

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**2006-2010 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN FEBRİL
NÖTROPENİ ATAKLARINDAKİ KÜLTÜRLERDE ÜREME
ORANLARI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI
ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Süleyman AKSOY
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ünsal ÖZGEN**

MALATYA - 2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**2006-2010 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN FEBRİL
NÖTROPENİ ATAKLARINDAKİ KÜLTÜRLERDE ÜREME
ORANLARI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI
ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Süleyman AKSOY
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ünsal ÖZGEN**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan tez danışmanım Prof. Dr. Ünsal Özgen'e, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca yetişmemde büyük emeği geçen ve her konuda yardım ve desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine, eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma hayatımın her aşamasında bütün destekleri ile yanımda olan sevgili eşime ve aileme minnet ve şükran duygularıyla en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Süleyman AKSOY

İÇİNDEKİLER

.....	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Febril Nötropeni.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Alt Tipleri.....	5
2.1.3.Enfeksiyon Etkenleri.....	7
2.1.4.Nötropenik Ateşli Hastanın Değerlendirilmesi.....	8
2.1.5.Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları.....	10
2.1.6.Nötropenik Ateşte Tedavi Prensipleri.....	14
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
3.1.İstatiksel Analiz.....	21
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
7. ÖZET.....	38
8. SUMMARY.....	39
9. KAYNAKLAR.....	40

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloblastik lösemi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C reaktif protein
CMV	Sitomegalovirüs
E.coli	<i>Escherichia coli</i>
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Kontrol Birimi
GİS	Gastrointestinal sistem
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>
IDSA	Amerika Enfeksiyon Derneği
IV	İntravenöz yolla
MNS	Mutlak nötrofil sayısı
MRSA	Metisilin dirençli stafilokokus aureus
PMNL	Polimorfonükleer lenfosit

TABLÖLAR DİZİNİ

SAYFA

Tablo 1. Kanserli nötropenik hastalarda ateş nedenleri.....	4
Tablo 2. Nötropenik hastalarda bakteriyel etkenler.....	7
Tablo 3. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda sık görülen mikroorganizmalar.....	13
Tablo 4. Nötropenik ateş başlangıç tedavisinde glikopeptit ekleme endikasyonları.....	16
Tablo 5. Ateşli nötropenik hastada amfoterisin B ekleme endikasyonları.....	17
Tablo 6. Febril nötropeni ile takip edilen hastaların bazı özellikleri.....	23
Tablo 7. Nötropenik ateş ile takip edilen ataklarda enfeksiyonun tanımlanması.....	25
Tablo 8. Nötropenik ateş ile takip edilen ataklarda enfeksiyon odakları.....	26
Tablo 9. Kan kültüründe üreyen bakteriler.....	26
Tablo 10. İdrar kültüründe üreyen bakteriler.....	27
Tablo 11. Kan kültüründe üreyen Gram negatif bakteriler ve antibiyogramları.....	27
Tablo 12. Kan kültüründe üreyen Gram pozitif bakteriler ve antibiyogramları.....	28
Tablo 13. İdrar kültüründe üreyen bakteriler ve antibiyogramları.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1. Hastaların tanı dağılımı.....	23
--	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nötropenik ateş ciddi, hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Son otuz yılda çocukluk çağı kanserlerinde yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması sonucunda kür oranlarında belirgin derecede artış saptanmıştır. Ancak kemik iliği baskılanması nedeni ile uzun süreli ve ciddi nötropeni dönemleri oluşmasından dolayı enfeksiyon riskinde artış saptanmıştır.

Erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmaya başlanması ile enfeksiyona bağlı mortalitede belirgin azalma saptanmıştır (1).

Yine de enfeksiyon, kanserli hastalarda özellikle lösemili hastalarda en sık ölüm sebebidir (2, 3). Kemoterapi ile ilişkili nötropenisi ve ateşi olan hastalar, ateş kontrol altına alınıp, kan kültürü negatif sonuçlanıp, mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün üstüne çıkana kadar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir (4).

Hasta çocukların hastanede uzun süre kalmaları ailelerinden uzak düşmelerine neden olmaktadır. Bu durum psikolojik problemleri de beraberinde getirmektedir. Bu sebeple yeni geliştirilen daha esnek tedavi politikaları ve profilaktik antimikrobiyallerin kullanımı hastaneye yatış sıklığı ve süresini kısaltmaktadır. Bunun yanında morbiditede azalma görülmektedir (5).

Nötropenik ve kanserli hastalarda enfeksiyonlara neden olan bakterilerin spektrumunda son 20-30 yılda önemli değişiklikler olmuştur (6). Yirmibeş yıl kadar öncelerde Gram negatif mikroorganizmalar febril nötropenili (FN) hastalardan en sık izole edilen patojenler iken, 1980'lerden sonra mikrobiyolojik olarak dökümante edilebilen enfeksiyonlar da Gram pozitif mikroorganizmalar daha sıklıkla görülmektedir (5, 7, 8).

Mutlak nötrofil sayısının (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olan veya MNS $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edilir (7).

Üreyen etken saptanmasında sorunlardan bahsedilse de sonuç olarak enfeksiyondan kaybedilen hasta sayısı çok azalmıştır (9).

Enfeksiyondaki artışa neden olarak sitozin arabinozit gibi güçlü kemoterapotik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit, derin ve uzun süreli nötropeni, uzun süreli kullanılan damar içi kateterler, florokinolon ve kotrimaksazol profilaksisi, antasit ve histamin 2 blokerlerin kullanımı suçlanmaktadır. Bu bakterilerin bazıları normal florada da bulunduğundan özellikle kan kültüründe üretilince kontaminant mı yoksa etken mi olduklarının belirlenmesi için birden fazla kültürde üreme ve klinik durumun dikkate alınmasının gerektiği belirtilmektedir (10).

Bu çalışmanın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalında 2006-2010 yılları arasında takip edilen kanserli çocuklarda kültürlerde üreme oranlarını, üreyen etkenleri ve antibiyotik dirençlerini saptamak, yıllar içinde değişimini gözlemlemek ve uygun tedavi yollarını gözden geçirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Febril Nötropeni

Amerikan Enfeksiyon Derneği (IDSA) nötropeni eşliğinde, bir kez oral yoldan 38,3 °C'nin üstüne çıkması veya bir saatten uzun süren 38 °C ateşi febril nötropeni olarak tanımlamaktadır. Ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak ve IDSA 2002 gibi uluslararası kılavuz maddelerine uygunluk göstermesi bakımından, Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzunda febril nötropeni ateşin koltuk altından bir kez 38 °C'nin üzerinde olması veya en az bir saat süreyle 37,5 °C'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (11).

Nötropeniye ateşin eşlik ettiği durumlar febril nötropeni olarak adlandırılır. Kemoterapi ile ilişkili nötropenisi ve ateşi olan hastalar, ateş kontrol altına alınıp, kan kültürü negatif sonuçlanıp, mutlak nötrofil sayısı 500/mm³'ün üstüne çıkana kadar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir (4).

Tablo1:Kanserli n topenik hastalarda ateş nedenleri (2)

1. Enfeksiyon

- Bakteriyel enfeksiyon

Bakteriyemi

Bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dökümantasyon yapılan

Klinik dökümantasyon yapılan

- Bakteriyel olmayan enfeksiyonlar

Fungal

Viral

2. Enfeksiyon dışı nedenler

- Tümöre ikincil nedenler

- Diğ r nedenler

Kemoterapi yan etkisi

Kan  r nleri transfüzyonu

 la  reaksiyonu

Merkezi sinir sistemi metastazı

Radyoterapi yan etkileri

Konjenital agran lositozlu siklik n topenili ya da otoimmün n topenili çocuklar yumuşak doku enfeksiyonlarına eğilimlidir, fakat hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlar nadirdir (12, 13).

Kemoterapi alan kanserli hastalarda hayatı tehdit edebilen ciddi enfeksiyonların görülmesi n topenin enfeksiyon açısından tek risk faktörü olmadığını düşündürmektedir. Kemoterapi alan kanserli hastalarda mukozit varlığı ya da kemoterapiye bağlı hücresel hasarların varlığı enfeksiyon için bir risk faktörü olabilmektedir (14).

Tedavisi oldukça güç, mortalite ve morbiditesi yüksek olan enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalardaki çoğul antibiyotik direncinin önüne geçebilmek amacı ile her hastane dirençli bakteri florasını ve bunların antibiyotik duyarlılıklarını iyi izlemelidir. Rasyonel antibiyotik tedavisi sağlanarak gereksiz antibiyotik uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olan veya MNS 500-1000/ mm^3 arasında olup 24-48 saat içinde 500/ mm^3 'ün altına inmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edilir (7, 10).

Febril nötropenide yüksek riskli kabul edilen durumlar:

1. MNS $<100/\text{mm}^3$ olması
2. Beklenen nötropeni süresinin uzun olması (>10 gün)
3. Primer hastalığı lösemi olması (özellikle indüksiyonda)
4. Hastalığın remisyonda olmaması
5. Hastanın yüksek doz kemoterapi alması
6. Ağır mukozit varlığı
7. Renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları
8. Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği
9. Pnömoni
10. Tiflit sayılabilir (15).

Düşük riskli kabul edilen durumlar:

1. Eşlik eden hastalığı olmayan
2. Kan kültüründe üreme olmayan
3. AML (Akut Miyeloblastik lösemi) ve relaps kanser hastası dışındaki hastalar düşük riskli grubu oluşturmaktadır (16).

2.1.2. Febril Nötropenide Alt Tipler

Nötropenik hastalardaki Enfeksiyonlar Uluslararası Bağışıklık Cemiyeti (*International Immunocompromised Host Society*) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (*Infection Diseases Society of America*) tarafından önerilen tanımlar doğrultusunda aşağıda sunulmuştur (17).

1. Nedeni Bilinmeyen Ateş: Belirgin klinik ve mikrobiyolojik bulgu olmaksızın yeni başlayan ateş; ateşin $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ olması veya $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde en az 1 saat sürmesi veya belirgin bir neden olmaksızın 12 saatte en az 2 kez tekrarlamasıdır.
2. Klinik Enfeksiyon: Ateşle beraber enfeksiyona ait tanısal işaretlerin bulunması, özellikle pnömoni veya mikrobiyolojik kanıt olmaksızın deri/yumuşak doku enflamasyonunun varlığıdır.

3. Mikrobiyoloji İle Kanıtlanmış Enfeksiyon: Ateşle birlikte patojen mikroorganizmaya ait laboratuvar bulgusunun olmasıdır. Ayrıca tanımlanmış lokalize enfeksiyon varlığı veya lokalize enfeksiyon olmaksızın kan kültüründe patojenik ajanın üremesidir.

Enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler:

1. Nötropeni
2. Anatomik bariyerlerin zedelenmesi
3. Hücresel ve/veya humoral immünite bozukluğu
4. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı
5. Tıkaçıcı olaylar
6. Merkezi sinir sistemi fonksiyon bozukluğu
7. Total parenteral beslenme
8. Sitotoksik kemoterapi ve /veya radyoterapi
9. İnvazif girişimler

1. Anatomik Bariyerlerin Zedelenmesi: Deri ve mukoza bütünlüğü savunma sistemi olarak önemlidir. Deri, gastrointestinal sistem (GİS) ve trakeobronşiyal sistem mukozaları invazyonu önlemektedir. Normal flora bir aerop ve birkaç anaeropdan oluşurken hastaneye yatıştan 24 saat sonra bu flora, yerini Gram negatif aeroplara bırakır (18). Kanseri hastalardaki enfeksiyonların %80'i endojen flora kaynaklıdır ve bu mikroorganizmaların yarısı hastaneye yatıştan sonra alınmaktadır (19).
2. İmmünite Bozukluğu: Kanseri çocukların immün sistemleri kanserin direkt etkisi ile ya da kullanılan kemoterapinin etkilerine bağlı olarak baskılanır. Sitotoksik ajanların ve radyoterapinin immün sistem üzerine çok çeşitli etkileri olduğu kanıtlanmıştır (13).
3. Geniş Spektrumlu Antibiyotiklerin Kullanımı: Kanseri hastalarda yatışlarda kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler hastaların florasını değiştirmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan ve uzamış nötropenisi olan hastalarda özellikle *candida* ve *aspergillus* gibi fırsatçı fungal ajanlarla enfeksiyon riski artar (8).

4. Tıkaçıcı Olaylar: Gastrointesitinal sistem, genitoüriner sistem, solunum sistemi pasajlarının tümör kitleleri tarafından tıkanması ile bakteri ve mantarların kolonizasyonunu kolaylaştır (2, 3, 20).

2.1.3. Enfeksiyon Etkenleri

1. Bakteriyel etkenler: Nötropenik hastalarda bakteriyel patojenler daha sık hastanın kendi florasından kaynaklanır. Kemoterapi öncesi dönemde Gram pozitif mikroorganizmalar, kemoterapi sonrasında ise Gram negatif basiller (*E. coli*, *Klebsiella species* ve *Pseudomonas aeruginosa*) en sık görülen mikroorganizmalardır (21). Febril nötropeni kavramının ortaya konulduğu ve çalışmaların başladığı 30 yıl öncesinde etkenlerin üçte ikisi Gram negatif çomaklar, üçte biri Gram pozitif koklar olarak verilmekte idi. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) verilerine göre 1980'lerin ortalarından itibaren Gram pozitif enfeksiyonlar artmaktadır (22). Önceleri masum bir etken olarak bilinen alfa hemolitik streptokokların son zamanlarda özellikle fulminan septik şok tablosuna yol açabildiği bildirilmiştir (23-25). Nötropenik Hastalarda görülen bakteriyel etkenler Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Nötropenik hastalarda bakteriyel etkenler:

<u>Gram (+) bakteriler</u> <i>Stafilococcus aureus</i>, Koagulaz negatif (<i>Stafilococcus epidermidis</i> ve diğerleri) Streptokoklar (alfa hemolitik ve grup D) Enterokoklar <u>Gram (-) bakteriler</u> <i>Echerichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i>	<u>Seyrek rastlananlar</u> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Bacillus spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Salmonella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Hemophilus influenza</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Mycobacterium spp.</i>
--	---

2. Viral etkenler: Herpes grubu virüsler hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir. *Herpes simplex virus (HSV)*, *Varicella zoster virus* ve *Sitomegalovirus (CMV)* birçok çocukta primer enfeksiyon oluştururken vücutta latent olarak

kalır. Latent virüs, kanser nedeni ile kemoterapi alanlarda ve transplantasyon yapılanlarda tekrarlayan enfeksiyonlara neden olur (26).

3. Mikotik etkenler: Fungal enfeksiyonlar, kanserli çocuklarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. (27) Son iki dekat da immün yetmezlikli çocuklarda fungal enfeksiyon sıklığı belirgin şekilde artmıştır (26). Fungal enfeksiyonlar uzun süren nötropenik ataklarda sekonder enfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. Bunun yanında bazı hasta gruplarında özellikle *candida* ve diğer mantar türleri primer enfeksiyonlara sebep olabilir (28).
4. Parazit etkenler: Paraziter etkenler kanserli çocuklarda endemik bölgeler haricinde nadir görülür. Ancak *crptosporidium* sık görülür. *Strongyloides stercoralis* ve *Toxoplasma gondi* de nadir etkenler arasındadır (26).

2.1.4. Nötropenik Ateşli Hastanın Değerlendirilmesi

Anamnez:

İyi bir anamnez alınmalıdır. Mevcut olan yakınmalar sorgulanmalıdır (öksürük, karın ağrısı, yan ağrısı vb.).

Fizik Muayene:

Nötropenik hastalarda enfeksiyon belirtileri olmayabilir. İyi fizik muayene yapılması gerekir.

Nötropenik ateşli hastaların en sık enfeksiyon gelişen bölgeler incelenmelidir. Sessiz enflamasyona ilişkin bulguların araştırılması önemlidir. Bu bölgeler dış eti, farenks, alt özofagus, akciğerler, anüs de dahil olmak üzere perine, cilt, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, vasküler kateter giriş bölgeleri ve tırnak etrafındaki dokular çok dikkatlice muayene edilmelidir (10, 29).

Tanısal İncelemler:

1. Mikrobiyolojik İncelemeler: Ampirik antibiyotik tedavisine başlamadan önce her hastadan kan, idrar, balgam, dışkı kültürü gibi olası enfeksiyon odaklarından kültür örneklerinin alınması önerilmektedir (30). Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen nötropenik enfeksiyonlar da bir kan kültüründe etkenin izole edilmesi koagülaz-negatif stafilokok veya korinobakteri türleri gibi sık karşılaşılan deri kontaminantları izole edilebilmektedir. Bu ataklarda en az iki kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi bakteriyemi olarak değerlendirilmektedir. Ancak bir kültürde

bile ürerse hastanın kliniği ile beraber değerlendirilmelidir. Yaygın *candida* enfeksiyonlarının yalnızca %35'inde etkenin izole edilebildiği gösterilmiştir (31). Boğaz kültürü alınması rutin olarak önerilmez. Klinik bulgu varsa kültür yapılır. Kolonizasyon düşünülen üremeler (*E. coli*, *S. viridans*, *Candida*, *P. aeruginosa* vb.) patojen olarak ele alınmamalı, hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmeli gereksiz antimikrobiyal tedaviye yol açmamalıdır. İdrar tetkiki ve kültürü nötropenik ateşi olan her hastadan önerilir. Kültür için örnek alınmadan önce perine/üretra ağzı serum fizyolojik ile temizlenir (32). Nötropenik hastalarda idrar kültürü değerlendirilirken patojen ve kolonize olmuş etkenin ayrılması önemlidir. İdrar kültürünün üriner sistem belirti ve bulguları olan, üriner kateteri olan ya da rutin idrar incelemesinde anormallik saptanan hastalarda yapılması önerilmektedir (33). Pnömoni tanı ve tedavisi sırasında endikasyona göre bronkoalveolar lavaj ve balgam kültürü yapılır. *Pnömocistis carini* pnömoni tanısı için elde edilen materyelde Gomori methenamine silver nitrate ya da toluidin boyası yapılarak kist ya da trofozoitlerin gösterilmesi gerekmektedir. CMV pnömonisi için polimeraz zincir reaksiyonu ve insitu nükleik asit hibridizasyonu yapılmalıdır (34). *Aspergillus* sinüziti ve pnömonisi gibi enfeksiyonların tanısında doku biyopsisi ve kültürünün yapılması önerilmektedir (35). *C. albicans* pnömonilerinde balgam kültürünün pozitif olmasının tanısal değerinin olmadığı belirtilmektedir. Tanı etkenin histopatolojik olarak gösterilmesine dayanır (36). Gastroenteritli nötropenik hastalarda bakteriyel, viral ve protozoal etkenlerin araştırılması gerekmektedir (37). Enfekte olduğu düşünülen deri lezyonlarından sitolojik inceleme ve kültür için aspirasyon ya da biyopsi yapılabileceği belirtilmektedir (36).

2. Radyolojik İncelemeler: Yakın zamana kadar, her olguda rutin bazal akciğer grafisi çekilmesi önerilirdi (38). Ancak son yıllarda bazı çalışmalarda rutin akciğer grafisi önerilmemektedir. Eğer solunum yolu enfeksiyonu bulguları varsa veya ayaktan tedavi uygulanacaksa, grafi önerilmektedir (10). Akciğer grafisi normal olan febril nötropenik olguların yarısında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile

pnömoni bulguları saptandığı bildirilmiştir (39). Solunum sistemi enfeksiyonu bulguları olan akciğer grafisi bulgusu olup düzelmeyen, fungal enfeksiyon düşünülen hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir. Gerekirse iki hafta arayla tekrarlanır (40). Tiflit açısından ayakta direkt karın grafisi çekilebilir (40).

3. Diğer Tetkikler: Çeşitli enfeksiyonların tanısında serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) serolojik tetkikler yardımcı olabilir (10).

2.1.5.Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları

1. Akciğer Enfeksiyonu: Nötropenik çocukta en sık enfeksiyon odağı akciğerlerdir. Akciğer enfeksiyonuna neden olan etkenler bakteriler, virüsler, mantarlar, paraziter nedenler, mikoplazma ve mikobakterilerdir (20). Nötropenin erken döneminde lokal veya yaygın infiltrasyonu olan çocuklarda ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hastada düzelme olduktan sonra 10 veya 14 gün antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. En sık karşılaşılan patojenler *S. pneumonia*, *H. influenza*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve hastaneden kazanılmış Gram negatif basiller olan *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *E. coli*'dir. Antibakteriyel tedaviye rağmen klinik düzelmeyen ve infiltrasyonlar ilerleme gösteriyorsa ileri tanısal incelemeler gerektiren *Mycobacterium* ve *Nocardia* türü bakteriler ya da invazif mikotik enfeksiyon etkenleri düşünülmelidir (26).

Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi fungal kaynaklı enfeksiyonların tanınmasında faydalı olabilir (41). Fungal enfeksiyonların ciddi seyretmesi nedeni ile hasta invazif girişimlere (açık akciğer biyopsisine) uygun değilse, ampirik olarak yüksek konvansiyonel amfoterisin B veya amfoterisin B'nin lipit formu kullanılmalıdır (42).

Nötropenik çocukta difüz interstisyel infiltrasyon varlığında acil değerlendirme ve inceleme gerekir. Ayırıcı tanı sık görülen solunum yolu patojenleri olan *legionella*, *mycoplasma* türleri ve profilaksi almayan çocukta *Pnömosistis carini*'yi içermelidir. Sık görülen solunum yolu patojenleri sıklıkla üst solunum yolu bulguları ile kendini gösterir.

Respiratuvar sinsityal virüs, influenza ve parainfluenza virüsleri için nazofarengeal yıkama sıvısı incelenmelidir. Balgam incelemesi ve nazofarengeal lavaj ile tanı konamıyorsa bronkoskopi düşünülmelidir (43). Nötropenik çocuklar da *Pnömosistis carini* açısından risk altındadır. Hafif dispne, ateş, hipoksemi ve difüz infiltrasyon tablosu gelişir. *Pnömosistis carini* pnömonisi akut ve fulminan seyreder. Bronkoalveolar lavaj %80 tanı koydurucudur. Profilaktik trimetoprim-sulfametaksazol kullanımı ile sıklığı azalmıştır (44).

Nötropenik çocuklarda CMV enfeksiyonu daha sık kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuklarda görülür. Ağır dispne, hipoksemi, yaygın infiltrasyon görülür. Tedavisinde gansiklovir kullanılır (45).

2. Mukozit: Kemoterapi veya radyoterapi nedeni ile ağız mukozasında ortaya çıkan enflamasyon ve ülserasyon mukozit olarak adlandırılır. Kanser ile ilişkili ağrının önemli bir sebebini oluşturur. Yaşam kalitesini düşürür, analjezik ve paranteral beslenme desteği gerektirebilir (46). Ülsera mukoza ağız içi normal flora bakterilerinin giriş yapabileceği bir kapı rolü oynar (47, 48). Özellikle antimetabolitler (metotreksat) ve antitümör antibiyotikler (Doksarubisin) mukozite yol açar. Kandidal lezyonlar sıklıkla nystatin ile düzelir (26). Mukozal lezyonlardan viral etken olarak en sık HSV izole edilmiştir. Tedavide oral asiklovir başlanır. Ciddi olgularda intravenöz asiklovir verilebilir (40).
3. Gastrointestinal Enfeksiyonlar: Yoğun kemoterapi kullanılması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mukozal bütünlüğün bozulmasına neden olur. Safra yolları ve gastrointestinal sistemin primer veya metastatik kitle ile tıkanması enfeksiyon riskinin artmasına neden olur. Sitozin arabinozit ve metotreksat gibi sitostatik ilaçlar veya tümör infiltrasyonu ile bağırsak epitelyumunun zedelendiği durumlar yüksek risk grubunu oluşturur (20).

Nötropenik hastalarda gastrointestinal sistem mukozasının mikroorganizmalarla invazyonu ile çekum veya apandisitte nekrotik enteropati oluşur. Bu durum nötropenik enterokolit ya da tiflit olarak tanımlanır (49). Ateş, karın ağrısı sağ alt kadranda hassasiyet vardır.

Enfeksiyon hızlı ilerler. En sık etken *Clostridium septicum*'dur (50). Antibiyotik kullanımı ile ilişkili kolit daha çok *Clostridium difficile* toksini ve invazyonuna bağlıdır. Kemoterapide kullanılan ilaçlar *Clostridium difficile*'nin yol açtığı kolit riskini arttırmaktadır (51).

Perianal enfeksiyonlar kemoterapinin başlangıcında nadir görülmekle birlikte, uzamış (> 7 gün) ve derin nötropeni (<100/mm³) durumlarında risk artmaktadır (42). En küçük renk değişikliği ya da ağrı olması gibi durumlarda anorektal enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve tedavi başlanmalıdır. Enfeksiyon etkeni olarak Gram negatif basiller, enterokoklar ve anaeroplara olabilir. Bu nedenle antibiyotik seçimi geniş spektrumlu olmalı ve anaeroplarda içermelidir.

4. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları: Febril nötropenik hastalarda nadir görülmektedir. Ancak cerrahi müdahalelere maruz kalan ventriküloperitoneal şant gibi cerrahi müdahale yapılan hastalar risk taşır. *Staphylococcus*, *corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, *enterococcus*, Gram negatif basiller ve *candida* etken olabilir. Ateş, baş ağrısı gibi bulgular olabilir. Bazen herhangi bir bulguda olmayabilir (46).
5. Üriner Sistem Enfeksiyonları: Nötropenik hastalarda görülen önemli bir durumdur (52). Spesifik bulgu varsa idrar kültürü önem arz eder.
6. Kateterle İlişkili Enfeksiyonlar: Hastalarda santral venöz kateter olması tedavi uygulamalarını, kan transfüzyonlarını ve tetkik için kan alınmasını kolaylaştırmıştır. Kateter uygulanmasının dezavantajları; tromboz ve enfeksiyon riski taşımasıdır.

Katetere bağlı enfeksiyon riski %2,7-60 oranındadır (53).

a) Kateterle ilişkili bakteriyemi: Kateterden elde edilen kan kültüründe üreme saptanmasına karşılık periferik kanda üreme saptanmamasıdır. Bazı merkezlerde yapılan çalışmalarda katetere bağlı bakteriyemi tanısı için etkenin kateterden elde edilen kan örneğindeki koloni sayısının periferik kandaki koloni sayısından 10 kat fazla olması tanı için yeterli varsayılmaktadır (53, 54).

b) Çıkış yeri enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinde 2 cm'lik alan içinde olan eritem şişlik ve püy gelmesi olarak tariflenebilir. Beraberinde kateterden alınan kan örneklerinde üreme olabilir ya da olmayabilir.

c) Tünel enfeksiyonu: Kateter tüneli boyunca eritem ve/veya hassasiyetin varlığıdır.

Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar da en sık Gram (+) mikroorganizmalar etkindir. Sıklıkla kültürde koagülaz negatif stafilocoklar izole edilir. Bunun yanında sık hastaneye yatıştan dolayı Gram negatif basiller ile kolonizasyon riski yüksektir. Daha düşük oranda da anaerop ve fungal etkenler sorumludur (53-55).

Kateter çıkarma endikasyonları: Kardiyak instabilite, hipotansiyon, uygun antibiyotik tedavisinin 48 saat veriliyor olmasına rağmen kültürde üremenin devam ediyor olması tünel enfeksiyon varlığını düşündürür. Bunlar haricinde fungal patojenler (*candida*, *fusarium*), *Bacillus cereus*, *mycobacterim* türleri ile olan enfeksiyonlarda da kateterin çıkarılması önerilir (56, 57).

Tablo3: Kateterle ilişkili enfeksiyonlarda sık görülen mikroorganizmalar

Sık görülenler

Koagülaz negatif stafilocoklar

Staphylococcus aureus

Enterokoklar

Candida albicans

Candida albicans dışı *candida*

Daha az görülenler

E.coli

Klebsiella

Pseudomonas aueruginosa

Acinetobacter

Enterobacter

Diğer

2.1.6. Nötropenik Ateşte Tedavi Prensipleri

Nötropenik hastalarda enfeksiyon hızlı ilerlemektedir. Erken dönemde ölümleri önlemek için ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması gerekmektedir. Schimpff ve ark. (29) 1970’li yılların başlarında nötropenik hastalarda Gram (-) bakteriyemi ikincil ölüm oranlarının %90’a ulaştığından enfeksiyondan şüphelenildiğinde antibiyotik tedavisinin başlanmasını önermektedir.

Başlangıç tedavisinde özellikle *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere Gram negatif basilleri ve Gram pozitif kokları içeren etkili bir antibiyotik seçimi yapılmalıdır (27). Kullanılan antibiyotik tedavisi bakterisit olmalı, serumda ve dokuda bakterisidal doz oluşturacak düzeye ulaşacak dozlarda kullanılmalı, en olası patojenleri kapsayan spektrum içermelidir (18). Oral antibiyotik tedavisi başlangıçta önerilmemektedir. Bununla birlikte 2004’te yayınlanan Türk Pediatrik Febril Nötropeni kılavuzunda bazı düşük riskli çocuklarda parantral 3. gününde, afebril hale geldiklerinde tedavinin evde oral sefiksim ile tamamlanabileceği bildirilmektedir (10, 11).

İntravenöz antibiyotik tedavisinde kullanılacak antibiyotik geniş spektrumlu, bakterisidal, düşük toksisiteli ve kolay kullanılabilirliği olmalıdır. Kombinasyon tedavileri 1980’li yılların sonlarına kadar birçok merkezde standart tedavi rejimiydi. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda monoterapilerin kombinasyon tedavileri kadar etkili olduğu, toksisitenin daha az olması nedeni ile avantajlı olduğunu göstermişler (10, 58).

Monoterapi ile ilgili yapılan çalışmalarda monoterapi ve çoklu kombinasyon tedavileri arasında belirgin fark olmadığı saptanmış. Monoterapinin standart tedavi olabileceği belirtilmiştir (34, 59). IDSA’nın kılavuzunda seftazidim, sefepim, meropenem, imipenem monoterapide kullanılabileceği belirtilmiştir (33). Piperasilin-Tazobaktamda monoterapide etkili bulunmuş. Fakat diğer ilaçlarda olduğu gibi geniş çalışmalar yapılmamıştır (58, 60). Monoterapi esnasında hasta, tedaviye yanıtızsızlık, sekonder enfeksiyon gelişimi ve ilaca karşı direnç açısından yakından izlenmelidir. Hastanın kliniği kötüleştiğinde tedaviye yeni antibiyotik eklemek gerekebilir.

Düşük ve orta riskli hastalarda monoterapinin yeterli olabildiği kabul edilmekle birlikte, kemik iliği transplantasyonu yapılmış, şiddetli mukoziti olan, streptokokus viridans ile bakteriyemi gelişme riski olan, daha önce antibiyotik tedavisi almış riskli hastalarda monoterapi tedavisi dikkatli kullanılmalıdır (33). Monoterapide kullanılan

ilaçların dezavantajı etki spektrumu genellikle koagülaz negatif stafilokok, metisilin dirençli stafilokok, vankomisin dirençli enterokok, bazı penisiline dirençli streptokok suşları ve viridans streptokokları içermemektedir. Monoterapinin başlıca avantajları uygulama kolaylığı, düşük maliyet ve düşük toksisite olarak sıralanabilir (2, 61). İmipenem monoterapisi diğer antibiyotik kombinasyonları ile karşılaştırıldığında yüksek klinik etkinlik saptanmış. Ancak MRSA (Metisilin dirençli stafilokokus aureus), *Pseudomonas spp.* *Xanthomonas maltophilia* ve fungal enfeksiyonlarla oluşan süper enfeksiyonlarda artış saptanmıştır (62).

Glikopeptit içermeyen kombine tedavide bir aminoglikozit ile beta-laktam antibiyotik birlikte kullanılmaktadır. Aminoglikozit+antipsödomonal etkili

1. Karboksipenisilin/üredopenislin (tikarsilin-klavulanik asit/piperasilin-tazobaktam)
2. Aminoglikozit+Antipsödomonal etkili sefalosporin (sefepim/seftazidim)
3. Aminoglikozit +(imipenem-silastatin/meropenem)

Kombinasyonları en sık kullanılan kombinasyonlardır (10).

Başlangıçta seçilen kombinasyon ne olursa olsun mutlaka antipsödomonal etkinliği olmalıdır (63).

Çocuk yaş grubunda nötropenik enfeksiyonlarda inhibitörlerin kullanımıyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Erişkin yaş grubunda piperasilin/tazobaktam, sefoperazon/sulbaktam ile yapılan çalışmalarda direncin azaldığı gösterilmiştir (64, 65). Sefoperazon antipsödomonal etkili 3 kuşak sefalosporindir. Beta laktamaz üretmeyen Gram negatif olan psödomonasa karşı etkilidir. Ancak bu bakteriler çoğu kez beta lakatamaz üretir. Sefoperazon, sulbaktam ile kombine edildiğinde bu bakterilere karşı etkili hale gelir. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda bu kombinasyon ile direnç %4 tespit edilmiştir (66).

Glikopeptit içeren kombine tedavi şekli ise, kullanım sıklığının artması dirençli suşlara yol açacağından kullanımı endikasyonlarla sınırlandırılmıştır (10, 67). Başlangıç tedavisinde glikopeptit kullanılan bir çalışma tedavi başarısı açısından anlamlı bulunmuş. Ancak tedavi süresi ve mortalitede fark bulunmamıştır. Nefrotoksisite ve yan etki açısından artış saptanmıştır (67). Kateterle ilişkili enfeksiyonlarda, MRSA veya penisilin dirençli pnömokok kolonizasyonunda, kan kültüründe Gram pozitif üreme saptandığında, hipotansiyon, kardiyovasküler bozukluk, ağır mukozit durumunda

kullanılmalıdır (67). Nötropenik ateş başlangıç tedavisinde glikopeptit ekleme endikasyonları Tablo4’ te gösterilmiştir (10).

Tablo4: Nötropenik ateş başlangıç tedavisinde glikopeptit ekleme endikasyonları

-
- Beklenen ağır nötropeni süresi 10 günden fazla olan hastalarda,
 - Akut solunum yolu yetmezlik sendromu,
 - İntravenöz (IV) kateter giriş yerinde enflamasyon veya tünel enfeksiyonu,
 - Tekrarlayan febril nötropenik atak,
 - Ağır mukozit,
 - Kinolon profilaksisi kullanım sonrası,
 - Penisilin veya sefalosporine dirençli pnömokok veya metisiline dirençli stafilokok kolonizasyonu varsa glikopeptit antibiyotiğin eklenmesi gereklidir.
-

Ampirik antifungal eklenmesi açısından bakıldığında, uzun süren nötropenik hastalarda etkili antibakteriyel tedaviye rağmen ateş devam ediyorsa fungal enfeksiyon akla gelmelidir (32, 33). Uzun süren ağır nötropenik ataklar, kemoterapi ve viral enfeksiyona bağlı mukozal hasar, kortikosteroid kullanımı, total parenteral beslenme ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı fungal enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırır (58, 68). Nötropenik hastalarda invaziv fungal enfeksiyonun tanısı güçtür. Ateşin enfeksiyonun tek belirteci olabileceği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ampirik antibiyotik kullanımı, yedi günden uzun süren ateş ve nötropeni durumu invazif fungal enfeksiyonunu düşündürmelidir (69). Ampirik antifungal tedavi endikasyonları Tablo5’te gösterilmiştir (69).

Tablo5:Ateşli nötropenik hastada amfoterisin B ekleme endikasyonları (69)

- Bir haftadan uzun süren ateş,
- Uzun süreli nötropenisi olan hastada bir hafta ya da daha sonra ateşin yinelemesi
- Nötropenin düzelmesi sırasında süregen ya da yineleyen ateş
- Sinus duyarlılığı ve yüzde şişlik
- Nazal mukozada siyah kabuklu, ülseratif lezyonlar (*aspergillus*)
- Antibiyotik kullanımına rağmen devam eden pulmoner infiltrasyonlar ya da yeni fokal lezyonlar

Bazı yaklaşımlarda beş veya yedi günde ateşi düşmeyen hasta grubunda beklenmeden antifungal tedavinin başlanmasını önermektedir.

Amfoterisin B deoksikolat ve amfoterisin B lipit formunun tedavi başarıları benzerdir. Ancak amfoterisin B deoksikolat yan etkisi daha fazladır. Amfoterisin B'nin lipit formunda serum kreatin düzeyinde daha az artış, infüzyonla ilgili daha az reaksiyon olduğu gözlemlenmiştir (70).

Aspergillus enfeksiyonlarının ve dirençli *candida* enfeksiyonlarının sık gözlemlenmediği merkezlerde flukonazol kullanılmıştır (71).

Kaspofungin ile ilgili yapılan çalışmalarda varikanazol, amfoterisin B ve itrakanazole dirençli *aspergillus*' lara karşı etkili bulunmuş, Amerika Gıda ve İlaç Kontrolü Birimi (FDA) onayı almıştır (10, 72).

Nötropeniden çıkıldığında klinik durumu iyi ve radyolojik görüntülemelerde fungal enfeksiyon düşündürecek bulgu yoksa ilaç kesilebilir. Uzamış nötropenilerde 2 haftalık tedavi sonrasında klinik ve radyolojik bulgular iyiye tedavi kesilir. Nötropeni devam ediyorsa yüksek risk grubundaysa hastanın tedavisine devam edilmelidir (10, 73).

Antiviral tedavisi başlanmasında ise, viral enfeksiyona ait klinik ve tetkik bulgusu yoksa başlanmaz. *Herpes* ve *Varisella Zoster* enfeksiyonlarına yönelik asiklovir başlanması önerilmektedir. CMV enfeksiyonu kök hücre nakli yapılan hastalarda düşünülmelidir. CMV enfeksiyonu tedavisinde gansiklovir başlanmalıdır (10, 40, 71).

Ampirik antibiyotik seçimi ve tedavide değişikliklerinde ise izlenen yol antibiyotik tedavisine başlamadan önce hastalar düşük ve yüksek riskli gruplar olarak

ayrılmalıdır. İzole edilen etkenler ve antibiyotik direnç paternindeki değişiklikler her merkezin kendi ampirik antibiyotik tedavisini belirlemesi açısından önemlidir (74, 75).

Altta yatan hematolojik kanseri olan yoğun kemoterapi almış ya da alması planlanan, beklenen nötropeni süresi 10 günden uzun olan ve bu dönemde çoğunda MNS $<100/\text{mm}^3$ olan hastalar yüksek riskli gruba girmektedir. Altta yatan hastalığı remisyonda, klinik olarak genel durumu iyi ve kemik iliğinin baskılanmasının düzeleceğine ait bulguların (MNS $>100/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $>75,000/\text{mm}^3$) olduğu hastalar düşük riskli hastalar olarak kabul edilmektedir. Eğer risk yüksekse intravenöz antibiyotik tedavisi verilmeli, risk düşükse intravenöz ya da oral tedavi verilebilir (73). Çocuklarda bazı çalışmalar bulunmasına rağmen oral tedavi önerilmemektedir.

Risk değerlendirmesinden sonra karar verilmesi gereken noktalardan biri de başlangıç tedavisinde glikopeptit kullanılmasıdır. Endikasyon kapsamı içinde kullanılması önerilmektedir. Rutin kullanımı önerilmemektedir (71).

Başlangıç tedavi rejimi en az üç gün sürdürülmelidir. Antibiyotiğe devam kararı hastanın kliniğine göre verilir. Hastanın durumu üç günden önce bozulursa tedavi tekrar gözden geçirilir. Klinik olarak iyi ve kültür sonuçlarına göre tedavi değişikliği gerekmeyen hastalarda febril kalmalarına rağmen tedavi değişikliği beş gün beklenebilir. Etiyoloji saptanmış hastalarda ise tedavi değişikliği gözden geçirilerek tekrar yapılabilir (10, 38, 75, 76, 77).

İlk 3 ve 5 günde ateşi düşen hastalarda tedavi yaklaşımı bu dönemde önemli iki nokta vardır. Etken saptanması ve hastanın klinik durumu önemlidir. Etken saptandıysa etkene yönelik tedavi değişikliği yapılması ve en az yedi gün tedavi verilmelidir (71). Etken saptanamadıysa üç gün intravenöz antibiyotik tedavisinden sonra oral sefiksim tedavisi ile devam edilmelidir (78, 79).

İlk 3-5 günde ateşi düşmeyen hastalarda tedavi yaklaşımında ise hastanın genel durumunu değerlendirmek için üçüncü gün değerlendirme önemlidir. Enfeksiyon odağı olmayan ateşi devam eden hastalarda ilaç kan düzeyi yetersizliği, kateter enfeksiyonu, sekonder enfeksiyon, tedavi dirençli enfeksiyon, abse düşünülmelidir (80).

Genel durum bozukluğu olmayan ve nötropenin düzelme durumu olan düşük riskli hasta grubunda antibiyotik tedavisine 5. güne kadar devam edilir.

Genel durum bozukluğu varsa antibiyotikler değiştirilebilir. Monoterapi alıyorsa aminoglikozit eklenebilir. Endikasyon oluşmuşsa glikopeptit eklenir. Eğer ateş beş-yedinci günde devam ediyorsa antifungal tedaviye eklenir (10, 71).

Febril nötropenik ateşte tedavi süresine hastanın kliniğine göre karar verilir. Hastanın son iki günde ateşi yoksa ve son iki gün nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde ise antibiyotik tedavisi kesilebilir (10, 71). Febril nötropeni ataklarında antimikrobiyal tedavi ilkelerine göre antibiyotik tedavisi en az yedi gündür (10, 38).

Enfeksiyon odağı saptanmayan ağır nötropenik hastalarda 14 gün antifungal tedavisi değişkendir. Eğer fungal enfeksiyon saptanmışsa ajan ve hastanın derecesine göre karar verilir. Fungal enfeksiyon bulunmadıysa antifungal ilacın ne kadar verileceği net değildir (80). Kliniği iyi nötropenisi düzelmiş hastalarda fizik muayenesi normal ve toraks ve abdomen tomografileri normalse antifungal tedavi iki haftaya tamamlanıp kesilmesi önerilmektedir (81, 82).

Koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı nötropenik hastalarda rutin olarak verilmesi önerilmemektedir. Genel durumu bozukluğu yaratacak pnömoni, hipotansif ataklar, sistemik fungal enfeksiyon, enfeksiyona sekonder çoklu organ yetmezliği ve nötropenin uzaması bekleniyorsa kullanılabileceği bildirilmiştir (10, 83).

Granülosit transfüzyonu için ağır ve uzun nötropenisi olan, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen sepsisli hastalar, ilerleyen bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar da kullanılabileceği bildirilmiştir (84).

Profilaktik antibiyotik tedavisinde kullanılan antibiyotikler ise trimetoprim sulfametaksazol ve kinolonlardır (10). *Pnömosistis carini* enfeksiyonu açısından risk altındaki hastalar lösemi, AIDS, bazı solit tümörlerde kullanılabilir. Ancak bazı bakteriler antibiyotik direnci geliştirebilir. Oral *candida* oluşabilir (10).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalında 2006 ile 2010 yılları arasında takip edilen kanserli çocuklarda üreme oranlarını, üreyen etkenleri ve antibiyotik dirençlerini saptamak amacı ile 0-17 yaş grubunda lösemi, lenfoma, nöroblastom, Wilms tümörü, ependimom, medulloblastom, hepatoblastom, osteosarkom, pulmonerblastom ve teratom tanılı hastalar çalışmaya alındı. Çalışma için 26/05/2009 tarihinde İnönü Üniversitesi Etik Kurulundan 2009/48 protokol numarası ile onay alındı.

Hastaların tam kan sayımı, periferik yayma, mutlak nötrofil sayısı, C-reaktif protein (CRP), kan kültürü, idrar kültürü, antibiyogramları incelendi. $CRP \geq 8$ IU/ml olması pozitif olarak değerlendirildi.

Kan kültürü Bact-Alert otomatize kan kültürü sistemi yöntemiyle çalışılmıştır. Konvansiyonel idrar kültüründe mikoorganizmaların identifikasyonu yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby Baver Diskdifüzyon yöntemi ile CLSI (Clinical and laboratory standarts institute) kriterlerine göre çalışılmıştır. Periferik yayma Wright boyası ile boyandı ve mikroskop ile değerlendirildi. Kan sayımı direnç usulü ile çalışılmış. CRP nefelometrik yöntemle değerlendirilmiştir.

Mutlak nötrofil sayısı (MNS)= % (PMNL + çomaklar) x beyaz küre sayısı olarak hesaplandı (87). MNS $<500/mm^3$ olan hastalarda aksiller yoldan bir kez $38,5^{\circ}C$ 'yi aşan veya dört saat ara ile en az iki kez $38^{\circ}C$ olan veya $38^{\circ}C$ 'yi aşan vücut ısısı nötropenik ateş olarak değerlendirildi (7, 54).

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın tanısı ve son durumu belirlendi.

Ateş etiyojisi açısından hastalar dört gruba ayrıldı. Klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı bulunmayan hasta grubu nedeni bilinmeyen ateş olarak tanımlandı. Mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı bulunmayıp klinik bulgularla

enfeksiyon tespit edilenler klinik olarak saptanmış enfeksiyon şeklinde adlandırıldı. Bakteriyemi mevcut olanlar, bakteriyemi pozitif mikrobiyolojik dökümanente enfeksiyon, bakteriyemi olmadan diğer kültür örneklerinde üreme tespit edilenler bakteriyemi negatif mikrobiyolojik dökümanente enfeksiyon biçiminde sınıflandı (86).

Tedavi döneminde ateşli gün sayısı, fizik muayene farklılıkları, mutlak nötrofil sayısı, nötropenin süresi, antibiyotik değişikliği yapıp yapılmadığı, antibiyotik yan etkisi, antifungal eklenip eklenmediği, port kateteri takılıp takılmadığı, kültürlerde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları belirlendi.

Febril nötropeni nedeni ile takip edilen hastaların 2006 ile 2010 yılları arasında kültürlerinde üreyen etkenler, üreme oranları ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayarda veri tabanı olarak oluşturularak *Statistical package for social sciences* (SPSS) 13 istatistiksel programı ile analiz edildi. Öncelikle tüm gruplardaki değerlendirmeler normal dağılıma uygunluk yönünden test edildi ve değerlerin normal dağılıma uyduğu görüldü. Bu nedenle değerlendirme yapılırken parametrik testler kullanıldı. grupların karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanıldı. İstatiklerde $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2006 ile 2010 yılları arasında lösemi, lenfoma, teratom, nöroblastom, osteosarkom, hepatoblastom, pulmonerblastom, Wilms tümörü, ependimom, medulloblastom tanıları ile izlenen 57 hastadaki 111 nötropenik ateş atağı değerlendirmeye alındı.

Değerlendirilen hastaların 36'sı erkek (%63,2), 21'i kız (%36,8) idi. Yirmi dokuz hastada bir, on iki hastada iki, dokuz hastada üç, beş hastada dört, bir hastada beş, bir hastada altı atak görüldü. Hastaların ortalama yaşları $6,9 \pm 0,3$ yıl (1- 17) idi.

Hastaların CRP düzeyleri $47,5 \pm 4,6$ IU/ml (3-192), trombosit sayısı $86,2 \pm 6,9/\text{mm}^3$ (7-422), beyaz küre sayısı $600 \pm 40/\text{mm}^3$ (100-3000), MNS $190 \pm 10/\text{mm}^3$ (100-500) idi.

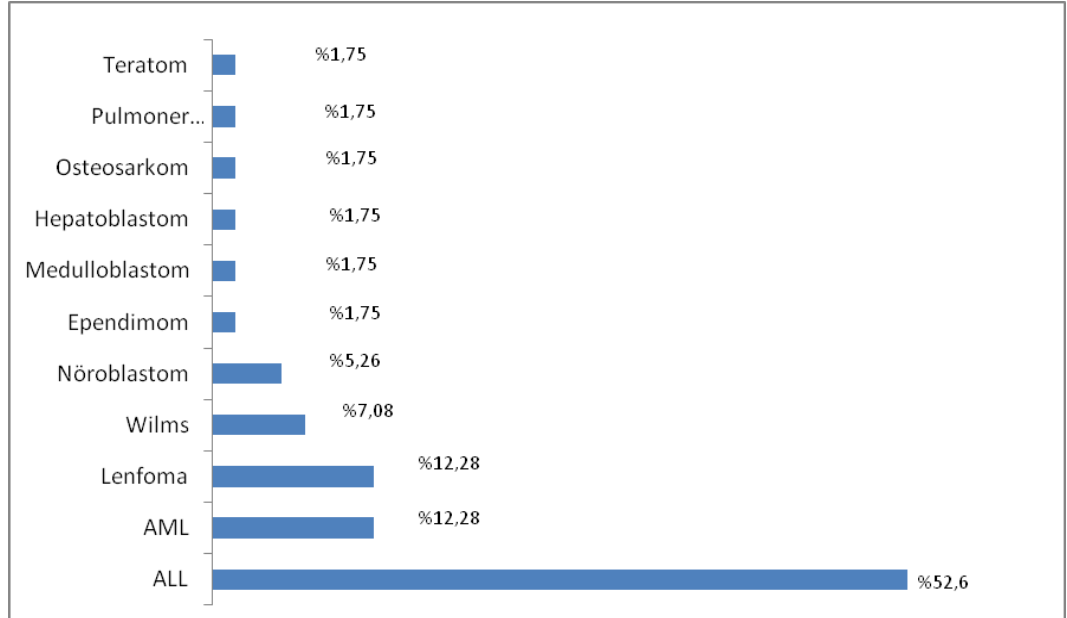
Tanı anında 60 atakta MNS $100/\text{mm}^3$ altındayken, 51 atakta MNS $100-500/\text{mm}^3$ aralığında idi.

Hastaların 30'u ALL (%52,6), yedisi AML (%12,28), yedisi lenfoma (%12,28), Lenfoma tanısı ile takip edilen hastaların dördü Hodgkin dışı lenfoma (%7,0), üçü Hodgkin lenfomaydı (%5,28). Dördü Wilms tümörü (%7,08), üçü nöroblastom (%5,26), biri ependimom (%1,75), biri medulloblastom (%1,75), biri hepatoblastom (%1,75), biri osteosarkom (%1,75), biri pulmonerblastom (%1,75), biri teratom (%1,75) idi. Şekil1'de hastaların tanıları belirtilmiştir. Febril nötropenili ile takip edilen hastaların bazı özellikleri Tablo 6' da belirtilmiştir.

Tablo6: Febril nötropeni ile takip edilen hastaların bazı özellikleri

Hasta sayısı	57
Yaş (yıl)	1-18 (ortanca:6,93)
Cinsiyet (kız/erkek)	21/36
Nötrofil sayısı /mm ³	100-500 (ortanca:190)
Nötrofil <100/mm ³ ataksayısı	60 (%54,1)
Nötropeni süresi (gün)	1-30 (ortanca:11,4)

Şekil 1: Hastaların tanı dağılımı



Atakların %51,4' ünde tedavi değişikliği yapıldı. Febril nötropeni ataklarında tedaviye sefaperazon/sulbaktam ve amikasin ile başlandı Ateş süresi beş günden uzun olan hastaların tedavilerine antifungal eklendi.

Nötropeni Süresi

Mutlak nötrofil sayısının 500/mm³ altında kalma süresi 11,4±0,8 gün olarak belirlendi. Nötropeni süresi 47 atakta (%42,3) yedi günden az iken 64 atakta (%57,3) yedi günden uzun bulundu.

Kan kültüründe üreme nötropeni süresi yedi günden kısa olan 47 atağın altısında olurken (%12,8), nötropeni süresi yedi günden uzun olan 64 atağın 16'sında (%25) üreme oldu ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (**p=0,11**).

Nötropeni süresi yedi günden uzun olan 64 hastanın 38'inde (%59,4) tedavi değişikliği yapılırken nötropeni süresi yedi günden kısa olan 47 hastanın 19'unda (%40,4) tedavi değişikliği yapıldı. Nötropeni süresinin 7 günden kısa ve uzun olması ile tedavi değişikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0,04**).

Nötropeni Derinliği

Mutlak nötrofil sayısı 60 atakda $100/\text{mm}^3$ altındaydı. Diğer ataklarda ise $100-500/\text{mm}^3$ arasındaydı. Mutlak nötrofil sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ten az olanlarda tedavi değişikliği %73,7, MNS $100/\text{mm}^3$ fazla olanlarda %26,3 saptandı (**p=0,001**). MNS $100/\text{mm}^3$ 'ten az olanlarda kan kültürlerinde üreme %30 (18/60), MNS $100/\text{mm}^3$ 'ten fazla olanlarda %7,8 (4/51) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (**p=0,001**).

Ateş

Ortalama ateşli gün sayısı $3,73 \pm 0,37$ gün idi. Ateş derecesi 39°C ve üzerinde olanlarda tedavi değişikliği yapılma oranı %73,2 (41/56) iken ateşi 39°C altında olanlarda %29,1 (16/55) bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (**P=0,001**)

Kan kültüründe üreme olan 19 hastada ateş 39°C ve üzerinde seyretti %33,9 (19/56). Üç hastada ateş 39°C altında seyretti %5,5 (3/55). İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (**P=0,001**)

C-reaktif Protein

Ortalama CRP değeri $47,5 \text{ IU/ml}$ saptandı. CRP değeri 28 atakta normal sınırlarda saptandı. CRP değeri sekiz ve üzerinde olan 50 atakta %87,7 (50/57) oranında tedavi değişikliği yapılmış. Buna rağmen CRP değeri 8'in altında 7 atakta %25 (7/28) oranında saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**p=0,001**).

CRP değeri 8 IU/ml ve üzerinde olan 83 atakta %21,7 (18/83) oranında kan kültüründe üreme saptandı. Buna rağmen CRP değeri 8 IU/ml 'in altında 28 atakta %14,3 (4/28) oranında kan kültüründe üreme saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (**p=0,39**).

Port Kateteri

Atakların 85'inde port kateteri takılıydı. Port kateteri takılı olan 86 atağın 20'sinde (%23,3) kan kültüründe üreme saptandı. Port kateri takılı olmayan 25 hastanın 2'sinde (%8) kan kültüründe üreme görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (**p=0,09**).

Antifungal Tedavi Başlanması

Atakların 63'üne (%56,8) antifungal tedavi başlandı. Atakların 31'ine flukonazol (%49,2), 16'sına amfoterisin B (%25,3), 15'ine liposomal amfoterisin B (%23,8), 1 hastayada Varikonazol (%1,5) tedavileri başlandı. Mukozit saptanan 21 hastanın 18'ine antifungal tedavi başlandı. Bu istatiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,003$).

Pnömoni saptanan 35 hastanın 26'sına (%74,2) antifungal tedavi başlanmış. Bu istatiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,01$).

Enfeksiyonun Tanımlanması

Ateş nedeni 18 atakta (%16,2) bulunamadı. Atakların 14'ünde (%12,61) bakteriyemi pozitif mikrobiyolojik dökümante, 8 atakta (%7,22) bakteriyemi negatif mikrobiyolojik dökümante, 71 atakta (%63,95) klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon mevcuttu.

Atakların 35'unda (%31,5) alt solunum yolu enfeksiyonu, 5'inde (%7,2) idrar yolu enfeksiyonu, 5'inde (%4,5) gastroenterit, 24'ünde (%21,6) mukozit, 22'sinde (%19,8) üst solunum yolu enfeksiyonu, ikisinde (%1,9) port enfeksiyonu saptandı.

Tablo 7: Nötropenik ateş ile takip edilen ataklarda enfeksiyonun tanımlanması

Nedeni bilinmeyen ateş	18/111 (16,2)
Bakteriyemi pozitif	14/111 (%12,61)
Mikrobiyolojik dökümante	
Bakteriyemi negatif	8/111 (%7,22)
Mikrobiyolojik dökümante	
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	71/111 (%63,95)

Saptanan Enfeksiyon Odakları

Atakların 35'unda (%31,5) alt solunum yolu enfeksiyonu, 5'inde (%4,5) idrar yolu enfeksiyonu, 5'inde gastroenterit (%4,5), 24'ünde mukozit (%21,6), 22 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu (%19,8), iki hastada port enfeksiyonu (%1,9) saptandı.

Tablo 8: Nötropenik ateş ile takip edilen hastalarda enfeksiyon odakları

<u>Enfeksiyon odağı</u>	
Odak yok	18/111 (%16,2)
Akciğer enfeksiyonu	35/111 (%31,5)
Üriner sistem enfeksiyonu	5/111 (%4,5)
İzole mukozit	24/111 (%21,6)
Gastrointestinal sistem	5/111 (%4,5)
Tonsil, farenks	22/111 (%19,8)
Kateter enfeksiyonu	2/111 (%1,9)

Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar

Kan kültüründe 22 atakta mikroorganizma kan kültüründe saptandı 22/111 (%19,8). Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların %77,2'si Gram-pozitif bakterilerdi. Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Kan kültüründe üreyen bakteriler

Üreme yok	89/111 (%80,2)
<i>Staphylococcus spp</i>	4/111 (%3,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/111 (%2,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3/111 (%2,7)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1/111 (%0,9)
<i>Streptococcus spp</i>	2/111 (%1,8)
<i>Streptococcus salivarius</i>	1/111 (%0,9)
<i>Streptococcus viridans</i>	1/111 (%0,9)
<i>Enterococcus spp.</i>	1/111 (%0,9)
<i>Enterococcus faecium</i>	1/111 (%0,9)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1/111 (%0,9)
<i>Acinetobacter</i>	1/111 (%0,9)
<i>E. coli</i>	3/111 (%2,7)

İdrar Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar

İdrar kültüründe 15 atakta üreme saptandı. (%13,5) En sık *E. coli* üremesi saptandı. Alınan idrar kültürlerinden 5 idrar kültüründe (%4,5) 100.000'nin üzerinde üreme saptandı. İdrar kültürü 5 atakta pozitif kabul edildi. Pozitif kabul edilen idrar kültürlerinden dördü *E.coli* biri *Klebsiella pneumonia* idi. Tablo 10' da belirtilmiştir.

Tablo 10: İdrar kültüründe üreyen bakteriler

Üreme yok	96/111 (%86,5)
<i>E. coli</i>	8/111 (%7,2)
<i>Proteus mirabilis</i>	2/111 (%1,8)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4/111 (%3,6)
<i>Klebsiella oxycata</i>	1/111 (%0,9)

Kan kültüründe üreyen Gram negatifler ve antibiyotiklere duyarlılıkları

Kan kültüründe üreyen Gram negatif bakterilere baktığımızda febril nütropeni tedavisinde başladığımız sefaperazon/sulbaktam ve amikasin'e karşı %100 duyarlılık bulundu. Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11: Kan kültüründe üreyen Gram negatif bakteriler ve antibiyogramları

	<i>E. coli</i> n:3	<i>Klebsiella pneumonia</i> n:1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n:1	<i>Acinetobacter</i> n:1
Ampisilin	1	0	0	0
Amoksisilin/klavulanik asit	2	0	0	0
Sefaperazon/sulbaktam	3	1	1	1
Amikasin	3	1	1	1
Meropenem	3	1	0	0
Sefotaksim	2	1	0	0

Kan Kültüründe Üreyen Gram Pozitif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Kan kültüründe üreyen Gram pozitif bakterilere duyarlılıklara baktığımızda antibiyogramda tedavide ilk aşamada başladığımız sefaperazon/sulbaktam ve amikasin duyarlılıkları çalışılmamış. Hastalarımıza baktığımızda 14 hastayada 72. saatten sonra vankomisin ya da teikoplanin tedavilerine eklenmiş. Vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları %100 bulundu. Tablo 12 de belirtilmiştir.

Tablo 12: Kan kültüründe üreyen Gram pozitif bakteriler ve antibiyogramları

	<i>Staph spp.</i> n:4	<i>Staph.epidermidis</i> n:3	<i>Staph.aureus</i> n:3	<i>Strep.spp.</i> n:2	<i>Enterococcus spp.</i> n:2
Vankomisin	4	3	3	2	2
Teikoplanin	4	3	3	2	2
Sefotaksim	4	0	0	2	2
Klindamisin	2	2	3	1	2
TMP+SMX	2	1	3	0	0

İdrar Kültüründe Üreyen Bakteriler ve Antibiyogramlar

İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalardan *E. coli* üremelerinden dördünü *Klebsiella* üremelerinden birini etken kabul edilmiş ve antibiyotik tedavileri başlanmış. Başladığımız antibiyotiklere baktığımızda sefaperazon/sulbaktam ve amikasin %100 duyarlı olduğunu görüldü. Tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13:İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve antibiyogramları

	<i>E. coli</i> n:4	<i>Klebsiella pneumonia</i> n:1
Sefaperazon/Sulbaktam	4	1
Amikasin	4	1
Sefotaksim	4	0
Sefuroksim	4	0
Amoksisilin/klavulanik asit	3	1
Meropenem	3	1

5. TARTIŞMA

Nötropenik enfeksiyonlar kanserli çocuklarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu enfeksiyonlarda temel yaklaşım ve tedavi prensipleri belirlenmekle beraber enfeksiyon etkenlerinin merkeze bağlı farklılık göstermesi ve her merkezin hasta bakım ve izlem şartlarının farklı olması nedeniyle onkoloji ünitelerinin belirli zaman aralıklarında kendi verilerini gözden geçirerek tedavi yaklaşımlarında gerekli tedavi değişikliklerini yapması zorunludur (87).

Lösemi tedavisinde uygulanan yoğun tedavi protokolleri neticesinde başta ALL olmak üzere yüksek kür oranları elde edilmeye başlanmıştır (ALL’de %80) (88). Ancak uygulanan bu yoğun kemoterapi protokolleri nötropenik ateş gibi bir bedeli de beraberinde getirmiştir. Bu nedenle nötropenik ateş halen önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bodey ve arkadaşlarının (21) 1966’da yaptıkları ilk çalışmadan sonra beta laktam ve aminoglikozit kullanımı standart haline geldi.

Ampirik antimikrobiyal tedavinin ilkeleri belirlenmiş olmakla birlikte tedavinin uygulandığı merkezlerde değişen koşullara ve hastanın özelliklerine göre monoterapi ya da kombinasyon tedavilerinden oluşan protokoller uygulanmaktadır.

Ülkemizde yapılan 117 febril nötropeni ateş atağı incelendiği bir çalışmada, atakların %82,9’unun lösemi ve lenfomalı hastalardan, %17,1’inin solit tümörlü hastalardan olduğu bildirilmiştir (61). Petrilli ve arkadaşlarının (62) yapmış olduğu çalışmada bu oran %67 saptanmış. Febril nötropeni ateş atağı ile incelediğimiz 111 ataklı bizim çalışmamızda 57 hastanın 44’ünü lösemi ve lenfomalı hastalar (%77,1) oluştururken 13 hastayıda solit tümörler oluşturmaktadır (%22,9). Yapılan iki çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda da lösemi ve lenfomalı hastalarda febril nötropeni sık bulunmuştur.

Çalışmamızdaki atakların ortalama yaşı $6,9 \pm 4,1$ yıl (1-17) erkek/kız oranını 1,70 olarak bulduk.

EORTC' nin çalışmalarında ağız ve farenks, alt solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonların en sık görüldüğü odaklar olduğu bildirilmektedir (89). Bizim çalışmamızda da dökümanente enfeksiyon oranı %83,8 olup en sık klinik enfeksiyon bulguları saptanan bölgelerin mukozalar olduğu görülmüştür.

Vakaların %52,6'sı ALL, %12,28'i AML, %12,28'i lenfoma, %7,08'i Wilms tümörü, %5,26'sı nöroblastom, %1,75'i ependimom, %1,75'i medulloblastom, %1,75'i hepatoblastom, %1,75'i osteosarkom, %1,75'i pulmonerblastom, %1,75'i teratom idi.

Tüm nötropenik ateş atakları değerlendirildiğinde, atakların %63,1'inin ağır nötropenik atak olduğu saptandı. Ortalama MNS 190,1/mm³ (0-500) ve ortalama lökosit sayısı 629,7/mm³ (100-3.000) idi. Kebudi ve arkadaşlarının (90) genellikle lösemi dışındaki hastaların tedavi edildiği merkezlerinde atakların %59'unun ağır nötropenik atak olduğu, ortalama lökosit sayısının 469-632/mm³, MNS'nin ortalama 135-141/mm³ olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da ağır nötropenik atak oranı fazla bulunmuştur.

Nötropenik ateşli hastalarda mikrobiyolojik dökümantasyon oranları değişiklik göstermektedir. Ülkemizde nötropenik ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda klinik dökümanente oranı %17-59, mikrobiyolojik dökümanente enfeksiyon %25-49, bakteriyemi %6-8 ve olası enfeksiyon oranları %16-42 arasında bildirilmiştir (90, 91). Bu çalışmada olası enfeksiyon %16,2, mikrobiyolojik dökümantasyon oranları bakteriyemi %12,6, bakteriyemi dışı %7,22, klinik enfeksiyon %63,95 bulundu. Klinik enfeksiyon, mikrobiyolojik dökümantasyon ve olası enfeksiyon oranları literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu görülmektedir.

Nötropenik enfeksiyonlarda Gram negatif bakteriler 1970'li yıllarda ilk sıradayken 1980'den itibaren Gram pozitif bakterilerin sıklığında artış saptanmıştır. Nötropenik ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda Gram pozitif bakteri üreme oranları %30-76, Gram negatif bakteri üreme oranları da %20-67 olarak bildirilmiştir (91, 92). Gram pozitif etkenlerin %79'unda stafilokoklar izole edilmiş olup bu sonuç sık kullanılan santral venöz kateterlerin Gram pozitif etkenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırmasına bağlanmaktadır (89, 93, 94). Bizim çalışmamızda kan kültüründe üreme oranı %19,8 oranında bulunmuştur. Bunların %77,2'sini Gram pozitif bakteriler %28,2'sini Gram negatif bakteriler oluşturmaktadır. Literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da üreyen mikroorganizmaların çoğunluğunu Gram pozitif bakteriler oluşturmaktadır.

Nötropenik ateşli hastalarda 39 °C ve üzeri ateş olması bazı araştırmacılar tarafından yüksek riskli bir durum olduğu bildirilmiştir (10). Bu yüzden çalışmamızda 39 °C ve üzeri olanlarla 39 °C'den düşük olanları bakteriyemi sıklığı ve tedavi değişikliği yapılması açısından karşılaştırdık. Çalışmamızda 39 °C ve üzerinde olanlarda kan kültüründe üreme sıklığı %33,9 iken, ateşi 39 °C altında olanlarda %5,5 saptandı. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Rackoff ve arkadaşları (95) 150 nötropenik ateş atağında bakteriyemi riski ile ateş yüksekliği arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hastaları üç risk grubuna ayırdılar. Ateşi 39 °C'nin altında olan grupta bakteriyemi sıklığını %19, ateşi 39 °C ve üzeri olanlarda ise %48 olarak buldular. Bizim araştırmamızda da benzer şekilde ateşi 39 °C ve üzerinde olanlarda bakteriyemi sıklığı, 39 °C'den düşük olanlardan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ateşi 39 °C ve üzeri olanlarda tedavi değişikliği %73,2 (41/52), ateşi 39°C'nin altında olanlarda %29,1 (16/55) idi. İstatistiksel olarak ateşi 39 °C ve üzerine olanlarda tedavi değişikliği de anlamlı derecede fazla idi. Bizim çalışmamızda ateşi 39°C ve üzerine olanlarda kan kültüründe üreme sıklığı ve tedavi değişiklik oranlarının fazla olması; ateşi 39 °C ve üzerinde olmasının ciddi enfeksiyon açısından yüksek riskli olarak kabul edilmesi görüşünü desteklemektedir.

Nötropenik ateşte mutlak nötrofil sayısının 100/mm³'ten daha az olması ciddi enfeksiyon açısından yüksek risk olduğu bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda tedavi başlangıcında mutlak nötrofil sayısı atakta 60 atakta 100/mm³'den düşüktü. Mutlak nötrofil sayısı 100/mm³'den düşük olanlarda tedavi değişikliği oranını %73,7 (42/60), MNS 100/mm³'ten fazla olanlarda ise %26,3 (15/51) bulundu (**p=0,001**). İstatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca kan kültüründe üreme tespit edilen 22 atağın 18'inde MNS 100/mm³'den az idi. Mutlak nötrofil sayısı 100/mm³'den düşük olanlarda kan kültüründe üreme oranını %30 (18/60), MNS 100/mm³ üzerinde olanlarda %7,8 (4/51) bulundu. MNS 100/mm³'ten az olanlarda kan kültüründe üreme oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,004**). Lucas ve arkadaşları (96) 161 çocuk hastada 509 nötropenik ateş atağını incelemiş. Bakteriyemi ve sepsis açısından düşük riskli hastaları belirlemek için yaptıkları araştırmada, MNS'nın 48 saatten daha uzun süre ile 100/mm³'ün altında seyredenlerde antibiyotik değişikliğinin 2 kat daha sık yapılmak zorunda kalındığı ve hayatını kaybeden iki hastanın da persistan ateşle birlikte MNS'nın 48 saatten daha uzun süre 100/mm³'den düşük olan hastalar olduğunu bildirmişlerdir.

Gençer ve arkadaşları, (97) 177 hastada 220 nötropenik ateş atağında prognostik risk faktörlerini inceledikleri araştırmalarında nötropenik ateş sırasında MNS az olanlarda MNS 100/mm³'ten fazla olanlarda tedaviye yanıtızsızlık nedeni ile ölüm oranları arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Lucas ve arkadaşlarının (96) çalışmasına benzer şekilde MNS 100/mm³'ten az olan hastalarda tedavi değişikliği anlamlı derecede yapıldı ve kan kültüründe üreme oranı anlamlı olarak fazla idi. Bu sonuç IDSA tarafından MNS 100/mm³'ten düşük olmasının yüksek risk olarak bildirilmesini desteklemektedir. Lucas ve arkadaşlarının (96) tedavi değişikliği yapma sıklığını bizim çalışmamızda olduğu gibi MNS 100/mm³'ten az olanlarda daha sık bulmalarının yanında 509 vakanın ikisinde ölüm bildirmişler bu vakaların ikisinde de MNS 100/mm³'ten az olduğunu belirtmişler. Gençer ve arkadaşları ise (97) MNS 100/mm³'ten az olanlarla MNS 100/mm³'ten fazla olanlar arasında ölüm oranları açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdi. Bizim çalışmamızda da 111 febril nötropeni atağının ikisinde ölüm olduğu gözlemlenmiş. Bu vakaların MNS 100/mm³'ten az olduğu görülmüştür. Lucas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamızda nötropenik ateşli ataklar, enfeksiyonun tanımlanmasına göre dört gruba ayrıldı. Bunlar: (1) Sebebi bulunamayan ateş %16,2 (18/111) (2) Klinik olarak tanı konulan mikrobiyolojik olarak etken saptanmayanlar %63,95 (71/111) (3) Bakteriyemi olmadan mikrobiyolojik olarak etken saptananlar %7,22 (8/111) (4) Bakteriyemi saptanan enfeksiyon %12,61 (14/111) olarak değerlendirildi. En sık enfeksiyon odağı olarak alt solunum yolları %28,8 (32/111) saptandı. Kebudi ve arkadaşlarının (86) 2004 yılında 24 pediyatrik hematoloji/onkoloji merkezinin verileri ile yaptığı araştırmada 472 çocuk kanser olgusunda 829 febril nötropenik atak değerlendirilmiş, %19 atakta klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanmamış, %49'unda klinik enfeksiyon, %11'inde bakteriyemi olmaksızın mikrobiyolojik dökümanente enfeksiyon, %21'inde ise bakteriyemi saptanmıştır. Sıklık sırasına göre %16 atakta üst solunum yolu enfeksiyonu, %14 atakta alt solunum yolu enfeksiyonu, %11 yumuşak doku enfeksiyonu, %7 GİS enfeksiyonu, %3 genitoüriner sistem enfeksiyonu saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda alt solunum yolu enfeksiyonları ilk sırada yer alırken (%31,5) ikinci sırada mukozit tespit edilmiştir. (%21,6), üst solunum yolu enfeksiyonu (%19,8), üriner sistem enfeksiyonu (%7,2),

gastrointestinal sistem enfeksiyonu (%4,5), kateter enfeksiyonu (%1,9) bulunurken %16,2 oranında enfeksiyon odağı klinik ve mikrobiyolojik olarak saptanmadı. Bizim çalışmamızda alt solunum yolu enfeksiyonu daha sık bulundu.

Tezcan ve arkadaşlarının (98) 621 febril nötropeni atağını değerlendirdiği çalışmada mikrobiyolojik dökümantasyon %55,5, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon %36,4 bulunmuş, alt solunum yolu enfeksiyonu %32,7 oranla en sık enfeksiyon odağı olarak saptanmıştır. Gençler ve arkadaşları (97) 177 kanserli hastada 220 nötropenik ateş atağını değerlendirmiş ve atakların %11,4'ünde akciğer enfeksiyonu en sık rastlanan enfeksiyon olarak tespit etmişler, ikinci sıklıkla %6,3 oranında üriner sistem enfeksiyonunu odak olarak bildirmişler. Bizim çalışmamızda da alt solunum yolu enfeksiyonu birçok çalışmada belirtildiği gibi ilk sırada yer almaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonunu mukozit, üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu izlemektedir. Tezcan ve arkadaşlarının (98) ve Gençler ve arkadaşlarının (97) yapmış olduğu çalışmalara benzer şekilde alt solunum yolu enfeksiyonunu en sık enfeksiyon odağı olarak bulundu.

Antibiyotik duyarlılık ve direnç oranları merkezlerin florasına ve üreyen mikroorganizmaların cinsine göre değişebilmektedir. Özyılkan ve arkadaşları'nın (99) imipenem ve sefaperazon/sulbaktam etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında %73 mikrobiyolojik dökümantasyon ve bunların %62'sinin Gram pozitif mikroorganizma olduğu gösterilmiş. Her iki tedavi grubunda başarı %60 olarak belirlenmiş. Akalın ve arkadaşları (100) yaptıkları çalışmada en sık karşılaşılan ve en çok sorun yaratan Gram negatif bakteriler için en etkili antibiyotiklerin imipenem ve sefaperazon/sulbaktam olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan değişik çalışmalarda Gram negatif bakterilerin sefaperazon/sulbaktam'a %49-100, Gram pozitiflerin %40-98 duyarlı olduğu bildirilmiştir (100-102). Çalışmamızda değerlendirilen kan kültürü antibiyogramlarında Gram negatif bakterilere duyarlılıklar sefaperazon/sulbaktam, amikasin ve meropenem %100 bulunmuş, direnç görülmemiştir. Gram pozitif bakterilere ise teikoplanin ve vankomisin duyarlılıkları %100 bulunmuştur. Sefotaksim'e duyarlılık %57,1 direnç %42,9 oranında bulunmuştur. İdrar kültüründe üreyen Gram negatif bakterilere sefaperazon/sulbaktam, amikasin, meropenem, sefotaksim duyarlılıkları sırasıyla %100, %100, %80, %80 bulunmuştur.

Çalışmamızda antibiyotik değişimlerine baktığımızda glikopeptit ilavesi %36 (40/111) oranında gözlenmektedir. Antifungal tedaviye eklenmesi %56,8 Bu oran Cometta ve arkadaşlarının (103) yapmış olduğu çalışmada %37 oranında bulunmuş. Glikopeptit grubu antibiyotiklerin sık kullanılması Gram pozitif bakteriyemi oranının sık görülmesine bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda glikopeptit kullanım oranları %8-37, antifungal kullanım oranları %8- 25 olarak bildirilmiştir (61, 90, 104). Antifungal tedavi ilave edilen hasta grubumuzda oral mukozit ile uyumlu bulgular bulunmaktadır. Glikopeptitler tedavi başlangıcının zorunlu parçası olmayıp, Gram pozitif bakteriyemi riski yüksek seçilmiş hasta gruplarında uygulanarak kültür sonuçlarına göre kesilmelidir. Bu şekilde Gram pozitif bakteriyemilere karşı başarı sağlanabilmek (33, 105). Erken dönemde yapılan tedavi değişikliklerinin nedeni yeni klinik bulguların varlığı idi. Çalışma grubumuzda yoğun kemoterapi uygulamalarına ikincil gelişen oral kavite enfeksiyonlarının yüksek oranda görülmesi, giderek artan sayıda santral venöz kateter kullanımının olması gibi risk faktörlerinin varlığı da erken dönemde yapılan tedavi değişikliklerinde göz önünde bulundurulmuştur. İlk 72 saat tamamlandıktan sonra yapılan tedavi değişiklikleri; süregen ateş ve dökümanente enfeksiyonlar nedeniyle literatür verilerine uygun olarak yapılmıştır.

Hastane ortamında bulunan Gram negatif bakterilerin antibakteriyel kullanımı sonucu dirençlerinde belirgin bir artış olmaktadır. Buna duyarlı suşun spontane mutasyonu sonucunda ya da genetik transferle direnç kazanması, dirençli suşun antibiyotik etkisinden seleksiyonla kurtulması ve bireyler arasında yayılması sorumlu tutulmaktadır (106). Onkoloji servisimizde henüz Gram negatif bakterilere çoğul direnç problemi yoktur, onkoloji servisimizde döngüsel antibiyotik kullanımı uygulanmaktadır. Son yıllarda önerilen döngüsel antibiyotik kullanımının özellikle yoğun bakım ve onkoloji servislerinde direncin kırılmasında etkin olabileceği belirtilmektedir (107).

Nötropenik ateş atağında tedaviye bağlı toksisitenin, değerlendirilmesi, hasta grubunun yoğun kemoterapi alması nedeniyle güçtür. Karbapenem grubu antibiyotiklerin en sık gözlenen yan etkileri bulantı, kusma, nörotoksisite ve hepatotoksisite olup aminoglikozitlerle kombine uygulandıkları rejimlerde nörotoksisite riski artmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin en sık yan etkileri hepatotoksisite ve nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite oranı aminoglikozitlerin kombine kullanılması ile

artmaktadır. Antifungal uygulamalarda nefrotoksik etkiler lipozomal amfoterisin-B uygulanması ile azalmıştır (108, 109).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen veriler şu şekilde sıralanabilir;

1. Merkezimizde 2006-2010 yılları arasında 111 nötropenik ateş atağı izlendi. Ortalama nötropeni süresini 11,4 gün, ortalama ateşli gün süresini 3,7 gün bulduk.
2. Nötropenik ateş atakları lenfoproliferatif tümörlü çocuklarda daha sık görülmektedir.
3. Ataklara flukonazol %49,2, amfoterisin B %25,3, liposomal amfoterisin B %23,8, varikonazol %1,5 oranlarında antifungal tedavileri başlandı. Klinik başarı %100 tespit edildi.
4. Port kateterleri invazif girişimleri azaltması ve tedavide kolaylık sağlaması nedeniyle kullanımı son zamanlarda artmaktadır. Onkoloji servisimizde port kateteri %77,4'e varan oranda kullanılmaktadır.
5. Nötropenik ateş ataklarında kan kültüründe üreme oranı %19,8 idi. Üreyen bakterilerin %77,2'si Gram-pozitif, %22,8'ini Gram negatifler oluşturdu. Nötropeni süresinin uzamasının kan kültüründe üreme üzerinde etkisi yoktu.
6. Kan kültüründe üreme saptanan 19 atakta ateş 39 °C ve üzerinde seyretti. Kan kültüründe üreme olan üç ataktada 39 °C'nin altındaydı. Ateşin 39 °C ve üzerinde seyretmesi kan kültüründe üremeyi arttırdığı saptandı.
7. Alt solunum yolu enfeksiyonları nötropenik ateş tedavisi verdiğimiz hastalarda en sık enfeksiyon odağı olarak tespit ettik.
8. Sefaperazon/sulbaktam ve amikasin duyarlılıklarını % 100 bulduk. Tedavi başarı oranı % 98,2 olması nedeniyle nötropenik ateşli hastaya yaklaşım açısından temel prensipler yönünden başarılı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte nötropenik kanserli çocuklarda ilk 72 saat içinde risk kriterlerinin güvenle tanımlanmasının ve izlenmesinin ülkemiz koşullarında kolay olmadığı bir

gerçektir. Bu noktada merkezimizin tedavi başarısının yüksek olmasında sağlık personelinin yakın izleminin önemli katkısı olduğu düşünölmektedir.

9. Çocukluk çağı kanserlerinde nötroopenik ateş tedavisinde sefaperazon/sulbaktam ve amikasin uygulaması başarı ile uygulanabilir.
10. Merkezler kendi verilerini belirleyip, nötroopenik ateş tedavisini planlamalı ve veri değişiklikleri ile tedavi değişiklikleri paralel olarak değerlendirilmelidir.

7.ÖZET

FEBRİL NÖTROPENİ NEDENİ İLE 2006-2010 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN ATAKLARDAKİ KÜLTÜRLERDE ÜREME ORANLARI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Nötropenik ateş hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Bizde bu çalışmada febril nötropeni ile takip edilen kanserli çocuklarda kültürlerde üreme oranlarını, üreyen etkenleri, antibiyotik dirençlerini saptamak ve uygun tedavi yollarını gözden geçirmeyi amaçladık.

Biz 57 hastada gelişen 111 febril nötropeni atağını inceledik. Hastaların kan kültürü, idrar kültüründe üremeleri, kan sayımı, C-reaktif protein değeri, ateş süreleri, mutlak nötrofil sayısı, nötropeni süresi incelendi.

Çalışmamızda 57 hasta vardı. Bunların 30'u ALL, yedisi AML, yedisi lenfoma, dördü Wilms tümörü tümörü, üçü nöroblastom, biri ependimom, biri medulloblastom, biri hepatoblastom, biri osteosarkom, biri pulmonerblastom, biri teratom idi. Atakların 32'sinde alt solunum yolu enfeksiyonu, 8'inde idrar yolu enfeksiyonu, 5'inde gastroenterit, 24'ünde mukozit, 22'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu, 2'sinde port enfeksiyonu saptandı. Enfeksiyon odağı 18 atakda saptanmadı

Febril nötropeni ataklarının 63'üne (%56,8) antifungal tedavi başlandı. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların %77,2'si Gram-pozitif bakterilerdi. Kan kültüründe üreyen Gram negatif bakterilere baktığımızda febril nötropeni tedavisinde başladığımız sefaperazon/sulbaktam ve amikasin karşı %100 duyarlılık bulundu.

Çocukluk çağı kanserlerinde nötropenik ateş tedavisinde sefaperazon/sulbaktam ve amikasin uygulaması başarı ile uygulanabilir. Merkezler kendi verilerini belirleyip, nötropenik ateş tedavisini planlamalı ve veri değişiklikleri ile tedavi değişiklikleri paralel olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: febril nötropeni, kan kültürü, mutlak nötrofil sayısı

8. Summary

Evaluation of reproductive rate of cultures and antibiotic susceptibilities during febrile neutropenic episodes in the child hematology clinic in between 2006-2010 years.

Neutropenic fever is a life-threatening condition. In this study, we aim to determine the rate of positivity, reproductive factors and antibiotic resistance of blood and urine cultures of febrile neutropenic patients with cancer.

We examined 111 neutropenic fever attack of 57 patients. The blood culture, urine culture, complete blood count, C-reactive protein value, duration of fever, absolute neutrophil count, duration of neutropenia of patients were evaluated.

The study includes 57 patients (30 ALL patients, 7 AML patients, 7 lymphoma patients, 4 Willms tumor patients, 3 neuroblastoma patients, one ependymoma patient, one medulloblastoma patient, one hepatoblastoma patient, one osteosarcoma patient, one pulmonary blastoma patient, one teratoma patient). In 18 of 111 neutropenic attack no infection focus was detected. In 93 of 111 neutropenic fever attack a specific infection was detected (32 lower respiratory tract infection, 8 urinary tract infection, 5 gastroenteritis, 24 mucositis, 22 upper respiratory tract infection, 2 port infection).

The antifungal therapy was used during 63 febrile neutropenic episodes. 77.2% microorganism derived from blood culture is Gram positive bacteria. Cefoperazone/sulbactam and amikacin provides 100 % broad-spectrum coverage against Gram-negative bacteria.

Cefoperazone/sulbactam and amikacin can be applied with success at treatment of neutropenic fever during childhood pediatric malignancies. The centers must identify their own data to plan treatment of neutropenic fever and changes in treatment should be evaluated in parallel with changes in data.

Key words: febrile neutropenia, blood culture, absolute neutrophil count

9. KAYNAKLAR

1. Nucci M, Spector N, Bueno AP. Risk factor and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 1997; 24: 575-579.
2. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile neutropenic compromised host. Med Clin North America 1995; 75 (2): 559-580.
3. Freifeld AG, Hathorn JW, Pizzo PA. Infections complications in the pediatric cancer patients in: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia, J:B: Lipincott Co.1993, pp 987-1019.
4. Mendes AV, Sapolnik R, Medonça N. (2007): New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients J pediatric (Rio J) 83 (2Suppl), 54-63.
5. Sheila M. Lane, Janice A. Kohler. The management of febrile neutropenia. Current Pediatrics 2005; 15: 400-405.
6. Wade JC, Rubenstein EM, and the NCCN Guidelines Committee: Clinical practice guidelines for fever and neutropenia Oncology 1999; 13: 197-257.
7. Hann L, Viscoli C, Paesmans M, et. al. (1997): A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. Brit J Haematol 1997; 99: 580-588.
8. Marian G. Michaels and Michael Green. Infections in immunocompromised persons. Nelson Textbook of Pediatrics 2004; 164: 851-858.
9. Febril Nötropeni Mezuniyet sonrası Eğitim Kursu Ankara (2004).
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et. al. (2002): Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Infectious Diseases Society of America Clin Infect Dis 2002; 34, 730-750.

11. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. (2004): Pediatrik febril nötopeni kılavuzu: Tanımlar ve tanı yöntemleri. *Flora*, 9 (2), 73-105.
12. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 777.
13. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002; 39: 82.
14. Lehnbecher T, Foster C, Vázquez N, et. al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J. Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 399.
15. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et. al. (1992): Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two cancer validation of prediction rule. *J Clin Oncol*, 10, 316-322.
16. Haertel C, Deuster M, Lehnbecher T, et. al. (2007): Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. *Pediatric Blood Cancer*, 49, 767- 773.
17. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, et. al. (2003): Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 82 (Suppl), 54-63.
18. Johanson WG, Woods DE, Choudhuri T. Association of respiratory tract colonization of gram negative bacilli to epithelial cells. *J Infect Dis* 1979; 139: 667-673.
19. Schimpff SC, Young V, Greene V. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia significance of hospital acquisition of potential pathogens *Ann Intern Med* 1972; 77: 704-714.
20. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993; 7 (5): 937-960.
21. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et. al. Quantitative relationship between circulating leucocytes and infection in patients with leukemia. *Ann Intern Med*. 1966; 64 (2): 328-340.
22. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Gram positive bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1990; 48- 2341-6.

23. Bochud P, Eggiman P, Calandra T, et. al. Bacteremia due to viridans Streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. Clin Infect Dis 1994; 18: 25.
24. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis 1992; 14: 1201.
25. Sotiropoulos SV, Jackson MA, Woods GM, et. al. Alpha-streptococcal septicemia in leukemic children treated with continuous or large dosage intermittent cytosine arabinoside. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 755.
26. Stephen J. Chanock. Infection in the immunoincompetent child. Duker-Krugman's Infectious Diseases of Children 11th ed. 17: 293-323.
27. Düzovalı Ö, Sarılioğlu F, Olgun N et. al. An audit of children with cancer treated for fever and neutropenia: Costlier than cytotoxic Chemotherapy XXXVIII th Meeting of the International Society of Pediatric Oncology. October 1- 5 1996 Vienna AUSTRIA. Oral Presentation.
28. Bodey GP. Fungal infection and fever unknown origin in neutropenic patients. Am J Med.1986; 80 (supple sc): 112.
29. Schimpff S. Overview of empirik Antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. Rev Infect Dis 1985; 7 (supple 4): 734-740.
30. Pizzo PA Evalution of fever in the patient with cancer Eur J Cancer Clin Oncol, 1989; 25 (Suppl 2); S9-S16.
31. Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopter R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP, Systemic Candidiasis in cancer patients, Am J Med, 1984; 30; 20-27.
32. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N, ark. Pediyatrik Febril Nötropeni Kılavuzu, 2003: 1-30.
33. Infection Disesases Society of America Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis. 1997; 25: 551-573.

34. Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE(eds); Principles and Practice of Infectious, ed3, New York, Churchill Livingstone, 1990; p 2265-2275.
35. Pizzo PA, Rubin M, Ferifeld A et. al. The child with cancer and Infection Nonbacterial Infections J Pediatr, 1991; 119: 845-857.
36. Ergin Ç Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarının Tanısında Kültür ve Serolojik Testlere Güncel Yaklaşımlar. Klimik Dergisi, 2008; 21 (2): 42-46.
37. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et. al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with Unexplained fever. J. Infect Dis, 1990; 161: 381-396.
38. 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.
39. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE et. al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell tansplant recipients: Use of high resolution computed tomography. J Clin Oncol 1999; 17: 796-80.
40. Yazıcı N, Kutluk T, Kanserli çocuklarda nötropenik ateş. Katkı Pediatri Dergisi 2005; 1: 65-86.
41. Potenza L, Luppi M, Morselli M. Leukemic pulmonary infiltrates in adult acute myeloid leukemia: a high resolution computerized tomography study, Br J Haematol, 2003; 120:1058-61.
42. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med, 1982; 72: 101-11.
43. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, et. al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal acitivity of normal and defective human neutrophils. J Infect Dis 1991; 163: 579.
44. Lee JW, Pizzo PA, Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. Hematology /Oncology Clinics of North America 1993; 5: 945-6.

45. Groll HA, Irwin RS, Lee JW, et. al. Management of specific infectious complications in children with leukemias and lymphomas. In: Patrick CC. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 111-30.
46. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, 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. Redding SW, Marr KA, Kirkpatrick WR, et. al. *Candida glabrata* sepsis secondary to oral colonization in bone marrow transplantation *Med Mycol* 2004; 42: 479-81.
48. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et. al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-based mucositis. *Cancer* 2003; 98: 1531-9.
49. Skibber JM, Matter GJ, Pizzo PA, et. al. Right lower quadrant pain in young patients with leukemia: a surgical perspective *Ann Surg* 1987; 206: 711.
50. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, et. al. Typhilitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 484.
51. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT, *Clostridium Difficile* colitis. *N Eng Med*, 1994; 330 (4): 257-262.
52. Nakamura S, Gelber RD, Blatter S, et. al. Long-term follow-up and infectious complications of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Int J Pediatric Hematology Oncology* 2000; 6: 321.
53. Raad II, Bodey GP, Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 197-210.
54. Freifeld AG, Wlasek TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient in: Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Philadelphia, Lippincott Raven Publishers; 1997. P. 1069-1114.

55. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, et. al. Prevention of central venous catheter related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ ciprofloxacin/heparin flush solution: a randomized, multicenter double-blind trial. *J. Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1269-1278.
56. Cotton DJ, Gill V, Hiemenz J. Bacillus bacteremia in an immunocompromised patient population: clinical features, therapeutic interventions, and relationship to chronic intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 672.
57. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatric Infect Dis J* 1989; 8: 99.
58. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et. al. A multi-centre double blind placebo controlled trial comparing Piperacilin –tazobactam with or without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295-301.
59. Akan H. İmmünsüresif konakta risk faktörleri. *Febril Nötropeni*, 1998; 10: 7-10.
60. Bohrne A, Shah PM, Stille W. Piperacilin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomized pilot study *Eur J Med Res* 1998; 3: 324-30.
61. Düzovalı Ö. Kanserli çocuklarda Febril nötropeni. 117 atakta klinik özellikler ve tedavi maliyeti. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji – Onkoloji Ana Bilim Dalı Pediatrik Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi İzmir 1996.
62. Petrilli AS, Meleragno R. Fever and neutropenia in children with cancer: A therapeutic approach related to the underlying disease *Pediatr Infect Dis J* 1991; 12 (11): 916-992.
63. Chatznikalaou I, Abi-Said D, Bodey GP Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 501-9.
64. Akan H, Koç H, Aydoğdu I, et. al. Febril Nötropenik hastalarada tek merkezli randomize bir çalışmada sulbaktam/sefoperazon+amikasin ile seftazidim+amikasin etkiniliğinin karşılaştırılması *Mikrobiyol Bült*, 1995; 29: 131-135.

65. Griggs JJ, Blair EA, Norton JR, et. al. Ciprofloxacin plus piperacilin in an equally effective regim for empric therapy in febril neutropeni patients compared with standard therapy. Am J Hematol 1998; 58: 293-297.
66. Akova M Sulbaktam-Sefoperazon: Mikrobiyolojik, Farmakolojik özellikleri ve klinik kullanımı Flora, 2000; 5 (4): 3-23.
67. Konstantinos Z Vardakas, George Samonis, Stravulla A et. al. Role of glycopeptides as part of initial emprical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2005; 5: 431-39.
68. Uzun Ö, Analissee Ej. Antifungal Propylaxis in patients with hematologic malignancies: Areapraisal. Blood 1995; 6: 2063.
69. Kirkpatrick CH, Host factors in defence agents fungal infections. Am J Med 1984; 30: 1-12.
70. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et. al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for treatment of pyrexia of unknow origin in neutropenic patients BR J Haematol, 1997; 98: 711-8.
71. Akova M, Akan H, Febril Nötropeni Kılavuzları 2004: 9-45.
72. Wong -Beringer A Krienkauykiat J. Systemic antifungal therapy: new options. new challenge. Pharmacoterapy 2003; 23: 1441-62.
73. Akova M kanser hastalarında bakteriyel enfeksiyonlarına yaklaşım ve ampirik antimikrobiyal tedavi. Flora 1998; 3: 3-13.
74. Günther G, Björkholm M, Björklind A, et. al. Septisemia in patients with hematological disorders and neutropenia: A retrospective study of causative agents and their resisdance profile Scand J Infect Dis 1991; 23: (5): 589-598.
75. Alexander S Freifeld AG. Wlash TJ, et al. Infectious complications in the pediatric cancer patient in: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia, Lipincott Wiliams and Wilkins; 2002. P. 1239-83.
76. Viscoli C. The evaulation of the empnical management of fever and neutropenia in cancer patients. 1998: 4165-80.

77. Kern WF Modifications Of Therapy. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 16: 139-41.
78. Hathorn JW, Rubin M, Pizzo A, Minireview, Empirical antibiotic therapy in the febrile neutropenic cancer patient: Clinical efficacy and impact of monotherapy, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1987; 31: 971-7.
79. Paganini HR, Sarkis CM, Martino GM et. al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *American Cancer Society* 2000; 88: 2848-52.
80. Willoughby MLN, Early discharge in febrile neutropenia. *Pediatric Hematologic Oncology* 1994; 11 (6): 571-573.
81. Bartley DL, Hughes WT, Parvey LS. Computed tomography of hepatic and splenic fungal abscesses in leukemic children *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 31 7-21.
82. Flynn PM, Shenep JL, Crawford R. Use of abdominal computed tomography for identifying disseminated fungal infection in pediatric cancer patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 964-70.
83. Saarinen-Pihkala UM, Lanning M, Perkkio M, et. al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor support in therapy of high risk acute lymphoblastic leukemia in children. *Med Ped Oncol* 2000; 34: 319-27.
84. Strauss RG Therapeutic granulocyte transfusion in 1993. *Blood* 1993; 81 (7): 1675-1678.
85. Bodey GP. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (suppl 2): 378-384.
86. Kebudi R. , Anak S. , Vural S. *Pediatric Hematology-Pediatric Oncology* merkezlerinde febril nötrojeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları 2004.
87. Sarılioğlu F, Kanra G, Büyükpamukçu M. Kanserli hastalarda infeksiyon 2. *Katkı Dergisi*, 1988; 9: 117-126.
88. Pui CH, Evans WE. Acute Lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-15.
89. Viscoli C, Castagnola C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Hematol* 1998; 102: 879-888.

90. Kebudi R, Görgün Ö, Ayan İ, et. al. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors, *Medical and Pediatric Oncology*, 2001; 36: 434-41.
91. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, et. al. Cefepim versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998; 42: 511-518.
92. Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, et. al. Assessment of Febrile Neutropenia Episodes In children with Acute Leukemia Treated with BFM Protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2008; 25: 195-204.
93. Sarıalioğlu F, Kanra G, Büyükpamukçu M. Kanserli hastalarda infeksiyon 1. *Katkı Dergisi*, 1988; 9: 103-116.
94. Küpesiz O. A. ,Öztürk F, Hazar V, et. al. Tek merkezde izlenen 184 nötropenik ateş atağı ve etken mikroorganizmalar. 4. febril Nötropeni Sempozyumu 22-25 Şubat 2001 Antalya, Poster sunumu, Kongre Kitabı, S. 123.
95. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et. al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996 Mar; 14 (3): 919-24.
96. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et. al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complication of sepsis. *Cancer* 1996 Feb 15; 77 (4): 791-8.
97. Gençer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Journal of Infection* (2003) 47, 65-72.
98. Gulsun Tezcan, Alphan Kupesiz, Feryal Öztürk, et. al. Episodes of Fever and Neutropenia In children With Cancer In A Tertiary Care Medical Center In Turkey. *Pediatric Hematology And Oncology* April-May 2006; 23 (3): 217-229.
99. Özyılkan Ö, Yalçıntaş Ü, Başkan S. Imipenem-Cilastatin versus Sulbactam-Cefoperazone plus Amikacin in the Initial Treatment of Febrile Neutropenic Cancer Patients. *The Korean Journal of Internal Medicine* 1999; 14 (2): 15-19.
100. Akalın H, Özakın C, Kahveci F. Yoğun Bakım Biriminde En Sık İzole Edilen Gram-Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Klinik Dergisi*, 1999; 12 (2): 65-68.

- 101.Horiuchi A, Hasegawa H, Kageyama T, et. al. Efficacy of Sulbactam-Cefoperazone for the Treatment of Infections in Patients With Hematologic Diseases. *Diagn Microbial Infect Dis.* 1989; 12: 215-219.
- 102.Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, et. al. Randomized Comparison of Sulbactam-Cefoperazone with imipenem as Emprical monotherapy for Febril Granulocytopenic Patients. *CID* 1998; 26: 576-83.
- 103.Cometta A, Zinner S, Bock R et. al: Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidim plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrobial Agents Chemother* 1995; 2: 445-52.
- 104.Bakshi S, Padmanjali K.S, Arya L. S. Infections in chilhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol*, 2008; 25 (5): 385-92.
- 105.Lundstrom TM, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infection: Vancomycin, teikoplanin, Quinupristin/dalfopristin and linezolid. *Infect Dis North Am* 2000; 14: 463-475.
- 106.Öncül O: Hastane kökenli gram negatif çomaklarda direnç, 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s. 94- 7 Kuşadası (2004).
- 107.Akalin H, Kahveci F, Ozakin C, et. al: Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU, *Intensive Care Med* 1999; 25: 1010-2.
- 108.Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et. al. Management of invasive candidal infections: result of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amfotericin-B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 964-972.
- 109.Baruchel A, Hartman O, Andremon A, et. al. Severe gram-negative infections in neutropenic children cured by imipenem-cilastatin in combination with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1986; 167-173.