

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA  
BAKTERİYEMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ  
UZMANLIK TEZİ  
DR.YAŞAR AVCI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MUSTAFA SÜN BÜL**

**SAMSUN – 2014**

## TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi, tecrübe ve becerilerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu, Prof. Dr. Mustafa Sünböl, Prof. Dr. Őaban Esen, Doç. Dr. Esra Tanyel, Doç. Dr. Nuriye T. FıŐgın, Yrd.Doç.Dr. Aydın Deveci, Yrd.Doç.Dr. Hava Yılmaz'a teŐekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardım ve emeklerini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Sünböl'e teŐekkür ederim.

Asistanlık süresince birlikte çalıŐtıđımız doktor, hemŐire ve personel arkadaşlarıma teŐekkür ederim.

Tüm hayatımız boyunca bize yön veren, ışık tutan tüm öğretmenlerimize teşekkürler.

Dr.Yaşar AVCI

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 ATEŞ .....	3
2.2 NÖTROPENİ.....	3
2.3 NÖTROPENİK ATEŞ .....	3
2.4 RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ .....	3
2.5 ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ .....	7
2.6 TEDAVİ .....	9
2.6.1 Tedavi Modifikasyonu .....	11
2.6.2 Klinik veya Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyonlar .....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
4. BULGULAR .....	17
TARTIŞMA .....	23
SONUÇ.....	28
KAYNAKLAR.....	29

## KISALTMALAR

ABY= Akut böbrek yetmezliği

ALL=Akut Lenfoblastik Lösemi

AML=Akut Myeloid Lösemi

Ara-C =Arabinofuranosyl Cytidine

BAL=Bronkoalveolar lavaj

BT= Bilgisayarlı Tomografi

CMV=Sitomegalovirüs

EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy

ESBL=Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

FEN= Febril nötropenik

HL=Hodgkin Lenfoma

HSCT =Kök hücre nakli alıcıları

HSV = Herpes simpleks virüs

İDSA = Infectious Diseases Society of America

KDKP=Karbapenemaz dirençli Klebsiella pneumoniae

KLL=Kronik lenfositler lösemi

KML=Kronik Myelositer Lösemi

KNS= Koagülaz negatif stafilokok

KOAH = Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KPC = Klebsiella pneumoniae karbapenemazi

KUF = Hematopoetik büyüme faktörleri

MASCC = The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index

MDR= Multiple Drug Resistance

MM= Multiple myelom

MM=Multiple Myelom

MNS = Mutlak nötrofil sayısı

MRSA= Metisilin dirençli Staphylococcus aureus

NHL=Non Hodgkin Lenfoma

OMÜTF =Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

OR =Odds ratio

RSV = Respiratuvar sinsityal virüs

SIRS= Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1. Febril nütropenik yetişkin hastalarda düşük riskli hastayı ayırt etmede kullanılan skorlama sistemi (MASCC kriterleri)
- Tablo 2. Pitt bakteriyemi skoru
- Tablo 3. Charlson komorbidite indeks (CCI) skorlaması
- Tablo 4. Nütropenik Hastalarda Yaygın Görülen Patojen Bakteriler
- Tablo 5. Febril nütropeni hastalarında ampirik antibiyotik seçiminde dikkat edilmesi gereken faktörler
- Tablo 6. Gram pozitif bakterilere yönelik antibiyotik ekleme endikasyonları
- Tablo 7. Dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde tedavi önerileri
- Tablo 8. Bayan ve erkek hasta dağılım oranları
- Tablo 9. Hastaların hematolojik tanıların dağılımı
- Tablo 10. Vaka grubu ve kontrol grublarına ait bazı parametrelerin karşılaştırılması 1
- Tablo 11. Vaka grubu ve kontrol grublarına ait bazı parametrelerin karşılaştırılması 2
- Tablo 12. Bakteriyemi için risk faktörleri (lojistik regresyon analizi)
- Tablo 13. Enfeksiyonların organ sistemlerine göre dağılımı
- Tablo 14. Etken bakterilerin dağılımı ve mortalite oranları
- Tablo 15. Vaka-kontrol hastalarının mortalite oranları
- Tablo 16. Gram negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık oranları (%)
- Tablo 17. 7-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler (lojistik regresyon analizi)
- Tablo 18. 30-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler (lojistik regresyon analizi)

## ÖZET

### HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE YATAN NÖTROPENİK ATEŞ HASTALARINDA BAKTERİYEMİ RİSK FAKTÖRLERİ

#### GİRİŞ

Nötropeni kanser tedavisinin en önemli ve en sık görülen yan etkilerinden biridir. Febril nötropeni, nötropenik hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık sebeplerindedir. Bakteriyemi gelişen febril nötropenik hastalarda mortalite ve morbidite artmaktadır. Erken tanı konulup tedaviye başlanan bakteriyemik hastalarda ise mortalite oranlarında azalma olmaktadır. Yıllar içinde bakterilerde antibiyotiklere direnç artmakta, epidemiyolojisi ve dağılımı değişmektedir. Çalışmanın amacı; nötropenik hasta grubunda bakteriyemi risk faktörlerinin belirlenmesidir. Ayrıca etken bakterilerin bu hastalarda görülme sıklıkları ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi ampirik tedavide klinisyene yol gösterici olacaktır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma 01.01.2011 ile 01.08.2012 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji servisinde yatmakta olan hastalarda yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üzeri, bakteriyemisi olan ve olmayan, febril nötropenik hastalar alındı. Kan kültüründe üremesi olan hastalar vaka grubu olarak, kan kültüründe üremesi olmayan hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Windows ortamında SPSS 15.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerde aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, kesikli değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. İkili grup karşılaştırmalarında, tek değişkenli düzenlerde ki kare testi ile analiz yapıldı. Değişken değerlerin karşılaştırmasında Student *t* testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Mortalite risk faktörleri multivarite lojistik regresyon analizi ile hesaplandı.

## BULGULAR

Çalışmaya 141 febril nötrojeni atağı dahil edildi. Bakteriyemisi olan 65 (%46) hasta vaka grubu olarak, bakteriyemisi olmayan 76 (%54) hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Vaka grubunda yaş ortalaması  $49,9 \pm 17,1$ , kontrol grubunda  $53,4 \pm 17,8$  idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p=0.24$ ). Vaka grubunda 34 (%52,3) erkek ve 31 (%47,7) bayan hasta mevcuttu. Kontrol grubunda 43 (%56,6) erkek, 33 (%43,4) bayan hasta mevcuttu.

Bakteriyemi için risk faktörü olarak; Pitt bakteriyemi skoru OR 1,7 (%95 CI = 1,006-2,941), enfeksiyon öncesi nötrojeni süresi  $>10$  gün OR 2,9 (%95 CI= 1,046-8,319), nötrofil sayısı  $<100 /\text{mm}^3$  OR 2,4 (%95 CI= 1,033-5,733), santral venöz kateter kullanımı OR 11,2 (%95 CI= 1,831-69,184), son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı OR 4,3 (%95CI= 1,777-10,640) anlamlı bulunmuştur.

Hastalarda en sık pnömoni (%28,4) ve ikinci sıklıkta bakteriyemi (%17) saptanmıştır.

Bakteriyemik hastaların kan kültürlerinde en sık Gram negatif bakteriler (%55,3) izole edilmiştir. Gram negatif bakteriler içinde ise en sık *E.coli* (%18,4) ve *Acinetobacter baumannii* (%13,8) saptanmıştır. Gram pozitif bakteriler içinde ise en sık *Staphylococcus aureus* (%10,7) tespit edilmiştir.

Bakteriyemik hastalarda 7-gün, 30-gün ve 90-günlük mortalite oranları kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,001$   $p=0,004$   $p=0,037$  ).

Febril nötrojenik hastaların kan kültürlerinde izole edilen bakteriler arasında en yüksek 7-ve 30-günlük mortalite oranları Gram negatif bakteriyel etkenlerle ilişkili idi (sırasıyla %38,8-%41,6). *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu hastalarda mortalite oranları diğer bakteriyel etkenlere göre daha yüksekti (%77,7).

Yedi-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler; enfeksiyon öncesi nötrojeni süresinin 10 günden uzun olması (OR 12,3) (%95CI= 1,072-142,208), akut böbrek yetmezliği gelişmesi (OR 33,809) (%95CI= 1,426-801,804), *Acinetobacter baumannii* bakteriyemisi (OR 16,6) (%95CI= 1,149-242,199) idi. 30-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler ise ileri yaş (OR 1,073) (%95CI= 1,013-1,136) ve Pitt skoru (OR 2,04) (%95CI= 1,069-3,925) olarak saptandı.

## SONUÇ

Çalışmamızda hastalarda bakteriyemi için önlenebilir risk faktörleri olarak santral kateter kullanımı ve son 3 ay içinde antibiyotik alım öyküsü bulunmuştur. Bu yüzden hastalara zorunlu olmadıkça invaziv girişimlerden ve antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Antibiyotik başlanan hastalarda kullanım sürelerine uyulmalıdır. Pitt bakteriyemi skoru ilk değerlendirmede ve prognoz tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Gram negatif bakteriyel etkenler içerisinde *Acinetobacter baumannii*'nin kan kültürlerinden izole edilen en sık ikinci ajan olması ve bu hastalarda mortalite oranlarının yüksekliği kaygı vericidir. Enfeksiyon kontrol komitesinin önerilerine uyulmasına özen gösterilmelidir.

**Anahtar Kelimeler** = Febril nötropeni, nötropenik ateş, bakteriyemi, risk faktörleri

# **ABSTRACT**

## **RISK FACTORS FOR BACTEREMIA IN NEUTROPENIC FEVER PATIENTS WHO ARE HOSPITALIZED IN THE HEMATOLOGY UNIT**

### **INTRODUCTION**

Neutropenia is one of the most significant and common side effect for cancer treatment. Febrile neutropenia is one of the most common causes of morbidity and mortality in neutropenic patients. Morbidity and mortality increase in febrile neutropenic patients who developed bacteremia. Mortality rate decreases in bacteremic patients who had early diagnosis and initiation of treatment. Over the years, resistance to antibiotics increase in bacterias and its epidemiology and distribution vary. The goal of this study is to identify risk factors for bacteremia in neutropenic patients. Also, incidence of agent bacterias in these patients and knowledge of antibiotic susceptibility can be guide to the clinician on empirical treatment.

### **MATERIALS AND METHODS**

Study was conducted in patients who had been hospitalized in Ondokuz Mayıs University School of Medicine Hematology Unit between 01.01.2011 and 01.08.2012. Febrile neutropenic patients who are over the age of 18 and who have or not bacteremia were enrolled in the study. Patients with positive blood cultures as study group, while patients with negative blood cultures as a control group were included in the work.

SPSS 15.0 statistical package program on Windows environment was used in the statistical evaluation of the data. Descriptive statistics were expressed as mean  $\pm$  standard deviation for continuous variables while as percentage (%) for discrete variables. In binary group comparisons, univariate analysis was performed with chi-square test. Student *t* test or Mann-Whitney U test was used in the comparison of the values of variables.  $P < 0.05$  was considered as significant values. Risk factors for mortality were calculated by multivariate logistic regression analysis.

## RESULTS

141 febrile neutropenia episodes were included in the study. 65 bacteremia patients (46%) as study group, 76 non bacteremia patients (54%) as a control group were enrolled.

Mean age was  $49.9 \pm 17.1$  in the study group and  $53.4 \pm 17.8$  in the control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age ( $p = 0.24$ ). There were 34 males (52.3%) and 31 female (47.7%) patients in the case group. In the control group, there were 43 males (56.6%) and 33 female (43.4%) patients.

Pitt bacteremia score (OR 1.7; 95% CI = 1.006 to 2.941), duration of neutropenia > 10 days prior to infection (OR 2.9; 95% CI = 1.046 to 8.319), neutrophil count  $<100 / \text{mm}^3$  (OR 2.4; 95% CI = 1.033 to 5.733), use of central venous catheter (OR 11.2; 95% CI = 1.831 to 69.184), the use of antibiotics in the last 3 months (OR 4.3; 95% CI = 1.777 to 10.640%) were statistically significant as a risk factor for bacteremia.

Pneumonia (28.4%) was identified as the most frequently and the second most frequent was bacteremia (17%) in patients.

Most common isolated bacteria were Gram negative bacterias (55.3%) in blood cultures of patients. *E. coli* (18.4%) and *Acinetobacter baumannii* (13.8%) were determined as the most common gram-negative bacterias while *Staphylococcus aureus* (10.7%) were determined as the most common gram-positive bacteria.

7-day, 30-day and 90-day mortality rates were about 2-fold higher than the control group in bacteremic patients and it was statistically significant ( $p = 0.001$   $p = 0.004$   $p = 0.037$ ).

7- and 30-day mortality rates were most associated gram-negative bacterial pathogens among bacterias which isolated in blood cultures of febrile neutropenia patients (respectively, 38.8% - 41.6%). Mortality rates were higher in patients that *Acinetobacter baumannii* was the pathogen compared to other bacterial pathogens (77.7%).

Factors which affect 7-day mortality were determined as neutropenia period >10 days prior to infection, (OR 12.3) (% 95 CI = 1.072 to 142.208), acute renal failure (OR 33.809) (% 95 CI = 1.426 to 801.804), *Acinetobacter baumannii* bacteremia (OR 16.6) (%95 CI = 1.149 to 242.199%). Factors which affect 30-day mortality were determined as the old age (OR 1.073) (% 95 CI = 1.013 to 1.136) and Pitt score (OR 2.04) (% 95 CI = 1.069 to 3.925).

## CONCLUSION

In our study, central venous catheter usage and history of antibiotics in the last 3 month have been found as preventable risk factors for bacteremia in patients. Therefore, invasive procedures and the use of antibiotics to patients should be avoided unless these are required. Patients who use antibiotics should follow the treatment period. Pitt bacteremia score may help in the initial assessment and in the prediction of prognosis. Being *Acinetobacter baumannii* is the second common agent which is isolated from blood cultures in Gram-negative pathogens and the high rate of mortality in these patients were a concern. It must be taken to comply with the recommendations of the infection control committee.

**Keywords** = Febrile neutropenia, neutropenic fever, bacteremia, risk factors

## 1. GİRİŞ

Konak savunma mekanizmalarının en önemli parçalarından biri olan nötrofillerin azalması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Ayrıca nötropeninin derinliği ve süresi de enfeksiyon riskini etkilemektedir. Nötropenik hastalarda inflamasyona verilen yanıt azaldığından çoğu kez enfeksiyonun tek belirtisi olarak ateş karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlar son derece hızlı ve mortal seyredebileceğinden “febril nötropeni” enfeksiyon hastalıklarının acillerinden sayılmaktadır. Nötropeni varlığında enfeksiyon riskinin arttığı ilk olarak Bodey ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Bodey ve ark, 1966).

Nötropenik ateşli hastalarda enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların spektrumu son 20-30 yılda değişkenlik göstermiş ve 1970’li yıllarda Gram negatif mikroorganizmalar enfeksiyondan daha sıklıkla sorumlu iken, Gram pozitif kok enfeksiyonlarında 1980’li yılların ortalarına doğru bir artış saptanmıştır. Ancak günümüzde yapılan çalışmalar Gram negatif enfeksiyon oranında tekrar artan bir eğilimi göstermektedir (Koll ve Brown , 1993; Akova, 2002; Güven ve ark, 2004; Karanwal ve ark, 2013)

Dünyada ve Türkiye’ de Gram negatif hastane enfeksiyonu etkenleri benzer olmakla birlikte, bunların antibiyotik duyarlılıkları değişiklik göstermektedir. Her merkezin hastane kökenli enfeksiyon etkenlerine yönelik surveyans çalışmalarını sürdürerek, ESBL ve değişen antibiyotik direnç oranlarını tespit edip ampirik antibiyoterapinin bu bulgular ışığında planlanması gerekmektedir. Özellikle *E.coli* ve *K.pneumoniae*’da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sentezi bazı penisilin ve sefalosporin türevlerine karşı direnç geliştirmesi nedeniyle bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Karbapenemaz üreten *Klebsiella* türleri ve *P.aeruginosa* izolatları karbapenemlere dirençli enfeksiyonlara neden olmaktadır (Aubron ve ark, 2005).

Nötrofil sayısı 500-1000 /mm<sup>3</sup> olan hastalarda enfeksiyon riski %14 iken , nötrofil sayısı <100 h/mm<sup>3</sup> olan hastalarda %24-60’dır. Nötropeninin uzaması veya sayıca hızlı düşüş enfeksiyon riskini daha da artırır. Beş haftalık uzamış nötropenide enfeksiyon riski %100’dür. Nötrofillerin fagositik disfonksiyonları ve diğer immünite defektleri de riski artırmaktadır. Kemoterapide sıkça kullanılan daunorubisin, metotreksat ve vinkristin fagositozu ve granülositlerin bakterisidal aktivitesini inhibe ederek enfeksiyon riskini artırmaktadır. Diğer bir sorun ise iatrojenik manipülasyonlar veya kemoterapi tedavisi nedeniyle mukozal bariyerlerin hasarlanmasıdır. Bu tür hastalarda enfeksiyonun vücuda giriş bölgesi genellikle gastrointestinal sistemdir. Özellikle sitozin arabinosid tedavide kullanılan bazı

kemoterapotikler mukozal bütünlüğü bozmakta, yaygın mukozit oluşturarak fırsatçı patojenlerin vücuda girişini kolaylaştırmaktadır (Akova, 2010; Lynn ve ark, 2013;).

Febril nötropenik (FEN) hastaların %20-25'inde bakteriyemi, %25'inde bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, %25'inde klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ateşin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (Celkan ve ark,2006) FEN'li hastalarda %30-60 oranında enfeksiyöz ajan tespit edilmiştir (Jansen ve ark, 2013).

Bakteriyemi febril nötropenik hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Bakteriyemik hastalarda erken tanı konulup, erken tedavi edildiklerinde mortalite oranları düşmektedir (Weinstein, 1996; Dulisse ve ark, 2013). Mortalite oranının, European Organisation for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy (EORTC)'nin terapötik çalışmalarında %7 gibi oldukça düşük bir orana indiği rapor edilmiştir (Viscoli, 2002).

Bu hastalarda başlangıç antimikrobiyal tedavinin uygunluğu ile gelişen enfeksiyonun mortalitesi arasında ilişki vardır. Yıllar içinde bakterilerde antibiyotiklere direnç artmakta ve epidemiyolojisi değişmektedir. Yine bakteriyemiye yol açan etkenlerin dağılımı yıllar içinde değişmektedir. Bu nedenle bakteriyemi risk faktörlerinin bilinmesi, bakterilerin görülme sıklıklarının ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi ampirik tedavide yol gösterici olacaktır.

Çalışma; hematolojik maligniteli ve febril nötropenik hastalarda bakteriyemi risk faktörlerinin saptanması ve etkin ampirik tedavi yönetimine katkı sağlanması amacıyla yapılmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 ATEŞ**

Ateş vücut ısısının normal düzeyinin üzerine çıkmasıdır. Normal oral ısı aralığı 36-37.7°C arasındadır. Rektal ısı yaklaşık olarak oral ısıdan 0.6°C daha fazladır. Timpanik membran ateşi oral ateş değerine yakındır. Koltuk altından ölçülen ateşin üst sınırı ise 37.3°C dir (Topçu, 2008; Betts, 2008; Freifeld ve ark, 2011; Kurt, 2013, Takagi ve ark, 2013; Walker ve ark, 2013).

Koltuk altından vücut sıcaklığı ölçümleri önerilmemektedir, çünkü bu ölçümler vücut sıcaklığını ideal yansıtmayabilir (Freifeld ve ark ,2011; Walker ve ark, 2013).

### **2.2 NÖTROPENİ**

Nötropeni; “mutlak nötrofil sayısı” (MNS)’nin 500 hücre/mm<sup>3</sup> ün altında olması veya nötrofil düzeyi 500-1000 hücre/mm<sup>3</sup> arasında olup 48 saat içinde 500 hücre/mm<sup>3</sup>’ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmaktadır (Akova, 2010; Freifeld ve ark, 2011; De Rosa ve ark, 2013; Pfeil ve ark, 2013).

“Derin nötropeni” terimi MNS’nin <100 hücre/mm<sup>3</sup> olduğu nötropeniye tarif etmek için kullanılmaktadır. “Fonksiyonel nötropeni” terimi ise hematolojik malignite nedeniyle dolaşımdaki nötrofil sayısının normal olmasına rağmen nötrofillerde fonksiyonel defekt bulunması olarak tanımlanmaktadır (Febril nötropeni çalışma grubu, 2004; Freifeld ve ark, 2011; Pfeil ve ark, 2013 ).

### **2.3 NÖTROPENİK ATEŞ**

Nötropenik bir hastada oral tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün çevresel bir faktör olmaksızın  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  (101°F) olması veya 1 saatlik bir dönem boyunca sürekli şekilde 38.0-38.2°C (100.4°F) düzeyinde seyretmesi “nötropenik ateş” olarak tanımlanmaktadır (Akova, 2010; Freifeld ve ark, 2011; Bolaman, 2011; Chow ve ark, 2013).

### **2.4 RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nötropenik hastada ateş varlığında prognoz ve tedavi şeklinin belirlenmesi açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme, ampirik antibiyotik tedavisinin hangi yolla verileceğini, tedavinin uygulanma şeklini (ayaktan ya da yatan hasta) ve antibiyotik tedavi süresini belirleyecektir. Yüksek riskli hastalar; uzun (>7 gün süren) ve derin nötropenisi olan ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişimler gibi anlamlı tıbbi komorbid sorunları olan hastalar olarak tanımlanmaktadır. 7 gün veya daha kısa nötropeni süresi beklenen ya da komorbidit hastalığı olmayan veya az sayıda

komorbidite hastalığı olanlar düşük riskli hastalar olarak tanımlanmaktadır (Freifeld ve ark, 2011).

Risk sınıflaması The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skorlama sistemi kullanılarak da yapılabilir (Tablo 1) (Freifeld ve ark, 2011).

Tablo 1. Febril nötropenik yetişkin hastalarda düşük riskli hastayı ayırt etmede kullanılan skorlama sistemi (MASCC kriterleri) (Freifeld ve ark, 2011; Flowers, 2012).

Özellikler	Puan
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
Asemptomatik veya hafif semptomlar	5
Orta derece semptomlar	3
Ağır derece semptomlar	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü veya hematolojik kanseri olup ,önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş <60**	2

Maksimum puan 26 dir,  $\geq 21$  puan komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler

\*Sadece birini seçiniz

\*\*16 yaş ve altı için geçerli değildir

Yüksek riskli hastalarda MASCC skoru 21'in altındadır. MASCC'ye veya klinik kriterlere göre yüksek riskli olan hastalar, IV ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdırlar. Düşük riskli hastalarda MASCC skoru  $\geq 21$ 'dir. Bu hastalar oral antibiyotik tedavisi verilerek ayaktan takip edilebilirler (Febril nötropeni çalışma grubu, 2004; Freifeld ve ark, 2011 ; Akova, 2010; Kern ve ark, 2013)

Pitt bakteriyemi skoru enfeksiyon yaygınlığının anlaşılmasında kullanılan bir testtir (Tablo 2). Bu testte bilinç durumu, ateş, kan basıncı, mekanik ventilatör kullanılması ve kardiyak durum değerlendirilmektedir(Hill ve ark, 2001).

Tablo 2. Pitt bakteriyemi skoru (Paterson, 2004)

<b>Kriter</b>		<b>Puan</b>
Ateş (oral ateş)		
	<35 C veya >40 C	2
	35.1-36.0C veya 39.0-39.9 C	1
	36.1-38.9 C	0
Hipotansiyon		2
	Sistolik kan basıncında >30 mm Hg ve diastolik kan basıncında >20 mm Hg akut düşme	
	Intravenöz vazopressör gereksinimi	
	Sistolik kan basıncı <90 mm Hg	
Mekanik ventilasyon		2
Kardiak arrest		4
Mental durum		
	Alert	0
	Disoryante	1
	Stupor	2
	Koma	4

Pitt bakteriyemi skorunda laboratuvar değerlerine ihtiyaç duyulmadığından diğer skorlama sistemlerine göre uygulaması daha kolaydır (Hill ve ark, 2001).

Charlson indeksi kalp hastalığı, AIDS ve kanser gibi komorbiditeleri olan hastaların 10 yıllık mortalite tahminini sağlar (Tablo 3). Her bir hastalık için 1, 2, 3 ve 6 puan verilir. Mortaliteyi tahmin etmek için puanlar toplanır. 0 puan düşük riskli, 1-2 orta riskli, 3 ve üzeri yüksek riskli hastalar olarak sınıflandırılmıştır. Charlson/Deyo, Charlson/Romano, Charlson/Manitoba ve Charlson/ D'Hoores gibi varvasyonları mevcuttur (Charlson ve ark, 1987; Norgaard ve ark, 2006).

Tablo 3.Charlson komorbidite indeks (CCI) skorlaması (Murray, 2006)

Puan	Durum
1	Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ülser hastalığı Periferik damar hastalığı Serebrovasküler hastalık Diabetes mellitus Karaciğer hastalığı (hafif derecede) Konnektif doku hastalığı Demans
2	Diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği) Renal hastalık (orta veya ağır derecede) Hemipleji Nonmetastaik solid tümör Lösemi Lenfoma Multipl myeloma
3	Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)
6	Metastatik solid tümör AIDS

## 2.5 ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Nötropenik ateş epizotlarının çoğunluğunun enfeksiyöz orjinli olduğu düşünülmektedir. Ancak enfeksiyon, olguların sadece küçük bir kısmında belgelenmiştir. Yüzdeler şu şekildedir: nedeni bilinmeyen ateş %50-60; mikrobiyolojik olarak varlığı gösterilmiş enfeksiyon %10-20 ; klinik olarak varlığı gösterilmiş enfeksiyon (izole edilmiş herhangi bir patojenin olmadığı tiflitis veya sellülit gibi) ise %20-30 olarak tespit edilmiştir (Freifeld ve ark, 2011). Bakteriyemi, genellikle ampirik antibiyoterapi öncesi kan kültürü alınan hastalarda tespit edilmiştir. (Paul ve ark, 2003)

Febril nötropenik hastalardaki bakteriyemi etkenlerinin epidemiyolojik spektrumunda son 40 yılda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. 1960'larda ve 1970'lerde, Gram negatif patojenler baskın olarak gözlemlenmekteydi. 1980'ler ve 1990'larda ise kalıcı venöz kateterlerin kullanımının artması nedeniyle, Gram pozitif mikroorganizmalar daha yaygın hale gelmiştir (Zinner SH,1999; Wisplinghoff ve Seifer, 2009; Karanwal ve ark, 2013).

Febril nötropenik hastalarda ilaca dirençli Gram negatif bakteriler ile ilişkili enfeksiyonlarda artış gözlemlenmektedir (Cattaneo ve ark, 2008).

Febril nötropenik hastalarda en sık saptanan patojen bakteriler Tablo 4'te verilmiştir (Freifeld ve ark, 2011).

Tablo 4. Nötropenik Hastalarda Sık Saptanan Patojen Bakteriler (Freifeld ve ark, 2011).

<p>Sık saptanan Gram-pozitif patojenler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Koagülaz-negatif stafilokoklar</i></li><li>• <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere)</li><li>• <i>Enterococcus türleri</i> (Vankomisine dirençli suşlar da dahil olmak üzere)</li><li>• <i>Viridans grubu streptokoklar</i></li><li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li><li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li></ul> <p>Sık saptanan Gram-negatif patojenler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Escherichia coli</i></li><li>• <i>Klebsiella türleri</i></li><li>• <i>Enterobacter türleri</i></li><li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li><li>• <i>Citrobacter türleri</i></li><li>• <i>Acinetobacter türleri</i></li><li>• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li></ul>
---

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten çoklu ilaca dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarına bağlı enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler sık olarak kullanılmaktadır (Mody ve ark, 2007). Enterobacteriaceae ailesi içinde, özellikle karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşları son yıllarda dünyanın birçok bölgesinde sıklıkla izole edilmektedir. Bu izolatların neredeyse tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli olup, hastanelerde epidemilere yol açtıkları bildirilmektedir (Patel ve ark, 2009). *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları (KPC) dünyanın birçok yerinde çoğul dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonu salgınlarıyla dikkati çekmektedir (Bush ve ark, 2010)

Ayrıca son yıllarda Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve Vankomisin dirençli enterokok (VRE) un etken olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada artmaktadır (Paul ve ark, 2014).

## 2.6 TEDAVİ

İmmünkomprimize hastalarda (malignensi veya nötropeni gibi) bakteriyemi riski yüksektir. Bu hastalarda *P. Aeruginosa* genellikle bakteriyemi ile ilişkili izole edilen patojenlerden biridir (Papagheorghe, 2012; Samonis ve ark, 2013). Antimikrobiyal tedavi alanındaki gelişmelere rağmen, *P. aeruginosa* enfeksiyonu yüksek mortalite oranları (%18-61) ile ilişkilidir (Bassetti ve ark, 2008)

Birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisinin amacı, kan kültürü sonuçları elde edilene kadar, olası patojen bakterilere bağlı ciddi morbiditenin ve mortalitenin önlenmesidir. Yüksek riskli hastalar için tüm kılavuzlar; *Pseudomonas aeruginosa*'ya (piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, sefepim, seftazidim) karşı etkinliği olan bir beta-laktam ile monoterapiye başlamayı ve dirençli Gram negatif (ikinci bir gram-negatif madde eklenmelidir) veya Gram pozitif bakterilerin (vankomisin veya linezolid ilave edilmelidir) neden olduğu enfeksiyon şüphesi (ya da yüksek risk) olan ve klinik olarak stabil olmayan hastalarda, kombinasyon tedavilerini önermektedir. Bütün kılavuzlar, başlangıç rejiminde rutin olarak ve persistan ateş için ampirik olarak vankomisin kullanılmasını önermektedir. IDSA klavuzunda; hemodinamik instabilite, pnömoni, klinik olarak belirgin kateter ilişkili enfeksiyon, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, florokinolon profilaksisi kullanıldığında ve seftazidim ampirik olarak kullanıldığında oluşan ağır mukozit ve bilinen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu durumlarında vankomisin eklenmesini güçlü şekilde tavsiye etmektedir (Pizzo ve ark,1982; Febril Nötropeni Çalışma Grubu, 2004; Topçu, 2008; Freifeld ve ark, 2011; Bolaman, 2011; Gea-Banaloche 2013; Kim ve ark, 2013).

Başlangıçta Gram pozitif organizmalar için vankomisin veya bir başka ilaca başlanmışsa, Gram pozitif enfeksiyona dair bulgu olmaması halinde 2 gün sonra kesilmelidir (Febril Nötropeni Çalışma Grubu, 2004; Topçu, 2008; Freifeld ve ark, 2011; Bolaman, 2011; Gea-Benaloche, 2013).

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE), genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) üreten Gram negatif bakteriler ve karbapenemazlara dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) gibi karbapenemaz üreten mikroorganizmaların kan kültüründe üremesi, tedavinin ilk 48-72 saatinin sonunda hastanın klinik durumunun stabil olmaması halinde başlangıç tedavisinin modifikasyonu düşünülmelidir (Tablo5) (Topçu, 2008; Freifeld ve ark, 2011; Bolaman, 2011; Averbuch ve ark, 2013; Bassetti ve Righi, 2013). Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 5'de verilmiştir (Averbuch, 2013).

Tablo 5. Febril nötropeni hastalarında ampirik antibiyotik seçimi (Averbuch, 2013)

Dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon risk faktörleri	Hastanın klinik durumunun ağırlığı
<p>1. Hastanın öncesinde dirençli mikroorganizma ile kolonize olması veya geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olması</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESBL yada karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae</li> <li>• Dirençli non-fermantatifler= <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> <li>• MRSA</li> <li>• VRE</li> </ul> <p>2. Son bir ay içinde geniş spektrumlu antibiyotik (özellikle 3. kuşak sefalosporin) kullanmış olması</p> <p>3. Ağır hastalığının olması (örn= son dönem kanser, sepsis, pnömoni)</p> <p>4. Hastane kökenli enfeksiyon</p> <p>5. Uzun süre hastanede yatış ve/veya sık hastaneye yatış</p> <p>6. Üriner kateterinin olması</p> <p>7. İleri yaş</p> <p>8. Yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olmak</p>	<p>Şok, hemodinamik bozukluk, hipotansiyon, bilinç kaybı</p> <p>Lokalize enfeksiyon (pnömoni, enterit, kateter enfeksiyonu)</p> <p>Hastanede yatıyor olmak</p> <p>Uzun süreli ve ağır kemik iliği yetmezliği (dirençli hastalık)</p> <p>Ek hastalıklar/durumlar (kanama, dehidratasyon, organ yetmezliği)</p> <p>İleri yaş (&gt;60y)</p>

Antibiyoterapi seçimi yapılırken öncelikle lokal epidemiyolojik verilere ve direnç paternlerine ve hastanın risk durumuna (pulmoner infiltrat veya selülit gibi lokalize olmuş enfeksiyon belirtilerine veya semptomlarına ve hastalardaki bakteri kolonizasyonu ve direnç paternlerine) dikkat edilerek planlanmalıdır. Tüm etkili ampirik antibiyotik rejimleri (kombinasyon veya monoterapi) bakterisidal aktivite, anti-psödomonal aktivite ve minimal toksisite gibi benzer özelliklere sahiptir. Yüksek riskli hastaların da katıldığı çalışmalarda, tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Hastanın kan kültüründe üreme olduğunda ve organizma duyarlılıkları saptandığında birkaç gün içinde, daha özgün antibiyotiklerin seçilmesini sağlanabilir (Febril Nötropeni Çalışma Grubu, 2004; Topçu, 2008; Gudío, 2010; Freifeld ve ark,2011; Averbuch, 2013; Flowers ve ark, 2013)

### 2.6.1 Tedavi Modifikasyonu

Antibiyotik rejiminde yapılacak değişimler hastanın kliniğine ve mikrobiyolojik verilere uygun olarak yönlendirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda açıklanamayan inatçı ateş olsa dahi antibiyotik değişimi nadiren gerekmektedir. Ancak ilk 72 saat sonunda ateşi devam eden hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda antibakteriyel tedavinin değiştirilmesi gerekmektedir. Bu değişim yapılırken hastanın kliniği ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon odağına ve izole edilmiş mikroorganizmanın duyarlılık sonuçlarına göre uygun antibiyotikler ile tedavi modifiye edilmelidir (Freifeld ve ark, 2011; Averbuch ve ark, 2013; Bolaman, 2011).

Başlangıç tedavisinde ampirik glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde Gram pozitif bakteri üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir (Febril Nötropeni Çalışma Grubu, 2004; Topçu, 2008; Freifeld ve ark, 2011; Bolaman, 2011).

Başlangıçtaki ampirik tedavi ilk 72 saatin sonunda değerlendirildiğinde, infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipsodomonal tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Bunun gerekcesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteriyemi gelişme olasılığının var olmasıdır (Febril nötropeni çalışma grubu, 2004; Bassetti ve Righi, 2013).

Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte 4-7 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan yüksek riskli febril notropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır (Febril nötropeni çalışma grubu, 2004; Freifeld ve ark, 2011; Gea-Banaloche 2013).

Gram pozitif etkenlere yönelik antibiyotik ekleme endikasyonları Tablo 6'da görülmektedir (Freifeld ve ark, 2011; Averbuch ve ark, 2013).

Tablo 6. Gram pozitif bakterilere yönelik antibiyotik ekleme endikasyonları (Freifeld ve ark, 2011).

<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemodinamik istikrarsızlık veya diğer ağır sepsis kanıtları</li><li>• Radyografik olarak belgelenmiş pnömoni</li><li>• Kan kültüründe henüz tanımlanmamış Gram pozitif bakteri üremesi saptanması</li><li>• Klinik açıdan şüpheli ciddi kateter ile ilgili enfeksiyon (örn., kateter giriş/çıkış bölgesi çevresinde selülit ve kateter ile yapılan infüzyonla gözlenen üşüme veya rigorlar)</li><li>• Herhangi bir bölgede deri veya yumuşak doku enfeksiyonu</li><li>• Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>, vankomisine dirençli enterokoklar veya penisiline dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i> ile kolonizasyon</li><li>• Eğer fluorokinolon profilaksisi verilmişse ve seftazidim ampirik tedavi olarak kullanılıyorsa, ağır mukozit varlığı</li></ul>
---

### 2.6.2 Klinik veya Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyonlar

Radyolojik ve/veya klinik olarak pnömoni tanısı alan hastalarda atipik mikroorganizmaları (Lejyonella ve Mikoplazma gibi) kapsayacak şekilde B-laktam ve makrolid grubu antibiyotik kombinasyonu önerilmektedir. Purin analogları ile tedavi, organ nakli sonrası immun supresyon tedavisi kullanılması veya nötropeni öncesinde kortikosteroid kullanan hastalarda hipoksi veya saturasyon düşüklüğü olması durumunda *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi düşünülmelidir. Bu hastalarda yüksek doz Ko-trimaksazol tedavisi kullanılmalıdır. Hipoksi veya yoğun infiltratlarla belgelenen ağır pnömoni olgularında veya MRSA şüphesinin olduğu durumlarda, tedavi rejimine vankomisin veya linezolid eklenmesi uygundur. Mümkünse pnömoni bronkoalveolar lavaj (BAL) ve biyopsi ile değerlendirilmelidir (Freifeld ve ark, 2011; Naurois ve ark, 2010).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olan hastalarda gram pozitif bakteri enfeksiyonları ön planda olduğundan tedavi rejimine vankomisin (veya linezolid, daptomisin) eklenmesi önerilmektedir. Linezolid tedavisi sırasında kemik iliği süpresyonu, daptomisin tedavisi sırasında ise kreatin kinaz düzeyinde yükselme olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Jaksic, 2006; Naurois, 2010; www.uptodate.com).

Özofajit semptomları olan yüksek riskli hastalarda en sık etken *Candida albicans* 'tır. Kandida dışında özofajit etkeni olabilecek diğer patojenler Herpes virüsler, Sitomegalovirüs (CMV) ve Mikobakteriyum türleridir. Bu nedenle ampirik olarak asiklovir ve/veya flukonazol eklenmesi uygundur. Özofajitli hastalarda tanı için endoskopik biyopsi ve kültür gereklidir. Ancak kanama ve perforasyon riski nedeniyle nötropenik trombositopenik hastalarda genel olarak bundan kaçınılmalıdır (Levy ve ark, 2007; Akova, 2010).

Sağ alt kadranda şiddetli ağrı, ateş ve diyare semptomlarının ortaya çıkması nütropenik enterokoliti (tiflit) düşündürmektedir. Tiflit sıklıkla bakteriyel veya fungal invazyonu takiben barsak florasının bozulması ve mukoza tabakasının hasarlanması ile oluşur. Tanı için Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilebilir. Medikal tedavide barsak istirahati, sistemik antibiyotik ve antifungallerin uygun bir şekilde kullanılması esastır. Ampirik tedavide gram negatif ve anaerobik etkinliği olan antibiyotikler seçilmelidir. Profilaktik amaçlı kinolon kullanım öyküsü olan ağır mukozitli hastalarda ise Gram pozitif etkili ajanlar tercih edilmelidir. Metisilin direnci söz konusu olabileceği durumlarda ise tedaviye glikopeptid eklenmelidir. Antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan hastalarda antifungal ajanlar tedaviye eklenebilir (Cronin, 2009; Akova, 2010; Dilek, 2010; Gorschluter, 2009; <http://www.klimikdergisi.org/sayilar/9/buyuk/75-78.pdf>, 2014). Dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde tedavi önerileri Tablo 7 'da belirtilmiştir(Averbuch, 2013).

Tablo 7. Dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde tedavi önerileri (Averbuch, 2013)

Dirençli Bakteri	Tedavi Seçeneği
Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolistin/polimiksin B *</li> <li>• Tigesiklin *</li> <li>• Aminoglikozid*</li> <li>• Fosfomisin*</li> </ul>
Beta-laktam dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolistin/polimiksin B *</li> <li>• Fosfomisin*</li> </ul>
Beta-laktam dirençli <i>Acinetobacter spp</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolistin/polimiksin*</li> <li>• Tigesiklin *</li> </ul>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trimethoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX)</li> <li>• Florokinolonlar (siprofloksasin veya moksifloksasin)</li> <li>• Tikarsilin-klavulonat</li> <li>• Kombinasyon tedavisi <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TMP-SMX+ seftazidim</li> <li>○ TMP-SMX + Tikarsilin-klavulonat</li> </ul> </li> </ul>
Vankomisin dirençli <i>Enterococcus faecalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linezolid</li> <li>• Daptomisin</li> <li>• Tigesiklin</li> </ul>
Vankomisin dirençli <i>Enterococcus faecium</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linezolid</li> <li>• Tigesiklin</li> <li>• Kinupristin/dalfopristin</li> </ul>
Vankomisin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linezolid</li> <li>• Daptomisin</li> <li>• Tigesiklin</li> <li>• Kinupristin/dalfopristin</li> </ul>

\* *Tercihen kombinasyonla kullanılmalı*

Mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, (nötropenik enterokolit (typhlitis) dahil) karın içi enfeksiyon, pelvik enfeksiyon, anaerobik bakteriyemi veya anaerobik nekrotizan kanıt varsa anaerobik antibiyoterapinin başlanması önerilmektedir (www.uptodate.com).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.01.2011-01.08.2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜTF) Hematoloji servisinde yatmakta olan hastalarda yapılmıştır. 18 yaşından büyük 141 yüksek riskli febril nütropenik hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Kan kültüründe üremesi olan 65 hasta vaka grubu olarak, kan kültüründe üremesi olmayan 76 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

OMÜTF Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalardan Febril Nütropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Febril Nütropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndaki tanıma uygun olarak MNS 500 /mm<sup>3</sup>'ün altında olan veya MNS 500-1000 /mm<sup>3</sup> arasında olup, 48 saat içinde 500 /mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi beklenen hastalar ile aksiller tek ölçüm 38.3 °C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2 °C arası ateş ölçümü olanlar febril nütropenik hasta olarak kabul edildi. Bu iki kriteri karşılayan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma dosya ve arşiv taraması yapılarak retrospektif olarak yapıldı. Hastaların enfeksiyon takip formları incelendi. Hasta verileri için form oluşturuldu. Bu formlara hastaların isim, yaş, cinsiyet, meslek gibi demografik bilgileri, primer tanıları ve evresi, eşlik eden hastalıkları ve diğer risk faktörleri, kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları, verilen kemoterapi protokolü, nötrofil sayısı, nütropeni süresi, yatış süresi, steroid alıp almadığı, Pitt skoru, Charlson indeksi, invaziv girişimler (idrar sondası, santral kateter ve entübasyon), izole edilen mikroorganizmalar ve bunların duyarlılık profilleri, gelişen enfeksiyon türleri, daha önce antibiyotik kullanım öyküleri, uygulanan tedaviler ile birlikte semptom ve bulguları, biyokimyasal, serolojik ve mikrobiyolojik laboratuvar değerleri, radyolojik sonuçları ve 7-30-90 günlük mortalite bilgileri kaydedildi.

Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Üreyen mikroorganizma cilt flora elemanı ise (Koagülaz negatif stafilokok(KNS), Bacillus ya da Difteroidler gibi) hipotermi durumunda, intravenöz kateter varlığında, titreme veya hipotansiyon varlığında ya da en az iki set kan kültüründe üreme saptanması halinde anlamlı kabul edildi.

Kan kültüründe üreyen bakteri ampirik başlanan tedaviye dirençli ise veya verilen ilaç dozu yetersiz ise başlangıçtaki ampirik antibiyotik tedavisi uygunsuz ampirik tedavi olarak tanımlandı.

Febril nötropenik atağın ilk 48 saatinde alınan kan kültürlerinde, 2 veya daha fazla farklı mikroorganizma üremesi mevcutsa, aynı veya farklı kan kültüründen üreme olup olmamasına bakılmaksızın polimikrobiyal olarak kabul edildi.

Eğer bakteriyemi, hastaneye yattıktan 48 saat sonra gelişmişse, nozokomial olarak sınıflandırıldı.

### **Mikrobiyolojik İşlemler**

#### **Kan kültürü**

Örnekler laboratuara aerop kan kültür şişelerinde gönderildi ve kan kültür şişeleri BacT/Alert (Biomeriux, France veya veya Bactec Becton Dickinson) cihazında 7 gün inkübe edildi.

#### **Mikrobiyolojik identifikasyon ve duyarlılık**

Üreme sinyali alındığında kan kültür şişesi cihazdan çıkarılarak; Gram boyama yapıldı, % 5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekilerek, 37°C de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Üreme sinyali vermesine rağmen aerob koşullarda üreme olmayan şişelerden anaerob ekimler yapılarak uygun koşullarda inkübe edildi. İnkübasyon sonucunda üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle ve Vitek2 Compact (Biomeriux, France) veya Phoenix (BD, USA) otomatize sistemleriyle tanımlandı.

### **Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Windows ortamında SPSS 15.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerde aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, kesikli değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında, tek değişkenli düzenlerde, ki kare testi ile analiz edilmiştir. P değeri 0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bakteriyemi ve mortalite için tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametreler multivarite lojistik regresyon testi ile hesaplanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 141 febril nötropeni atağı dahil edildi. 65 (%46) hastada bakteriyemi mevcuttu,76 (%54) hasta kontrol hastasıydı.

Vaka hastalarında ortalama yaş  $49,98 \pm 17,11$ , kontrol hastalarında  $53,46 \pm 17,83$  idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.24$ ).

Vaka grubunda 34 (%52.3) erkek ve 31 (%47.7) bayan hasta mevcuttu. Kontrol grubunda 43 (%56,6) erkek, 33 (%43,4) bayan hasta mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyete göre hasta dağılım oranları

	Vaka grubu	Kontrol grubu	Total	P
Erkek	34 (%52.3)	43 (%56.6)	77 (%54.6)	0.613
Bayan	31 (%47.7)	33 (%43.4)	64 (%45.4)	

Hastaların hematolojik tanıları incelendiğinde; 64 hastanın Akut Myeloid Lösemi (AML), 22 hastanın Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) , 17 hastanın Non Hodgkin Lenfoma (NHL), 5 hastanın Kronik lenfositler lösemi (KLL), 3 hastanın Hodgkin Lenfoma (HL),1 hastanın Kronik Myelositer Lösemi (KML), 1 hastanın Multiple Myelom (MM) olduğu saptandı. Bu tanıları dışındaki 28 hasta diğerleri adı altında verildi (Tablo 9). Kontrol grubu ve vaka grubu arasında hematolojik tanıların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,356$ )

Tablo 9. Nötropenik Hastaların Hematolojik Tanılarının Dağılımı

Tanı	Vaka grubu (n=65) (n, %)	Kontrol grubu (n=76) (n, %)
AML	33 (50.7)	31 (40.7)
ALL	13 (20)	9 (11.8)
NHL	8 (12.3)	9 (11.8)
KLL	1 (1.5)	4 (5.2)
HL	1 (1.5)	2 (2.6)
KML	0 (0)	1 (1.3)
MM	0 (0)	1 (1.3)
Diğerleri	9 (13.8)	19 (25.0)
<b>Toplam</b>	<b>65 (100)</b>	<b>76 (100)</b>

Ateş yükseldikten  $1.92 \pm 3,4$  gün sonra alınan kan kültürlerinde üreme olmuştur. Bu hastaların % 76,9'unda ise bakteriyeminin ilk 24 saatte ortaya çıktığı saptanmıştır.

Vaka ve kontrol hastalarının bazı parametreleri karşılaştırıldığında; ateş yüksekliği, hastanede toplam yatış süresi, Pitt bakteriyemi skoru, enfeksiyon öncesi nötropeni süresinde istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark mevcuttu. Yaş, Charlson komorbidite indeks skorlaması, toplam nötropeni süresi, enfeksiyon öncesi yatış süresi gibi risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde ise aralarında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. Vaka ve kontrol grubuna ait bazı parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Vaka grubu (n=65)	Kontrol grubu (n=76)	P değeri
Yaş	49.9±17.1	53.4±17.8	0.240
Ateş	38.8±0.7	38.5±0.40	<b>0.003</b>
Hastanede toplam yatış süresi	56.4±55.4	35.8±30.2	<b>0.023</b>
Pitt bakteriyemi skoru	0.9±1.4	0.3±0.9	<b>0.001</b>
Charlson komorbidite indeks skorlaması	2.3±1.1	2±0.6	0.162
Toplam nötropeni süresi (gün)	20.9±35	21±48.3	0.588
Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi (gün)	11.2±27.9	10.3±41.9	<b>0.001</b>
Enfeksiyon öncesi yatış süresi (gün)	31±42.1	20.2±24.5	0.073

Tablo 11 de vaka ve kontrol hastaları bazı parametreleri karşılaştırıldığında nötrofil sayısının  $100 \text{ h/mm}^3$  'den az olması, enfeksiyon öncesi nötropeni süresi 10 günden fazla olması, santral venöz kateter varlığı, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı, yeni hematolojik tanı almış olmak ve septik şok tablosu bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Cinsiyet, steroid tedavisi, mukozit, 55 yaşından büyük olmak, idrar sondası bulunması, sık hastaneye yatış öyküsü, akut böbrek yetmezliği gelişmesi, kemoterapi alıyor olmak ve yüksek doz ARA-C kemoterapisi verilmesi açısından aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Vaka ve kontrol gruplarına ait çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler		Vaka grubu	Kontrol grubu	P
Cinsiyet	Kadın	31	33	0.613
	Erkek	34	43	
Nötrofil sayısı	500-100 /mm <sup>3</sup>	15	40	<b>0.001</b>
	<100 /mm <sup>3</sup>	50	36	
Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi	Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi <10 gün	45	67	<b>0.006</b>
	Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün	20	9	
Steroid	Steroid alıyor	35	42	0.866
	Steroid almıyor	30	34	
Mukozit	Mukozit mevcut	10	10	0.706
	Mukozit yok	55	66	
Santral venöz kateter	Santral venöz kateter mevcut	10	2	<b>0.007</b>
	Santral venöz kateter yok	55	74	
Yaş	yaş<55	35	40	0.744
	yaş>55	30	36	
İdrar sondası	İdrar sondası mevcut	2	2	0.874
	İdrar sondası yok	63	74	
Sık hastaneye yatış	Sık hastaneye yatış mevcut	27	29	0.683
	Sık hastaneye yatış yok	38	47	
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı mevcut	41	31	<b>0.008</b>
	Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı yok	24	45	
Akut böbrek yetmezliği	Akut böbrek yetmezliği mevcut	6	6	0.77
	Akut böbrek yetmezliği yok	59	70	
Yeni tanı	Yeni tanı mevcut	37	30	<b>0.039</b>
	Yeni tanı değil	28	46	
Kemoterapi	Kemoterapi alıyor	58	62	0.138
	Kemoterapi almıyor	7	14	
Yüksek doz ARA-C kemoterapisi	Yüksek doz ARA-C kemoterapisi alıyor	11	7	0.183
	Yüksek doz ARA-C kemoterapisi almıyor	54	69	
Septik şok tablosu	Septik şok tablosu mevcut	15	8	<b>0.044</b>
	Septik şok tablosu yok	50	68	

Bakteriyemi risk faktörü olarak Pitt bakteriyemi skoru, enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün, Nötrofil sayısı<100 h/mm<sup>3</sup>, santral venöz kateter varlığı, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Bakteriyemi için risk faktörleri (lojistik regresyon analizi)

Parametreler	P değeri	OR ( 95% CI)
Pitt skoru	<b>0.048</b>	1.720 (1.006-2.941)
Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün	<b>0.041</b>	2.950 (1.046-8.319)
Nötrofil sayısı<100 /mm <sup>3</sup>	<b>0.042</b>	2.434 (1.033-5.733)
Santral venöz kateter	<b>0.009</b>	11.254 (1.831-69.184)
Yeni tanı	0.096	2.130 (0.875-5.183)
Septik şok tablosu	0.910	0.923 (0.233-3.653)
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	<b>0.001</b>	4.348 (1.777-10.640)

Hastaların enfeksiyon odaklarının dağılımına bakıldığında en sık pnömoni (%28,4), 2. sıklıkla bakteriyemi (%17) gözlemlendi. 19 (% 13,4) hastada ise hastada odak tespit edilemedi (Tablo 13).

Tablo 13. Enfeksiyonların organ veya sistemlere göre dağılımı

İnfeksiyon Odağı	Vaka grubu (n=65)	Kontrol grubu (n=76)	Toplam Sayı	Yüzde (%)
Pnömoni	15	25	40	28.4
Bakteriyemi	24	0	24	17.0
Odak yok	0	19	19	13.4
Gastrointestinal sistem enfeksiyonu	6	11	17	12.0
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	5	8	13	9.2
Pnömoni + yumuşak doku enfeksiyonu	4	5	9	6.4
Tromboflebit	4	3	7	5.0
Üriner sistem enfeksiyonu	3	1	4	2.8
Üst solunum yolu enfeksiyonu	0	3	3	2.1
Pnömoni + Gastrointestinal sistem enfeksiyonu	1	1	2	1.4
Tromboflebit+Pnömoni	1	0	1	0.7
Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	1	0	1	0.7
Pnömoni + Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	1	0	1	0.7
Toplam	65	76	141	100

Bakteriyemik hastaların kan kültürlerinden en sık Gram negatif bakteriler (%55,3) izole edilmiştir. Gram negatif bakteriler içinde ise en sık *E.coli* (%18,4) ve *Acinetobacter baumannii* (%13,8) izole edilmiştir. Gram pozitif bakteriler içinde ise en sık olarak *Staphylococcus aureus* (%10,7) saptanmıştır (Tablo 14).

Bakteriyemik hastalarda yedi ve otuz günlük mortalite oranlarına bakıldığında en yüksek mortalite oranı Gram negatif bakterilerde izlendi (%38,8-%41,6). Gram negatif bakteriler içinde en yüksek mortalite oranları *Acinetobacter baumannii*' de gözlemlenmiştir (%77,7) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalarda saptanan bakteriler ve mortalite ilişkisi

		N	Yüzde (%)	Mortalite 7 gün n (%)	Mortalite 30 gün n (%)	Mortalite 90 gün n (%)
Gram negatif etkenler		36	55.3	14 (38.8)	15 (41.6)	15 (41.6)
	E. coli	12	18.4	3 (25)	3 (25)	3 (25)
	Acinetobacter baumannii	9	13.8	7 (77.7)	7 (77.7)	7 (77.7)
	Klebsiella pneumoniae	5	7.6	1 (20)	1 (20)	1 (20)
	Pseudomonas aeruginosa	4	6.1	2 (50)	2 (50)	2 (50)
	Enterobacter spp	1	1.5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Diğer Gram negatif basiller	5	7.6	1 (20)	2 (40)	2 (40)
Gram pozitif etkenler		11	16.9	0 (0)	1 (9)	2 (18)
	Staphylococcus aureus	7	10.7	0 (0)	0 (0)	1 (14.2)
	Enterococcus spp	3	4.6	0 (0)	1 (33.3)	1 (33.3)
	Streptococcus spp	1	1.5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Polimikrobiyal Ajanlar		18	27.9	5 (27.7)	7 (38.8)	11 (61.1)
	Polimikrobiyal yalnız Gram negatif	10	15.3	4 (40)	5 (50)	7 (70)
	Polimikrobiyal Gram negatif/ Gram pozitif	5	7.6	1 (20)	2 (40)	3 (60)
	Polimikrobiyal yalnız Gram pozitif	3	4.6	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)
Toplam		65	100	19 (29.2)	23 (35.3)	28 (43)

7 günlük, 30 günlük ve 90 günlük mortalite oranları bakteriyemik hastalarda, kontrol hastalarına göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 15).

Tablo 15.Vaka grubu ve kontrol grubuna ait mortalite oranları

	Mortalite 7 gün n (%)	Mortalite 30 gün n (%)	Mortalite 90 gün n (%)
Vaka grubu (n=65)	19 (%29,2)	23 (%35,3)	28 (%43)
Kontrol grubu (n=76)	4 (%5,3)	11 (%14,5)	20 (%26,3)
P değeri	<b>0.001</b>	<b>0.004</b>	<b>0.037</b>

En düşük karbapenem duyarlılık oranlarının (%11,1) *Acinetobacter baumannii* de saptanmıştır. Diğer duyarlılık oranları tabloda belirtilmiştir (Tablo 16)

Tablo 16. Gram negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık oranları

Antibiyotikler	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=5) %	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=9) %	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=4) %	<i>E.coli</i> (n=12) %
Piperasilin tazobaktam	40	11,1	50	83,3
İmipenem	80	11,1	75	100
Meropenem	80	11,1	75	100
Siprofloksasin	80	11,1	100	63,6
Seftriakson	100	11,1	-	85,7
Seftazidim	100	11,1	75	85,7
Gentamisin	100	33,3	75	66,6
Sefepim	80	11,1	75	66,6
Amoksisilin-klavulonat	40	11,1	-	70
Amikasin	100	33,3	100	100

*Enterobacter spp.* (n=1) tüm antibiotiklere duyarlı olduğu tespit edildi.

*Staphylococcus aureus*'da (n=7) metisilin duyarlılık oranı %71,4 bulundu, vankomisin ve linezolid direnci saptanmadı.

*Enterococcus spp*'de (n=3) penisilin duyarlılık oranı %33 olarak tespit edildi, vankomisin ve linezolid direnci saptanmadı .

7-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün, akut böbrek yetmezliği, *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu bulundu. (Tablo 17).

Tablo 17. 7-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler (lojistik regresyon analizi)

	P değeri	OR ( 95% CI)
Yeni tanı	0.617	1.506 (0.303-7.489)
Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün	<b>0.044</b>	12.346 (1.072-142.208)
Uygunsuz antibiyotik tedavisi	0.313	3.237 (0.331-31.664)
Geç antibiyotik tedavisi	0.788	0.698 (0.051-9.496)
Akut böbrek yetmezliği	<b>0.029</b>	33.809 (1.426-801.804)
Asinetobakter enfeksiyonu	<b>0.039</b>	16.685 (1.149-242.199)
Yaş	0.060	1.064 (0.997-1.134)
Pitt skoru	0.790	1.091 (0.575-2.070)

30-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler ise ileri yaş ve Pitt skoru olarak bulundu (Tablo 18).

Tablo 18- Otuz-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler (lojistik regresyon analizi)

	P değeri	OR ( 95% CI)
Yeni tanı	0.227	2.383 (0.582-9.761)
Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün	0.080	6.546 (0.800-53.564)
Uygunsuz antibiyotik tedavisi	0.491	2.314 (0.212-25.255)
Geç antibiyotik tedavisi	0.555	1.914 (0.221-16.547)
Asinetobakter enfeksiyonu	0.277	4.444 (0.302-65.384)
Yaş	<b>0.016</b>	1.073 (1.013-1.136)
Pitt skoru	<b>0.031</b>	2.048 (1.069-3.925)

## TARTIŞMA

Nötropenik ateşli hastalarda karşılaşılan en ciddi enfeksiyonlar, primer enfeksiyon odağı olsun olmasın kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Bakteriyemi varlığında, bu hastalarda mortalite artmaktadır (Feld,2008; Elting 1997). Bu nedenle FEN hastalarda bakteriyemi gelişim riskini ve varlığını belirlemek erken ve etkin ampirik antibiyotik tedavi seçiminde önemlidir (Klustersky,2007).

FEN hastalarında yapılan bir çalışmada nötrofil sayısı <100 /mm<sup>3</sup>, enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün olması enfeksiyon ve bakteriyemi riskini artıran faktörler olduğu tespit edilmiştir (Kandemir ve ark,2006). Çalışmamızda da nötrofil sayısı <100 /mm<sup>3</sup>, enfeksiyon öncesi nötropeni süresi >10 gün olması benzer şekilde bakteriyemi riskine artıran faktörler olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Pitt bakteriyemi skoru bakteriyemik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Febril nötropenik hastalarda Pitt bakteriyemi skoru ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda genellikle Pitt bakteriyemi skorunun mortalite üzerine etkisi

araştırılmıştır. Kang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Pitt bakteriyemi skoru ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Kang ve ark,2012).

Son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olması enfeksiyonlara ve kolonizasyona eğilimi arttırmaktadır. Çalışmamızda son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olması bakteriyemi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (p= 0,001). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olması dirençli bakteri kolonizasyonu için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (Kurtaran B ve ark, 2011). Bir başka çalışmada da son 3 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda ESBL (+) *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyon riskinin arttığı saptanmıştır (Yılmaz ve ark, 2008). Farklı bir çalışmada ise geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının (özellikle 3.kuşak sefalosporin) dirençli bakteri enfeksiyonu için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (Averbuch ve ark,2013).

Bakteriyemi riskinin değerlendirildiği bir çalışmada bakteriyemi riskinin akut lösemili hastalarda en fazla olduğu, bunu multiple myelomlu hastaların izlediği belirtilmiştir (Norgaard ve ark, 2006). 2006 yılında yapılan diğer bir çalışmada benzer şekilde bakteriyemi gelişiminin en fazla akut lösemili hastalarda (%65) olduğu ve altta yatan hematolojik malignitenin bakteriyemi gelişimini 2.24 kat arttırdığı bildirilmiştir (Velasco ve ark, 2006). Başka bir çalışmada ise akut lösemili hastalarda bakteriyeminin en sık izlenen enfeksiyon olduğu (%35) belirtilmektedir (Toussaint ve ark,2007). Çalışmamızda yeni tanı alan veya takipli hematolojik maligniteli hastalar karşılaştırıldığında bakteriyemi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. KML, MM, KLL ve HL için vaka sayısı yetersizdi, bu nedenle bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabilir. Çalışmamızda yeni tanı alan hastaları hematolojik tanılarına göre gruplandırmadığımızdan (lösemi, lenfoma, MM gibi) dolayı farklı çıkmış olabilir.

Çalışmamızda en sık pnömoni (%28,4) ve bakteriyemi (%17) saptanmıştır. 12 hastada santral kateter mevcuttu ancak kateter kültürü yalnızca 2 hastada alınmıştı ve bu 2 hastada da kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tespit edilmiştir. SVK'sı olan her hastadan kateter kültürü alınmaması enfeksiyon odağı dağılımını etkilemiş olabilir. En sık pnömoni tanısı saptanması ise bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin daha etkin kullanılmasına bağlanabilir. 110 bakteriyemi atağının incelendiği bir çalışmada hastaların %70'inde SVK bulunduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada kateter ilişkili bakteriyemi oranı %23,6 olarak bulunmuştur (Velasco ve ark, 2003). Bu çalışmada yüksek kateter kullanımını nedeniyle kateter ilişkili bakteriyemi oranı daha yüksek bulunmuş olabilir. 2010 yılında 125 hasta ve 172 febril nötropeni epizodunun değerlendirildiği bir çalışmada primer

bakteriyemi en sık infeksiyon nedeni olarak bildirilmiştir (%40.5). Ayrıca en sık infeksiyon odağı sırasıyla; üriner sistem (%27.4), pnömoni (15.5%) ve SVK ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (%9.5) izlemiştir (Roongpoovapatr ve Suankratay, 2010). Başka bir çalışmada ateş odağı olarak sırasıyla primer bakteriyemi (%55), üriner sistem (%12), solunum sistemi (%11) olarak tespit edilmiştir (Norgaard ve ark, 2005). Erol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 177 FEN atağı incelenmiştir. Çalışmaya 61 kök hücre nakil hastası, 116 hematolojik tanılı hasta dahil edilmiş. 137 hastada santral kateter kullanılmıştır. En sık pnömoni (%27), ikinci sıklıkla kateter enfeksiyonu (%21,6) saptanmıştır (Erol, 2009). Baskaran ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada ise en sık primer bakteriyemi (%29,3), azalan sıklıklada kateter enfeksiyonu (%23,3), solunum sistemi enfeksiyonu (%13,8) saptanmıştır (Baskaran ve ark,2007). Kateter enfeksiyonunun daha sık gözlenmesinin sebebi artmış kateter kullanımına bağlı olabilir (Baskaran ve ark, 2007). Çalışmalar arasında oluşan farklar seçilen hasta gruplarına (örn= hematolojik hastalıklar, onkolojik hastalıklar, organ transplant hastaları), invaziv girişim oranlarına, hastanelerin epidemiyolojik verileri gibi bir çok faktöre bağlı değişmektedir.

Çalışmamızda bakteriyemik hastaların kan kültürlerinde % 55.3 oranında Gram negatif bakteriler, %27,9 oranında polimikrobiyal ve % 16.9 oranında Gram pozitif bakteriler izole edildi. Gram negatif bakteriler içinde en sık *E.coli* (%18,4) ve *Acinetobacter baumannii* (%13,8) tespit edildi. Gram pozitif etkenlerden de en sık *Staphylococcus aureus* (%10,7) izole edildi. Mevcut kültürlerde üreme oranları birçok merkezle benzer bulunmasına rağmen *Acinetobacter baumannii* üremesinin %13.8 oranında görülmesi kaygı vericidir. Yapılan bir başka çalışmada %76,8 oranında Gram pozitif bakteriler ve %21,6 oranında Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Gram pozitif bakterilerden en sık KNS (%76,8) olarak tespit edilmiştir (Erol, 2009). Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak yüksek sayıda kök nakil hastaları içeriyor olması ve yüksek oranda santral kateter kullanımı olması nedeniyle yüksek oranda KNS bulunmuş olabilir. 116 febril nötropeni epizodunu değerlendirildiği bir çalışmada çalışmamıza benzer olarak en sık Gram negatif bakteriler izole edilmiştir (%60,3), Gram negatif bakterilerden ise en sık *E.coli* tespit edilmiştir (%21,9). *Acinetobacter baumannii* ise %2,7 sıklıkla saptanmıştır. Gram pozitif bakteriyemi oranı %39,7 olarak bulunmuştur (Baskaran ve ark, 2007). Danimarkada 1666 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yine çalışmamıza benzer olarak Gram negatif organizmalar bakteriyemi epizodlarının %50 sine, Gram pozitif bakteriler bakteriyemi epizodlarının %35'ine gözlemlendi. En sık bakteriyemi etkeni olarak *Escherichia coli* (%25) saptanmıştır. *Staphylococcus aureus* (%13) ise en sık izole edilen Gram pozitif organizma olmuştur

(Norgaard ve ark, 2005). 2012 yılında 567 febril nötropeni epizodunun değerlendirildiği bir çalışmada Gram negatif bakteriler % 64 oranında izlenmiş olup, en sık E.coli (%28,8) saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden ise en sık *Staphylococcus aureus* (%13,5) saptanmış olup sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir ( Ram ve ark, 2012). 125 hasta ve 172 febril nötropeni epizodunun değerlendirildiği bir diğer çalışmada en sık primer bakteriyemi infeksiyon nedeni (%40.5), Gram negatif bakteri en sık izole edilen patojendi (%63.9) olarak bildirilmiştir. Gram negatif izolatlar arasında en sık *Escherichia coli* saptanmıştır (46.8%) (Roongpoovapatr ve Suankratay, 2010). Lima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Gram negatif oranı % 61.5 ve Gram pozitif oranı %38.5 olarak tespit edilmiştir. Gram negatif bakterilerden en sık E.coli %28.2 oranında gözlenmiştir (Lima ve ark,2013)

116 febril nötropeni epizodunu değerlendirildiği bir çalışmada *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, ve *P. aeruginosa* duyarlılık oranları karbapenem için %94.4 ve amikasin için %97.2 oranındadır. Yalnızca 2 (%2,7) hastada *Acinetobacter baumannii* üremesi olmuş olup duyarlılık oranları belirtilmemiştir. 44 Gram negatif izolattan 4 (9.1%)'ünün imipenem ve meropenem dirençli olduğu gözlenmiştir. Seftazidim ve sefepim duyarlılığı oranları Gram negatif patojenler için %86.1 olarak bulunmuştur. Tüm Gram pozitif izolatların vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. 17 Koagülaz negatif stafilokok izolatından %76'sı metisilin dirençli, *Staphylococcus aureus* izolatlarının ikisi de metisilin duyarlı olarak bulunmuştur (Baskaran ve ark, 2007). Çalışmamızda 31 Gram negatif izolatta imipenem ve meropenem direnci 10/31 (%32,2) dir (*Acinetobacter baumannii* dahil). *Acinetobacter baumannii* dahil edilmediğinde 2/22 (%9) oranında imipenem ve meropenem direnci mevcut olup, oranlar benzerdir. *Acinetobacter baumannii* (%13,8) ikinci sıklıkla izole edilen Gram negatif bakteri olması ve yüksek antibiyotik direnç oranlarına sahip olması nedeni ile Gram negatif izolatlarda karbapenem direnci daha yüksek saptanmıştır. *Staphylococcus aureus* metisilin direnci %29,6 olarak bulunmuş ve Baskaran ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Gram pozitif bakterilerde glikopeptid direnci saptanmamıştır. Sonuç olarak her iki çalışma karşılaştırıldığında Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde direnç oranları bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur, bu da ampirik tedavi başlarken lokal epidemiyolojik verilerin ne kadar değerli olduğunu ve tedavide bunun gözönünde tutulması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda bakteriyemik hastalarda mortalite oranları 7-günlük mortalite %29.2, 30-günlük mortalite %35.3, 90-günlük mortalite %43 olarak tespit edildi. Bakteriyemisi olan hastalarda mortalite oranları kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p=0,001, p=0,004, p=0,037). FEN hastalarında

mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada bakteriyemili hastalar için 7-günlük mortalite oranları %17, 30-günlük mortalite oranı %32, 90-günlük mortalite oranı ise %50 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bakteriyemi hematolojik malignensisi olan hastalarda daha sık ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur (Norgaard ve ark, 2005 ). Bakteriyemik hastalarda yapılan başka bir çalışmada en yüksek mortalite oranlarının hematolojik maligniteli hastalarda (%54) olduğu saptanmıştır (Arpi ve ark, 1995). Her iki çalışmada da bulgular çalışmamız ile benzer olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda 7-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler; enfeksiyon öncesi nötropeni süresi (>10 gün), akut böbrek yetmezliği gelişmesi, *Acinetobacter baumannii* bakteriyemisi gelişmesi olarak bulunmuştur. 30-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler ise yaş ve Pitt skoru olarak tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da çalışmamız ile benzer sonuçlar bulunmuştur. Tumbarello ve arkadaşlarının 2009 yılında 217 hastayı kapsayan çalışmasında 30-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler 10 günden fazla süren nötropeni, akut böbrek yetmezliği gelişmesi, nozokomial bakteriyemi, yaş (>55 yaş) ve dirençli Gram negatif bakteri ile oluşan bakteriyemi olarak bulunmuştur (Tumbarello ve ark, 2009). Bir başka çalışmada 30-günlük mortaliteyi etkileyen faktörler ise uygunsuz antibiyotik tedavisi, indüksiyon kemoterapisi, bakteriyeminin olması ve ileri yaş olarak tespit edilmiştir (Ram ve ark, 2012). Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite ile Pitt bakteriyemi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Kang ve ark,2012).

Çalışmamızın kısıtlı yanları;

1-Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı bazı hastaların fizik muayene bulguları, hematolojik hastalık evreleri ve ko-morbid hastalıkları ile ilgili ayrıntılı kayıtlarına ulaşılamamıştır. Bu yüzden hematolojik tanıların morbidite ve mortalite üzerine etkisi değerlendirilmemiştir

2-Hastanemizde kan kültürü alınırken rutin olarak anaerobik kültür alınamaması bir eksiklikti.

3-Fungal enfeksiyonlar değerlendirmeye alınmamıştır

## SONUÇ

Yapılan bu çalışmada febril nütropenik hastalarda bakteriyemi risk faktörleri, üreyen bakterilerin dağılım oranları, direnç paternleri, mortalite oranları ve mortalite risk faktörleri araştırılmıştır.

Bakteriyemi için önlenabilir risk faktörleri; santral kateter kullanımı, nütropeni süresinin uzunluğu ve son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı bulunmuştur. Bu yüzden hastalara zorunlu olmadıkça invaziv girişimlerden ve antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Antibiyotik kullanım sürelerine uyulmalıdır. Pitt bakteriyemi skoru ilk değerlendirmede ve prognoz tahmin edilmesinde yol gösterici olabilir.

Gram negatif etkenler içerisinde *Acinetobacter baumannii*'nin kan kültürlerinden izole edilen en sık ikinci ajan olması ve bu hastalarda mortalite oranlarının yüksekliği kaygı vericidir. Enfeksiyon kontrol komitesinin önerilerine uyulmasına özen gösterilmelidir.

## KAYNAKLAR

Akova M, Akan H. Febril Nötropeni. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi.2010; 97

AkovaM: Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europe: A never changing scenario.Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl1).

Arpi M, Renneberg J, Andersen HK, Nielsen B. Bacteremia at a Danish university hospital during a twenty-five year period(1968-1992). Scand J Infect Dis1995; 27:245-51

Arun B. Karanwal, Bharat J. Parikh, Parijat Goswami, Harsha P. Panchal, Bhavesh B. Parekh, and Kaushal B. Patel. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013 Apr-Jun; 34(2): 85–88.

Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. Microb Drug Resist 2005; 11:254–9.

Averbuch D1, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica. 2013 Dec;98(12):1836-47. doi: 10.3324/haematol.2013.091330.

Bassetti M, Righi E, Viscoli C: *Pseudomonas aeruginosa* serious infections: mono or combination antimicrobial therapy? Curr Med Chem 2008,15:517–522

Bassetti M, Righi E. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:428-32. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.428.

Betts F, Chapman S, Penn R. İnfeksiyon Hastalıklarına Pratik Yaklaşımlar. 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayınevi. 2007; 1-3

- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328–40.
- Bolaman Z. Febril Nötropeni 2011. XXVI Hematoloji Kongresi. Antalya, 2010; 40
- Bush K1, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):969-76.
- Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–8.
- Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri *ANKEM Derg* 2006;20:4-9
- Charlson, Mary E.; Pompei, Peter; Ales, Kathy L.; MacKenzie, C.Ronald (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
- Cheol-In Kang, Jae-Hoon Song, Doo Ryeon Chung, Kyong Ran Peck. Bloodstream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Support Care Cancer*. 2012 Oct;20(10):2371-8.
- Chow V, Dorcy KS, Sandhu R, Gardner K, Becker P, Pagel J, Hendrie P, Abkowitz J. Evaluation of early discharge after hospital treatment of neutropenic fever in acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Res Rep*. 2013 Mar 19;2(1):26-8.
- Cronin CG, O'Connor M, Lohan DG, et al. Imaging of the gastrointestinal complications of systemic chemotherapy. *Clin Radiol* 2009; 64:724–33.

De Naurois J1, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v252-6.

Dilek İ. Kemoterapide toksisite değerlendirmesi. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya, 2010;67

Dulisse B, Li X, Gayle JA, Barron RL, Ernst FR, Rothman KJ, Legg JC, Kaye JA. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ.* 2013;16(6):720-35.

Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-259.

Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26:606–11.

Erol Ç. Febril nütropenik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığı, risk faktörleri ve epidemiyolojisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Doktora tezi, 2009

Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:30-33.

Flowers CR1, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):794-810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661. Epub 2013 Jan 14.

Francesco De Rosa, Ilaria Motta, Ernesta Audisio, Chiara Frairia, Alessandro Busca, Giovanni Di Perri, Filippo Marmont. Epidemiology of bloodstream infections in

patients with acute myeloid leukemia undergoing levofloxacin prophylaxis  
*BMC Infectious Diseases* 2013, *13*:563

Freifeld AG1, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. 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 Feb 15;52(4):e56-93.

Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:414-22. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.414.

Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75:1–13.

Graham A, Walker, Daniel Runde, Daniel M. Rolston, Dan Wiener, Jarone Lee. Emergency department rectal temperatures in over 10 years: A retrospective observational study. *World J Emerg Med* 2013; 4 (2): 107–112

Güven GS, Çakır B, Zarakolu P ve ark: Febril nötropenik kanser hastalarında tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Flora Dergisi* 2004;9 (4):246-51.

<http://www.klimikdergisi.org/sayilar/9/buyuk/75-78.pdf>, 2014

[http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients?source=search\\_result&search=febrile+neutropenia&selectedTitle=4~150.24.0](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients?source=search_result&search=febrile+neutropenia&selectedTitle=4~150.24.0)  
6.2014

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146–55.

Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:597–607.

Jansen RR, Biemond BJ, Schinkel J, Koekkoek SM, Molenkamp R, de Jong MD, Visser CE. Febrile neutropenia: significance of elaborated screening for respiratory viruses, and the comparison of different sampling methods, in neutropenic patients with hematological malignancies. *Virology* 2013 Jun 27;10:212. doi: 10.1186/1743-422X-10-212.

Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990; 162:981–3.

Johnson PR, Liu YJ, Tenover JC. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:203–14.

Kandemir ve ark. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2006;20(2):98-102.

Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760–6.

Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, de Bock R, Paesmans M, Viscoli C, Calandra T. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 20;31(9):1149-56.

- Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, Park YJ, Kang JY, Kim SI. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis*. 2014 Mar 24;14:161. doi: 10.1186/1471-2334-14-161.
- Klustersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, MuanzaF, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51-59
- Klustersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl 1):S32–7.
- Koll BS, Brown AE: The changing epidemiology of infections at cancer hospitals, *Clin InfectDis* 1993;17(Suppl 2):322-8.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 4):S131–8.
- Kurt H, Gündeş S, Geyik F. Enfeksiyon Hastalıkları. 1. Baskı, Nobel TıpKitabevi. 2013; 132
- Kurtaran ve ark. Colonization and Resistance Patterns of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients Had No Recent History of Hospitalization. *Infectious Diseases in Clinical Practice: March 2011 - Volume 19 - Issue 2 - pp 105-110*
- Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Ashkenazi S, Pitlik SD. Long-term survival following bacteremia or fungemia. *JAMA*1995;274:807e12.
- Levy MJ, Norton ID, Clain JE, et al. Prospective study of bacteremia and complications with EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:684–9.
- Lima SS, França MS, Godoi CC, Martinho GH, de Jesus LA, Romanelli RM, Clemente WT. Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(1):18-22. doi: 10.5581/1516-8484.20130009.

- Lynn JJ , Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol.* 2013 Dec;31(4):189-96.
- Mario Tumbarello, Teresa Spanu , Morena Caira, Enrico M. Treccarichi, Luca Laurenti , Eva Montuori , Luana Fianchi , Fiammetta Leone. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Jul;64(3):
- McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control* 2006;34(5Suppl 1):S29-37.)
- Mette Nørgaard, Heidi Larsson, Gitte Pedersen ,Henrik Carl Schønheyder, Henrik Toft Sørensen. Haematological malignancies A predictor of a poor outcome in patients with Bacteraemia. *J Infect.* 2006 Sep;53(3):190-8.
- Mody RM1, Erwin DP, Summers AM, Carrero HA, Selby EB, Ewell AJ, Moran KA. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007 Jun 6;6:6.
- Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia-a cause for concern. *Support Care Cancer* 2008;16:1085–8.
- Murray SB1, Bates DW, Ngo L, Ufberg JW, Shapiro NI. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med.* 2006 May;13(5):530-6. Epub 2006 Mar 21.
- Nirmala Devi Baskaran, Gin Gin Gan, Kamarulzaman Adeeba. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis.* 2007 Nov;11(6):513-7.

- Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteremia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006;12: 217-223.
- Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:775–81.
- P. C. Hill<sup>1</sup>, M. Birch. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: determination of factors affecting incidence and mortality. *Intern Med J.* 2001 Mar;31(2):97-103.
- Papageorghe R: Bloodstream infections in immunocompromised hosts. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2012, 71:87–94.
- Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: activity, epidemiology, and laboratory detection. *Clinical Microbiology Newsletter* 2009; 31: 55-62.
- Paterson DL<sup>1</sup>, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med.* 2004 Jan 6;140(1):26-32.
- Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD003344.
- Paul M, Soares-Weiser K, and Leibovici L (2003) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326

Paul M1, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 14;1:CD003914. doi: 10.1002/14651858.CD003914.pub3.

Pitiya Roongpoovapatr MD, Chusana Suankratay MD. Causative Pathogens of Fever in Neutropenic Patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2010 Jul;93(7):776-83.

Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101–11.

Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S25–31.

Ron Ram, Laura Farbman, Leonard Leibovici. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Aug;40(2):123-6.

Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, Tansarli GS, Dimopoulou D, Kofteridis DP, Andrianaki AM, Falagas ME: A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2013, 21:2521–2526.

Spanik S, Krupova I, Trupl J, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother* 1999; 5:180–84.

Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2008; 509

- Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 2006;14:763-769.
- Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 2006;14:763-769.
- Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:137-143.
- Viscoli C, EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 4):S82—7
- Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis*. 1996 Jul;23(1):40-6.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. 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; 36:1103–10.
- Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, Kordan Y, Sinirtaş M. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother*. 2008 Oct;20(5):581-5.
- Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29:490–4.