imipenem kullananların % 88,3'ünde, piperacilin tazobaktam kullananların % 67,7'sinde ilaç etkin saptandı.

Leyland ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hematolojik malignitesi olan 234 nötropenik ateş tanılı hastaya imipenem veya piperasilin ve gentamisin kombinasyonu ile ampirik tedavi verilmiştir. 72 saatte yanıt vermeyen hastalar imipenem grubunda % 59 ve P/T + gentamisin grubunda % 56 olarak saptanmıştır. İmipenem alanlarda daha çok mide bulantısı veya kusma yan etkisi izlenirken, piperasilin ve gentamisin grubundaki hastalarda anlamlı olarak renal tübüler hasar yan etkisi izlenmiştir. Çalışma sonucunda imipenem monoterapisinin febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde piperasilin ve gentamisin tedavisinin iyi bir alternatifi olabileceği vurgulanmıştır (86). Bizim çalışmamızda imipenem ile kombinasyon grubunda yan etki görülme oranı %19,3 iken, P/T kombinasyon grubunda %30 oranında saptandı ( $p=0,29$ ). Her iki grupta da amikasin ile kombinasyon yapıldığında nefrotoksisite yan etkisi görülmüştür.

Vandercam ve arkadaşlarının yaptığı 83 febril nötropenik hematolojik maligniteli hastada ampirik tedavi olarak imipeneme karşı PTA tedavisi karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grubu benzer yaş, cinsiyet, primer tanı ve nötropeni derinliğine sahip olduğu saptanmıştır. Klinik veya mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonlar için genel yanıt oranı PTA rejiminde % 76, imipenem rejiminde % 90 bulunmuş, fakat istatistiksel fark elde edilememiştir (87). Bizim çalışmamızda imipenem ile yapılan kombinasyonların 72 saatte ateşi düşürme oranı P/T kombinasyonlarından daha yüksektir ( $p=0,05$ ). Herhangi bir nedenle kombinasyon değiştirilme oranı P/T ile kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (0,006). Yan etki nedeniyle antibiyoterapi değişikliği yapılması P/T kombinasyon grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,03$ ). Vandercam'ın çalışmasında imipenem grubunda

sadece bir hastada inatçı kusma nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalınmış ve en sık görülen yan etkileri bulantı ve kusma iken; hiç jeneralize tonik klonik konvülsiyon kaydedilmemiştir. Nefro- ve ototoksisite, deride kızarıklık ve kanama nedeniyle PTA grubunda 6 hastada ilaç kesilmesini gerektiren önemli yan etkileri olmuştur. Çalışmanın sonucunda imipenem, hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların tedavisi için güvenlidir ve piperasilin tazobaktam kombinasyonu kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Daha fazla sayıda hastaların alındığı çalışmalarla bu bulguları doğrulamak gerektiği şeklinde yorum yapılmıştır (87). Bizim çalışmamızda imipenem+amikasin alan 3 olguda, P/T+amikasin alan 3 olguda nefrotoksisite gelişmiştir. Hastalarda amikasin tedavisi ciprofloksasin ile değiştirildikten sonra tüm olgularda kreatinin değerleri bazal değerlerine gerilemiştir. Refrakter KLL tanılı imipenem+amikasin alan hastamızda ve refrakter AML tanılı imipenem+ciprofloksasin alan bir hastamızda jeneralize tonik klonik konvülsiyon gelişmiş olup her ikisinde de tedavi rejimleri değiştirilmiştir. Ancak her iki hastamızda primer hastalık progresyonu nedeniyle eksitus olmuştur. Santral sinir sistemi bulguları görülen iki hastamızın da primer hastalıklarının relaps/refrakter olması, görülen yan etkinin son dönem hastalarda daha mı sık gözlenmekte sorusunu akla getirmektedir. Bu sorunun cevabı için daha çok vakanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda imipenem + ciprofloksasin/amikasin (ICA) ile piperacilin tazobaktam + ciprofloksasin / amikasin (PTCA) karşılaştırıldığında 88 atakta ICA, 20 atakta PTCA kullanıldı. ICA grubunda nötropeniden çıkma süresi ortalama 21,51 gün, PTCA grubunda ortalama 19,47 gün olarak saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Ateşli gün süresi ICA grubunda 5,4 gün, PTCA grubunda 7,6 gün olarak saptandı. Ateşli gün sayısı ICA grubu daha kısa olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,34$ ). Kültürde üreme saptanması, antifungal ve glikopeptid eklenme oranları her iki grupta benzerdi. Literatürle uyumlu olarak kombinasyonda değişiklik yapılması PTCA grubunda anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı ( $p=0,006$ ). ICA ve PTCA grubunda kombinasyon değişikliği yapılmadı; ateşin devam etmesi veya enfeksiyon progresyonu,

kültürde etkinsizlik ve yan etki nedeniyle kombinasyon değiştirilme oranları sırasıyla %27,3-%60,0; %14,8-%20; -%2,3-%15; %8- %15 olarak saptandı. ICA grubunda 17 (% 19,3) hastada yan etki görülürken, PTCA grubunda 6 (% 30) hastada yan etki izlendi. 72 saatten önce ateşi düşürmede ICA grubu daha etkin saptandı (p=0,05). Evre 3-4 mukozitin görülme oranı ICA grubunda % 9,2, PTCA grubunda % 5,3 olarak saptandı, ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Antibiyotik kullanım süresi ICA grubunda ortalama 24,75 gün iken, PTCA grubunda ortalama 27,82 gün olarak saptandı, bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,5). İmipenem kullanan AML ve KLL tanılı iki olgumuzda nörotoksisite izlendi. AML tanılı hastamızda imipenem + ciprofloksasin tedavisi sırasında konvülsiyon gelişti, meropenem + amikasin tedavisine geçildi. Hasta primer hastalığının progresyonu nedeniyle exitus oldu. KLL tanılı hastada tedavi meropenem ile değiştirildi ve antiepileptik tedavi başlandı, takibinde konvülsiyonu tekrarlamayan hasta yoğun bakım takibinde hastalık progresyonu nedeniyle exitus oldu.

Çalışmamızda tüm ataklarda ilk kombinasyon, ikinci kombinasyon ya da monoterapi olarak antibiyotiklerin kullanımını tek tek incelediğimizde imipenem kullananların % 90,9'inde, piperacilin tazobaktam kullananların % 67,7'sinde, ciprofloksasin kullananların % 90'ında, amikasin kullananların % 84,6'sında ilaç etkin bulundu. Yan etki açısından hiçbir antibiyotikte mortaliteye neden olacak bir yan etki saptanmadı. Amikasine bağlı %16,9, imipeneme bağlı % 10,8, ciprofloksasine bağlı % 11,4 ve piperaciline bağlı %6,5 oranında yan etki gözlemlendi. Amikasin ile yapılan kombinasyonlarda anlamlı derecede daha yüksek oranda yan etki geliştiği gözlemlendi. Amikasin ile kombinasyonda % 28,8, ciprofloksasin ile kombinasyonda % 10,6 oranında yan etki geliştiği gözlemlendi (p=0,02). Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Febril nötropeni hastalarında, bakteriyel infeksiyon etkenleri 1980'li yıllara kadar Gram-negatif patojenler daha sık olduğu halde 1980'den sonra KNS başta olmak üzere Gram-pozitif kokların sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Ülkemizde 2000'li yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda Gram-negatif çomakların belirgin bir şekilde ön planda olduğu görülmektedir (13, 88).

Celkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, pediatrik febril nötropeni hastalarının kan kültürlerinin %62'sinde Gram-pozitif bakteriler, %34'ünde ise Gram-negatif bakteriler üretilmiştir (89). Savaş ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada, febril nötropeni ataklarının %75.9'unda Gram-pozitif, %17.2'sinde Gram-negatif bakterilerin ürediği saptanmıştır. Bu çalışmada 29 bakteriyemi atağının 20'sinde staphylococcus spp. saptanmıştır (90). Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 37 hastada 45 bakteriyemi atağı incelenmiştir. Çalışmada bakteriyemi etkenlerinin %73'ünü Gram-negatif çomaklar ve %27'sini Gram-pozitif koklar oluşturmuştur. Patojenlerin sıklığı, sırasıyla Escherichia coli (%34), Klebsiella pneumoniae (%30), KNS (%16), Staphylococcus aureus (%11), Enterobacter spp. (%4), Serratia spp. (%2) ve diğer Gram-negatif enterik çomaklar (%2) olarak saptanmıştır. Bakterilerin en yüksek direnci ciprofloksasin ve piperasilin-tazobaktama, en düşük direnci ise amikasin ve karbapenemlere karşı gösterdiği saptanmıştır (13). Pagano ve arkadaşlarının 1990-1997 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada 106 hastada 125 bakteriyemi atağı araştırılmış, % 62 olguda Gram-pozitif bakteriler, % 32'sinde gram-negatif bakteriler, %8'inde de polimikrobiyal etkenler saptanmıştır. En sık görülen bakteriyel etkenler KNS (%36,8), E. coli (%9,6), S. aureus (%4) olarak bildirilmiştir (30). Wisplinghoff ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri'nde 49 hastaneden Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (SCOPE) projesi için oluşturulmuş prospektif bir veri tabanı ile mart 1995-subat 2001 yılları arasında toplanan verilerle kanserli hastalardaki (n=2420) kan dolaşımı infeksiyonlarını incelemişlerdir. Çalışmanın başladığı yıl olan 1995'te gram pozitif etkenlerin tüm izolatların %62 sini, 2000 yılında ise %76 sını, gram negatiflerin ise sırası ile %22 ile %14'ünü oluşturduğunu bulmuşlardır (91). Gram-pozitif bakteriyemilerdeki bu artış kalıcı kateter kullanımı, profilaktik kinolon kullanımı ve gastrointestinal mukoza hasarına neden olan ağır kemoterapi kullanımına bağlanmaktadır (28). 1997-2002 yılları arasında Gençler ve ark.'nın yaptığı çalışmada 61'i kandan, 35'i idrardan, 17'si yaradan ve diğer materyallerden izole edilen 111 suşun %63'ü gram negatif, %37'si gram pozitif bakteriler olup en sık E. coli, S. aureus, P.

aeruginosa izole edilmiştir (36). Bizim çalışmamızda da Gram-pozitif bakteriler kültürde en sık izole edilen ajanlar olmuştur. Literatür ile uyumlu olarak KNS en sık saptanan patojendir (%36,5). İkinci sıklıkta E. coli (%13) ve üçüncü sıklıkta Klebsiella spp (%9,7) ve Enterococcus faecalis (%8,9) olarak saptandı. Bizim çalışmamızdaki hastalarda kinolon profilaksisi kullanılmamıştır, kateter atakların %56,7'sinde vardır, gram-pozitif bakteriyemi oranındaki yükseklik, kateter kullanımının yüksek olmasına ve hastalara uygulanan ağır kemoterapiye bağlanabilir. Çalışmamızda elde edilen kan-idrar-yara kültürlerde E. coli 16 atakta üredi. Direnç/çalışılan antibiyogram sayısı; amikasin, P/T, ciprofloksasin, imipenem için sırasıyla 0/6, 6/8, 7/13, 0/15 olarak saptandı. Klebsiella spp. 12 atakta üredi. Direnç/çalışılan antibiyogram sayısı; amikasin, P/T, ciprofloksasin, imipenem için sırasıyla 1/12, 5/12, 6/12, 4/12 olarak saptandı. Acinetobacter spp. 11 atakta üredi. Direnç/çalışılan antibiyogram sayısı; amikasin, P/T, ciprofloksasin, imipenem için sırasıyla 5/11, 6/11, 9/11, 7/11 olarak saptandı. Çalışmamızda P/T direnci daha çok saptanmış olup ICA grubunun PTCA grubuna göre anlamlı oranda daha başarılı olmasında etkili olduğu düşünülmüştür. Ampirik tedavi tercihlerinde her merkezin kendi antibiyotik duyarlılıklarına göre seçim yapmasının uygun olacağı düşünülmektedir. Hastanemizde kültürde üretilen bakterilere yönelik yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinin yeterli olmadığı görülmüştür.

İmipenemin konvülziyon yapıcı etkisinin diğer beta-laktam antibiyotiklerinden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Konvülziyon riski genellikle yüksek dozda kullanıma bağlıdır. Ayrıca renal fonksiyon bozuklukları, santral sinir sistemi hasarları, elektrolit bozuklukları, yaşlılık ve amikasin, vankomisin gibi nefrotoksik antibiyotiklerle birlikte kullanım konvülziyon oluşumunu kolaylaştırmaktadır (92). Bazı çalışmalarda nötropenik hastalarda imipenem ile bulantı ve kusma insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (%30'a kadar) (51, 53). Ayrıca imipenem, duyarlı hastalarda konvülziyon geçirme olasılığını anlamlı olarak arttırmaktadır (59). Bundan dolayı menenjit tedavisinde kullanılmamalı ve renal ya da santral sinir sistemi hastalığı olanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır (60). Bizim çalışmamızda 2 olguda imipenem kullanımı



sırasında jeneralize tonik klonik konvülsiyon gelişmiştir. AML tanılı 26 yaşındaki erkek olguda çekilen kranial tomografide sol frontal bölgede leptomeningeal tutulum saptanmıştır; yan etki geliştiği dönemde renal yetersizlik eşlik etmezken hipopotasemi eşlik etmekteydi (2,6). 55 yaşındaki KLL tanılı erkek olgumuzda yan etki geliştiği dönemde çekilen kranial tomografide bulgu saptanmamıştır; aynı dönemde eşlik eden renal yetersizlik veya elektrolit bozukluğu saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda antibiyotiklere karşı gelişen yan etkiler genellikle benzer bulunmuş ve mortaliteye neden olabilecek bir yan etki saptanmamıştır. Çalışmamızda yan etki açısından hiçbir antibiyotikte mortaliteye neden olacak bir yan etki saptanmadı. Amikasine bağlı %16,9, imipeneme bağlı % 11, ciprofloksasine bağlı % 11,4 ve piperaciline bağlı %6,5 oranında yan etki gözlemlendi. Kombinasyon tedavisinde literatür ile uyumlu olarak yan etki daha sık saptandı. Ayrıca nefrotoksisite saptanan olgularımızın hepsi amikasin kullanılmaktaydı (6 olgu). Günlük tek doz seftriakson + amikasin ve çoklu doz seftazidim + amikasin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk grupta % 3, ikinci grupta %2 oranında nefrotoksisite izlenirken, ilk grupta % 9, ikinci grupta % 7 oranında ototoksisite izlenmiştir (93). Bizim çalışmamızda da amikasin kullanan 1 olguda ototoksisite saptanmıştır.

## **6. SONUÇ ve ÖNERİLER**

Çalışmamızda nötropenik ateş tanılı hastalarımızda kılavuzlar rehberliğinde kullandığımız antibiyotiklerin mortaliteyi arttıracak yan etkilerinin gelişmediğini saptamış olduk. İmipenem ile yapılan kombinasyonlarda tedavi modifikasyonun daha az ihtiyaç olduğunu ve amikasin ile yapılan kombinasyonlarda nefrotoksisitenin önemli bir yan etki olduğunu saptadık. Hastanemizde kültürde üretilen bakterilere yönelik daha geniş antibiyogram çalışılması halinde hastanemizdeki antibiyotik direnç oranlarını daha doğru olarak saptanabilecektir.

Sonuç olarak; nötropenik ateş tedavisinde her hastane kılavuzlar doğrultusunda kendi florasına uygun ampirik antibiyotik rejimi belirlemelidir. Olgu sayısı artırılarak yapılacak çalışmalarda ilaçların etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırılmalarına ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

Ocak 2005 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi alan 18 yaş üstü hastalardan periferik yaymada nötropeni saptanan veya mutlak nötrofil sayısı  $< 500/\text{mm}^3$  olduğu dönemde, kan ürünü veya sitotoksik tedavinin neden olmadığı ateş (tek bir oral vücut ısısı  $38.3^\circ\text{C}$  veya bir saatten uzun süren  $38^\circ\text{C}$ ) geliştiği için febril nötropenik hasta tanı ve tedavi protokolüne alınan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

71 hastada saptanan toplam 127 nötropenik ateş atağı incelendi. Atakların 75'i erkek, 52'si kadınlarda izlendi. Primer hastalık olarak atakların 94 (%74)'ü akut lösemi tanılıydı. 70'i AML, 20'si ALL, 2'si plazma hücreli lösemi, 2'si akut eozinofilik lösemi, 3'ü hodgkin lenfoma, 8'i non-hodgkin lenfoma, 3'ü agranülositoz, 3'ü hairy cell lösemi, 3'ü KLL, 6'sı KML blastik faz, 5'i MDS, 1'i primer myelofibrozis, 1'i de multiple myelom tanılıydı.

Çalışmamızda; imipenem + ciprofloksasin/amikasin (ICA) grubunda herhangi bir nedenle kombinasyon değişikliği yapılması %27,3 iken bu oran P/T + ciprofloksasin/amikasin (PTCA) grubunda %60 olarak saptandı ve istatistiksel açıdan belirlenen farklılık anlamlı saptandı ( $p=0,006$ ). Yan etki nedeniyle ilaç değişikliği yapılması PTCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,03$ ). İmipenem ile yapılan kombinasyonların 72 saatte ateşi düşürme oranı P/T ile yapılan kombinasyonlardan daha yüksek saptandı ( $p=0,05$ ). İmipenem ile kombinasyon grubunda yan etki görülme oranı %19,3 iken, P/T kombinasyon grubunda %30 oranında saptandı ( $p=0,29$ ). İmipenem kombinasyonu alan ve santral sinir sistemi yan etkisi bulguları görülen iki hastamızın da primer hastalıklarının relaps/refrakter olması, görülen yan etkinin son dönem hastalarda daha mı sık gözlenmekte sorusunu akla getirmektedir. Bu sorunun cevabı için daha çok vakanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ateşli gün süresi ICA grubunda 5,4 gün, PTCA grubunda 7,6 gün olarak saptandı ( $p=0,34$ ). Evre 3-4 mukozitin görülme oranı ICA grubunda % 9,2, PTCA grubunda % 5,3 olarak saptandı, ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Antibiyotik kullanım süresi ICA grubunda ortalama 24,75 gün iken, PTCA grubunda ortalama

27,82 gün olarak saptandı, bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,5$ ). Amikasin ile kombinasyonda % 28,8, ciprofloksasin ile kombinasyonda % 10,6 oranında yan etki geliştiği gözlemlendi ( $p=0,02$ ). Gram-pozitif bakteriler kültürde en sık izole edilen ajanlar olmuştur. Literatür ile uyumlu olarak KNS en sık saptanan patojendir (%36,5). İkinci sıklıkta *E. coli* (%13) ve üçüncü sıklıkta *Klebsiella spp* (%9,7) ve *Enterococcus faecalis* (%8,9) olarak saptandı. *E. coli* 16 atakta üredi. Direnç/çalışılan antibiyogram sayısı; amikasin, P/T, ciprofloksasin, imipenem için sırasıyla 0/6, 6/8, 7/13, 0/15 olarak saptandı. *Klebsiella spp.* 12 atakta üredi. Direnç/çalışılan antibiyogram sayısı; amikasin, P/T, ciprofloksasin, imipenem için sırasıyla 1/12, 5/12, 6/12, 4/12 olarak saptandı. *Acinetobacter spp.* 11 atakta üredi. Direnç/çalışılan antibiyogram sayısı; amikasin, P/T, ciprofloksasin, imipenem için sırasıyla 5/11, 6/11, 9/11, 7/11 olarak saptandı. Çalışmamızda P/T direnci daha çok saptanmış olup ICA grubunun PTCA grubuna göre anlamlı oranda daha başarılı olmasında etkili olduğu düşünülmüştür. Ampirik tedavi tercihlerinde her merkezin kendi antibiyotik duyarlılıklarına göre seçim yapmasının uygun olacağı düşünülmektedir. Hastanemizde kültürde üretilen bakterilere yönelik yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinin yeterli olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak; nötropenik ateş tedavisinde her hastane kılavuzlar doğrultusunda kendi florasına uygun ampirik antibiyotik rejimi belirlemelidir. Bizim hastanemizde ampirik kombinasyon tedavisinde imipenem ile yapılan kombinasyonların daha etkin olduğu bulunmuştur. Kombinasyon ve monoterapi tedavisi karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu olarak etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Amikasin kullanan hastalarda daha sık yan etki saptanmıştır.

## 8. ABSTRACT

Medical records of patients > 18 years of age, who were hospitalized in the Hematology Department of Celal Bayar University Faculty of Medicine between January 2005 and December 2011, and diagnosed with and treated for febrile neutropenia, were retrospectively evaluated. The diagnosis of febrile neutropenia was based on the detection of neutropenia by peripheral blood smear or an absolute neutrophil count of < 500/mm<sup>3</sup> with an accompanying fever (a single oral body temperature of 38.3°C or a body temperature of 38°C lasting for more than 1 hour) that was not associated with blood products or cytotoxic therapy. A total of 127 neutropenic fever episodes noted in 71 patients were evaluated. Of the fever episodes, 75 were noted in men and 52 were noted in women. The primary disease was acute leukemia in 94 (74%) episodes, and it was acute myeloid leukemia in 70, acute lymphoblastic leukemia in 20, plasma cell leukemia in 2, acute eosinophilic leukemia in 2, Hodgkin's lymphoma in 3, non-Hodgkin's lymphoma in 8, agranulocytosis in 3, hairy cell leukemia in 3, chronic lymphocytic leukemia in 3, blastic phase chronic myeloid leukemia in 6, myelodysplastic syndrome in 5, primary myelofibrosis in 1 and multiple myeloma in 1 episode. In this study, while the rate of change in drug combination for any reason was 27.3% in the imipenem + ciprofloxacin / amikacin (ICA) group, it was 60% in the P/T + ciprofloxacin/amikacin (PTCA) group; the difference between the groups was significant (p=0.006). The rate of drug change due to side effects was significantly higher in the PTCA group than the ICA group (p=0.03). The rate of reducing fever within 72 hours was significantly higher for imipenem combinations than P/T combinations (p=0.05). The rate of side effects was 19.3% for imipenem combinations while it was 30% for P/T combinations (p=0.29). The primary disease being relapsed / refractory in two patients receiving imipenem combinations, who had central nervous system side effects, brings the question into mind that are these side effects more common in patients with end-stage disease? There is need for larger studies to find an answer to this question. The

number of days with fever was 5.4 days in the ICA group and 7.6 days in the PTCA group ( $p=0.34$ ). The rate of grade 3–4 mucocytis was 9.2% in the ICA group and it was 5.3% in the PTCA group. However, the difference did not reach statistical significance. The mean duration of antibiotic use was 24.75 days in the ICA group and it was 27.82 days in the PTCA group. The difference did not reach statistical significance ( $p=0.5$ ). The frequency of side effects was 28.8% in amikacin combination and it was 10.6% in ciprofloxacin combination ( $p=0.02$ ). Gram-positive bacteria were the most common isolates. Consistent with the literature, coagulase-negative staphylococci were the most common pathogen isolated (36.5%), followed by *E. coli* (13%), *Klebsiella* spp. (9.7%), and *Enterococcus faecalis* (8.9%). *E. coli* were isolated in 16 episodes. The ratio of resistance to the number of antibiograms was 0/6, 6/8, 7/13, 0/15 for amikacin, P/T, ciprofloxacin and imipenem, respectively. *Klebsiella* spp. were isolated in 12 episodes. The ratio of resistance to the number of antibiograms was 1/12, 5/12, 6/12, 4/12 for amikacin, P/T, ciprofloxacin, and imipenem, respectively. *Acinetobacter* spp. were isolated in 11 episodes. The ratio of resistance to the number of antibiograms was 5/11, 6/11, 9/11, 7/11 for amikacin, P/T, ciprofloxacin, and imipenem, respectively. P/T resistance was more common, and the ICA group being more successful than the PTCA group was attributed to this finding. We are in the opinion that every center should select empiric antimicrobial therapy based on their antibiotic resistance pattern. We observed that antibiotic susceptibility tests that were performed for bacteria isolated from cultures in our hospital were not adequate.

In conclusion, in the treatment of neutropenic fever, every hospital should determine an empiric antimicrobial therapy regimen that is convenient with its microbial flora in accordance with the guidelines. We found that imipenem combinations were more effective as an empiric antimicrobial therapy in our hospital. In accordance with the literature, we found no significant difference between combination therapy and monotherapy in terms of efficacy. Side effects were more common in patients receiving amikacin.

## 9. KAYNAKLAR

1. Goldman L, Ausiello D, 2011, Cecil Medicine, 23. baskı, Ünal S, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2011:1390-1397
2. F. Lamoth, K. Jaton, G. Prod'hom L. Senn J. Bille, T. Calandra, and O. Marchetti. Multiplex Blood PCR in Combination with Blood Cultures for Improvement of Microbiological Documentation of Infection in Febrile Neutropenia. Journal Of Clinical Microbiology, Oct. 2010, P. 3510–3516
3. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Gözlenen Enfeksiyonlar ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Ankem Derg 2006; 20(2):98-102
4. Pizzo P, Fever In Immunocompromised Patients. N Eng J Med 1999;341(12):893-900
5. Akova M. Kanserli Nötropenik Hastaya Yaklaşım. Hacettepe Tıp Dergisi 1995;26:31-6
6. Sanz Alonso MA, Ramos IJ, Lleti SM. Antimicrobial therapy and pevention in febril neutropenia. European Oncological Disease;2006. P.81-4.
7. Türk Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Klavuzu, Flora 2004;9(1):5-28.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-e93.
9. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febril neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004;39(Suppl 1):S25-31.
10. Kazak E. Febril nötropeni ve febril nötropenik hastada antibakteriyel tedavi yaklaşımı. Türkiye Klinikleri J. Hem Onc-Special Topics 2011;4(2)
11. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever and neutropenia: systematic review and meta-analysis. British Med J 2003;326(7399):1111

12. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(5):501-9
13. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Atay K, Avşar N, et al. Blood culture isolates in febrile neutropenia. *Klimik Journal* 2009;22(3):88-91
14. Peterson PK. Host defense abnormalities predisposing the patient to infection. *Am J Med.* 1984;15:2-10
15. Neu HC. The patient at risk for infection: A Summary. *Am J Med.* 1984;15:240-243.
16. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile neutropenic compromised host. *Med Clin North America* 1995;75(2):559-580.
17. Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy in neutropenic cancer patients, current solutions, future challenges. *Cancer.* 1984;54:2649-2661
18. Freifeld AG, Hathorn JW, Pizzo PA. Infections complications in tehe pediatric cancer patients in: Pizzo PA, Poplack DG(eds) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Philadelphia, J:B:Lipincott Co.1993,pp 987-1019
19. Bodey GP, Bucley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leucocytes and infection in patients with leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-340
20. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Onkology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* (2003) 82 (Suppl 2): S105-S117.
21. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. Bacterial resistance in Haematology: Guidelines from the 4<sup>th</sup> European conference on infections in leukaemia. Available from: <http://www.eortc.org/research-groups/infectious-diseases-group/ecil>
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN Clinical



Practice Guidelines in Oncology: Version 2. 2011. Prevent and treatment of cancer-related infections. Available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)

23. Field MJ, Lohr KN. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990; 8.

24. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.

25. Akova M, Akalin E. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1988;21:71

26. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, Aoun M. Causes of fever in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2006 Jul;14(7):763-9.

27. Cordonnier C, Engelhard D, Ljungman P, et al. On behalf of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Definitions of Infectious Diseases and Complications after Stem Cell Transplant. November 1st, 2001.

28. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.

29. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl D:7-11

30. de Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:3090.

31. De Bock R, Cometta A, Kern W, et al. Incidence of single agent gram-negative bacteremias (SAGNB) in neutropenic cancer patients (NCP) in EORTC-IATG Trials of empirical therapy for febrile neutropenia. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. L-773. 22-25 September 2001, Chicago, USA.

32. Pagano L. Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiologic agents and prognostic indicators. *Hematologica* 1997;82(4):415-9.
33. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S1-6
34. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedric C, et al. Outbreak of vancomycinresistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1363-7.
35. Akova M. Kanserli İmmunosupresif Tedavi Alan ve Nötropenik Hastalarda İnfeksiyonlar. Ed: Willke A, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, s. 423-430, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002
36. Gençer S, Batirel A, Özer S. Distribution of bacteria isolated from febrile neutropenic cases and their antibiotic susceptibilities. *Flora Dergisi* 2003;8(3):207-12
37. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Netsthus I, Tangen JM, Dybdahl B, Meyer P, Hopen G, Lokeland T, Grottum K, Vie W, Langeland N. Haukeland University Hospital, From the Institute of Medicine, Bergen, Norway *Scand J Infect Dis.* 2005;37(6):455-464
38. Fainstein V, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia caused by nonsporulating anaerobes in cancer patients: a 12-year experience. *Medicine* 1989;68:151.
39. Stephen J. Chanock. Infection in the immunoincompetent child. *Duker-Krugman's Infectious Diseases of Children* 11th ed.17:293-323
40. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. *Klimik dergisi* . 1999;12;32-5.
41. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038-51
42. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group Three Antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic

patients with cancer. *J Infect Dis*. 1978;137:14-29.

43. Kern WV. Risk assessment and treatment of low risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):533-40

44. Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(7):539-44

45. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.

46. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253-62.

47. Allen U, Smith CR, Prober CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140:459-461.

48. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury. *Cancer* 2004;Suppl 100(9):1995-2025.

49. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 1991;163:579

50. Fung SM, Ferrill MJ. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor and oral mucositis. *Ann Pharmacother* 2002;36:517.

51. Pearson ML. Guidelines for prevention of intravascular device-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:438-73.

52. Das I, Philpott C, George RH. Central venous catheter-related septicaemia in paediatric cancer patients. *J Hosp Infect* 1997;36:67.

53. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13(1):165-76.

54. Aparicio J, Oltra A, Llorca C, et al. Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996;32A(10): 1739-43.
55. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 1998;42(4):511-8.
56. Dinçol D, Arıcan A, Aydın F, et al. A comparison of imipramine monotherapy versus cefoperazone/sulbactam plus aminoacide combination treatment in febrile neutropenic cancer patients. *Cancer J* 1998;1(2):89-93.
57. Böhme A, Just-Nubling G, Bergmann L, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. A randomized study of imipenem compared to cefotaxime plus piperacillin as initial therapy of infections in granulocytopenic patients. *Infection* 1995;23(6):349-55.
58. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, Medonald S. Carbapenems a new class of - laktam antibiotics. Discover and development of imipenem/cilastatin. *Ann J Med* 1985;78(suppl 6A):3-21
59. Karadeniz C, Oguz A, Canter B, et al. Incidence of seizures in pediatric cancer patients treated with imipenem/cilastatin. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:585.
60. De La Camara R. Figuera A. Sureda A. Hermida G. Verge Guillem, Olalla I. Ranada JMF, Albos AD. Meropenem versus ceftazidime plus amikacin in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients: A randomized study. *Haematologica* 1997;82:668-675.
61. Cordonnier C, Herbecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et al. Club de reflexion sur les infections en onco-hematologie group. Risk factors for gram negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Hematologica* 2005;90(8):1102-9
62. Peacock JE Jr, Herrington DA, Wade JC, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann intern Med* 2002; 137: 77-86

63. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60.
64. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-35.
65. Mycek MJ, Harvey RA, Champe P. Lippincott's Illustrated Reviews, Farmakoloji, 2. Baskı. Zergeroğlu S, Zergeroğlu AM. Güneş Kitabevi, 2001:331-337
66. Kuku İ, Kaya E, Arı F, Dikilitaş M, Baydar M, Keskin L, Aydoğdu İ. Febril Nötropenik Hastalarda Piperasilin-Tazobaktam- Amikasin Ve Meropenem-Amikasin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 9(3) 195-197 (2002)
67. Sarı R, Aydoğdu İ, Şavlı H, Bayraktar M, Sevinç A. Febril Nötropenili Hastalarda Ampirik Antibiyotik Rejimlerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 7 (1): 19-23, 2000
68. Feliu J, Artal A, Barom MG, Berrocal A, Chacon I, Paredes ML, Espinosa E, Ordganez A, Zamora P, Montero JM. Comparison of Two Antibiotic Regimens (Piperacillin plus Amikacin versus Ceftazidime plus Amikacin) as Empiric Therapy for Febrile Neutropenic Patients with Cancer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Dec. 1992, Vol.36, p. 2816-2820
69. Harter C, Schulze B, Goldschmidt H, Benner A, Geiss HK, Hoppe-Tichy T, Ho AD, Egerer G. Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplantation* (2006) 37, 373–379
70. Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, et al. Febril nötropenik hastalarda ajan

patojen profili ve tedavi sonuçları. *Klimik Derg* 1996; 9:87-8

71. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, et al. Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Derg* 1989; 22:227-40

72. Çetin M, Keskin A, Tombuloğlu M, et al. Akut lösemilerde bakteriyel infeksiyonlar ve tedavisi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1994;24:54-8

73. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Aug;41(8):1704-8.

74. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside containing combinations for empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2002, Vol 2.

75. Özyılkan O, Yalçintas U, Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14(2):15-9.

76. Kuo-Chen Hung, Hsiu-Hui Chiu, Ya-Chun Tseng et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J. Microbiol Immunol Infect* 2003;36:254-259.

77. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki N, et al. Randomized Trial of Cefepime Monotherapy or Cefepime in Combination with Amikacin as Empirical Therapy for Febrile Neutropenia. *CID* 2004;39:15-24

78. Feld R, DePauw B, Berman S, et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3690–3698.

79. Paul M, Yahav D, Fraser A and Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAC* 2006;57:176-189.

80. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, Haverstock DC, Kowalsky SF, Hurd DD, Cushing DA, Harman CP, Donowitz GR. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus

- piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 2002 Jul 16;137(2):77-87.
81. Griggs JJ, Blair EA, Norton JR, Rowe JM, Flesher WR, Betts RF. Ciprofloxacin plus piperacillin is an equally effective regimen for empiric therapy in febrile neutropenic patients compared with standard therapy. *Am J Hematol.* 1998;58:293-7. [PMID: 9692392]
82. Sanz MA, Bermúdez A, Rovira M, Besalduch J, Pascual MJ, Nocea G, Sanz-Rodríguez C; for the COSTINE Study Group. Imipenem/cilastatin versus piperacillin/tazobactam plus amikacin for empirical therapy in febrile neutropenic patients: results of the COSTINE study. *Curr Med Res Opin.* 2005 May;21(5):645-55.
83. Oztoprak N, Piskin N, Aydemir H, Celebi G, Akduman D, Keskin AS, Gokmen A, Engin H, Ankarali H. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at a university hospital. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Aug;40(8):761-7. Epub 2010 Apr 28.
84. Sanz MA, Bermúdez A, Rovira M, Besalduch J, Pascual MJ, Nocea G, et al. Imipenem/cilastatin versus piperacillin/tazobactam plus amikacin for empirical therapy in febrile neutropenic patients: results of the COSTINE study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:645–55.
85. Vural S, Erdem E, Gulec SG, Yildirmak Y, Kebudi R. Imipenem-cilastatin versus piperacillin-tazobactam as monotherapy in febrile neutropenia. *AbsPediatri Int.* 2010 Apr;52(2):262-7. Epub 2009 Sep 7.
86. Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, Warren R, Newland AC, Bint AJ, Cefai C, White DG, Murray SA, Bareford D, et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 1992 Dec;30(6):843-54.
87. Vandercam B, Ezzeddine H, Agalioitis D, Gala JL, Gigi J, Wauters G, Michaux JL. Imipenem/cilastatin versus piperacillin plus amikacin as empiric therapy in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients with

- haematologic malignancies. Acta Clin Belg. 1989;44(2):99-109.
88. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, et al. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. Klimik Derg. 2001; 14(1): 7-9.
89. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, et al. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. Ankem Derg. 2006; 20(1): 4-9.
90. Savaş L, Yıldırım T, Önen Y, et al. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2005; 19(1): 32-5.
91. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2003 oct. 15;37(8):1144-5.
92. Üstün C, Geyik MF, Avcı A, Parlak Z, Ayaz C. İmipenem ilişkili konvülsiyon: Olgu sunumu. ANKEM Derg 2007;21(1):68-70
93. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ann Intern Med. 1993 Oct 1;119(7 Pt 1):584-93.