

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE
ERİŞKİN HEMATOLOJİK KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK
HASTALARDA KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞEGÜL KARTAL**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ŞERİFE AKALIN**

DENİZLİ-2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE
ERİŞKİN HEMATOLOJİK KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK
HASTALARDA KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞEGÜL KARTAL**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. ŞERİFE AKALIN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 21.07.2009 tarih ve 2009TPF006 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2012

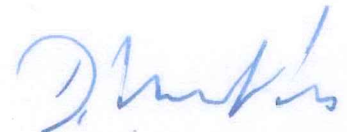
Yrd. Doç Dr. ŞERİFE AKALIN danışmanlığında Dr. AYŞEGÜL KARTAL tarafından yapılan “ PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE ERİŞKİN HEMATOLOJİK KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ” başlıklı tez çalışması 24 /01 /2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN: Prof. Dr. Hüseyin TURGUT

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Şerife AKALIN

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Selda SAYIN KUTLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün: /ay: /yıl



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkısı bulunan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin Turgut'a; tezin gerçekleşmesinde başından sonuna kadar, gerekli yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Şerife Akalın'a, yine asistanlığım süresince karşılaştığım her türlü sorunlarda sürekli yanımda olan, bana cesaret veren ve eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Suzan Saçar, Sayın Yrd. Doç. Dr. Şerife Akalın, Sayın Yrd. Doç. Dr. Selda Sayın Kutlu ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat Kutlu'ya teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Değerli hocalarım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ali Keskin ve Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlknur Kaleli'ye tüm bilimsel desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Evlendiğim günden beri hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan her zaman yanımda olan ve büyük sabır gösteren biricik, sevgili eşime; beni dünyaya getiren, bütün sıkıntı ve dertlerime ortak olan, iki güzel yavrumu büyüten, hakkını ödeyemeyeceğim canım anneme; çaresizliklerim karşısında beni hayata bağlayan, bana yaşama sevinci veren ve her türlü taşkınlıklarımı sabır ve anlayışla karşılayan canım yavrularına teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül KARTAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XIII
YABANCI DİL ÖZETİ.....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
FEBRİL NÖTROPENİ ve ATEŞİN TANIMI.....	2
Ateş.....	2
Nötropeni.....	2
İNFEKSİYON ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK GRUPLARI.....	3
Yüksek Riskli Grup.....	3
Düşük Riskli Grup.....	3
İNFEKSİYON ETKENLERİ ve İNFEKSİYONLAR.....	4
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ ve TANISAL	
YAKLAŞIM.....	5
Öykü ve Fizik Muayene.....	6
Temel Laboratuvar Testleri.....	6
Rutin Klinik ve Mikrobiyolojik İncelemeler.....	6
Kan Kültürleri.....	6
Kateter Kültürleri.....	6
Radyolojik İncelemeler.....	7
Moleküler Yöntemler.....	7
FEBRİL NÖTROPENİDE EMPİRİK TEDAVİ.....	7
Yüksek Riskli Hastalarda Empirik Tedavi.....	8
<i>Glikopeptid İlavesi İçeren Kombinasyonlar.....</i>	9

<i>Monoterapi</i>	10
Düşük Riskli Hastalarda Empirik Tedavi	10
Empirik Tedavi Modifikasyonu	10
Febril Nötropenide Empirik Tedavi Süresi	11
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	17
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	47
EK	
Ek-1:Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyemi Formu	

SİMGELER ve KISALTMALAR

AC	: Akciğer
AK	: Amikasin
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Myelositik Lösemi
AMC	: Amoksisilin- klavulonik asit
ALP	: Alkalen fosfat
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATM	: Aztreonam
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan üre-nitrojen
CAZ	: Seftazidim
CIP	: Siprofloksasin
CLSI	: Clinical and Laboratory Standart Institute
CN	: Gentamisin
CRO	: Seftriakson
CRP	: C-reaktif protein
CTX	: Sefotaksim
DM	: Diyabetes Mellitus
ESBL	: Genişlemiş spektrumlu Beta-laktamaz
FEP	: Sefepim
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GİS	: Gastro intestinal sistem
Hb	: Hemoglobin
HSV	: Herpes simpleks virüs
HT	: Hipertansiyon

IBL	: İndüklenebilir Beta-laktamaz
IDSA	: Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Komitesi
IMP	: İmipenem
IV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPC	: Klebsiella pnömoni karbapenemazı
LDH	: Laktik dehidrogenaz
LZD	: Linezolid
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MHA	: Mueller-Hinton Agar
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MM	: Multiple Myelom
MNL	: Mononükleer lökosit
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKNS	: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OX	: Oksasilin
P-AML	: Penisilin-ampisilin
PLT	: Trombosit
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
PVK	: Periferik venöz kateter
RIF	: Rifampisin

STX	: Trimetoprim-Sufometaksazol
SVK	: Santral venöz kateter
TE	: Tetrasiklin
TEC	: Teikoplanin
TSI	: Triple Sugar Iron
TZP	: Piperasilin-tazobaktam
USG	: Ultrasonografi
VA	: Vankomisin
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
YÇBT	: Yüksek Çözünürlü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Altta yatan hastalıkların dağılımı.....	17
Şekil 2 Hastaların MASCC Skorları.....	20
Şekil 3 Hastalara verilen antibiyoterapi.....	27

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Febril nütropenik yetişkin hastalarda düşük riskli hastayı ayırt etmede kullanılan skorlama sistemi (MASCC kriterleri).....	4
Tablo 2 Öneri Gücü ve Kanıt Kalitesi.....	7
Tablo 3 Ampirik antibiyotik seçimini etkileyen faktörler	8
Tablo 4 Ateş ve Nütropeni İçin Uygulanan Ampirik Rejime Gram-Pozitif organizmalara Karşı Aktif Antibiyotiklerin eklenmesi İçin Endikasyonlar.....	9
Tablo 5 Olguların demografik özellikleri.....	17
Tablo 6 Bakteriyemik hastaların malignite dönemi.....	18
Tablo 7 Bakteriyemili hastalarda risk faktörleri.....	18
Tablo 8 Nütropenik bazı hastaların altta yatan hastalıkları.....	18
Tablo 9 Birinci bakteriyemide tespit edilen enfeksiyon odakları.....	19
Tablo 10 İkinci bakteriyemide tespit edilen enfeksiyon odakları.....	19
Tablo 11 Üçüncü bakteriyemide tespit edilen enfeksiyon odakları.....	19
Tablo 12 Tüm bakteriyemilerde tespit edilen enfeksiyon odakları.....	20
Tablo 13 Kateter kullanımı.....	20
Tablo 14 Febril nütropenik hastaların bakteriyemi başlangıcındaki bulguları.....	21
Tablo 15 Birinci bakteriyemide etkenlerin dağılımı.....	21
Tablo 16 İkinci bakteriyemide etkenlerin dağılımı.....	22
Tablo 17 Üçüncü bakteriyemide etkenlerin dağılımı.....	22
Tablo 18 Tüm bakteriyemilerde etkenlerin dağılımı.....	22
Tablo 19 Birden fazla etkenli bakteriyemilerde etkenlerin dağılımı.....	23
Tablo 20 Bakteriyemilerdeki etkenlerin kaynaklandığı odaklar.....	23
Tablo 21 Gram-negatif etkenlerde antimikrobiyal direnç oranları.....	24
Tablo 22 Gram-pozitif etkenlerde antimikrobiyal direnç oranları.....	24
Tablo 23 Enterekoklarda antimikrobiyal direnç oranları.....	24
Tablo 24 Febril nütropenik hastalardaki bakteriyemilerde gram-negatif etkenlerin yıllara göre dağılımı.....	25

Tablo 25	Febril nütropenik hastalardaki bakteriyemilerde gram pozitif etkenlerin yıllara göre dağılımı.....	25
Tablo 26	Kandidemili hastaların özellikleri.....	25
Tablo 27	Mortalite nedenleri.....	27
Tablo 28	Febril Nütropenik Hastalardaki Bakteriyemilerde Risk Faktörlerinin Tedavi Başarısı İle İlişkisi.....	29
Tablo 29	Febril Nütropenik Hastalardaki Bakteriyemilerde Tedavi Başlangıcındaki Klinik ve Laboratuar Bulgularla Tedavi Başarısının İlişkisi.....	30
Tablo 30	P<0.05 olan risk faktörlerinin tedavi başarısı ile ilişkisi...	31

ÖZET

Pamukkale Üniversite Hastanesinde Erişkin Hematolojik Kanserli Febril Nötropenik Hastalarda Kan Dolaşım İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Dr. Ayşegül KARTAL

Febril nöropenik hastalarda infeksiyonların uygun ve hızlı bir şekilde tedavi edilmesi morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Kan dolaşım infeksiyonları febril nötropenik hastalarda sık görülür. Febril nötropenik hastalarda genellikle kültür sonucu beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu yüzden bu olgularda, kan dolaşım infeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların ve duyarlılıklarının erken belirlenmesi etkin tedavi için önemlidir.

Çalışmamızın amacı hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda gözlenen kan dolaşım infeksiyonlarını, risk faktörlerini, izole edilen etkenleri, etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarını ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri belirlemektir.

Çalışmamızda, 93 febril nötropenik hastanın 132 kan dolaşım infeksiyonu değerlendirildi. En sık görülen mikroorganizmalar, özellikle gram-negatif etkenlerdi. Gram-negatif etkenlerden *Esheria coli* gram-pozitif etkenlerden koagülaz- negatif stafilokoklar daha fazlaydı. Mortalitede de gram-negatif etkenler daha fazlaydı. Kandidemilerin hepsi mortalite ile sonuçlandı. *E. coli*'lerde karbapenem direnci yoktu. Gram-pozitiflerin hepsi vankomisine duyarlıydı.

Düşük MASCC skoru, organ disfonksiyonu, hipotansiyon, fokal nörolojik bulgular, septik şok ve trombositopeni, kan dolaşım infeksiyonlarında tedavinin başarısızlığı için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleriydi.

Sonuç olarak, febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinin lokal epidemiyolojik verilerle elde edilen sonuçlara göre izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılık profillerine göre düzenlenmesi en doğru ve akılcı yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, kan dolaşım infeksiyonları, antimikrobiyal duyarlılık, risk faktörleri

SUMMARY

Evaluation of Bloodstream Infections in Febrile Neutropenic Patients with Adult Hematologic Malignancy in Pamukkale University Hospital

Dr. Ayşegül KARTAL

Appropriate and prompt treatment of infections in patients with febrile neutropenia influences the morbidity and mortality. Bloodstream infections (BSIs) are frequent infectious complications in neutropenic patients. Empirical antimicrobial therapy is usually started in febrile neutropenic patients without having culture results. Therefore, earlier detection and susceptibility testing of microorganisms causing BSIs may lead to optimization of antimicrobial therapy.

The aim of our study was observed the bloodstream infections in febrile neutropenic patients with hematologic malignancies, risk factors, isolated agents, susceptibility to antimicrobial agents and to determine the factors affecting the success of treatment.

In our study, 132 bloodstream infections in 93 patients with febrile neutropenia were evaluated. The most frequently isolated microorganisms were especially gram negative agents. “*Esherichia coli*” of gram-negative agents and “koagülase negative staphylococcus” of gram-positive agents were most frequently isolated. Mortality rate of gram-negative was more than the mortality rate of gram-positive. All of the candidemia resulted with mortality. Carbapenem resistance was detected in none of the *E. coli*. All gram-positive bacteria were sensitive to vancomycin.

Low MASCC score, organ dysfunction, hypotension, focal neurological signs, septic shock and thrombocytopenia were statistically significant risk factors for treatment failure in bloodstream infections.

As a result, it is most suitable and rationalist approach that ampic treatment of febrileneutropenic patients is manage according to results of local epidemiologic data, frequency and susceptibility pattern of isolated microorganisms.

Key words: Febrile neutropenia, bloodstream infections, antimicrobial susceptibility, risk factors

GİRİŞ

Son yıllarda hematolojik ve solid organ tümörlerinin tedavisinde çok ilaçlı ve yüksek dozda kullanılan kemoterapiler, destek tedavisindeki gelişmeler, kanser hastalarının iyileşme oranlarını arttırırken sebep oldukları immüsupresyon ve nötropeni, hastaları ağır ve atipik seyirli infeksiyonlara yatkın hale getirmekte ve konakçıyı savunmasız bırakmaktadır (1). Periferik kanda mutlak nütrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi sonucu infeksiyon kolayca gelişmektedir. Özellikle nütropenin derin (MNS $< 100/\text{mm}^3$) ve süresinin uzun olması (MNS > 10 gün), infeksiyon olasılığını belirgin olarak artırır (2,3).

Nütropenik hastalarda klinik oldukça siliktir. Ateş infeksiyonun ilk ve tek bulgusu olabilir. Bunlarda ateş, aksi ispat edilene kadar yaşamı tehdit eden ciddi bir durum olarak kabul edilmeli ve hızla gerekli yaklaşım yapılmalıdır. Ateşi yükselen tüm nütropenik hastalara laboratuvar sonucu beklenmeden geniş spektrumlu antibiyoterapi hemen başlanmalıdır (4,5). Bu hasta grubunun takip ve tedavilerinin yapıldığı hastanenin ve söz konusu ünitenin olası infeksiyon etkenleri, yaygınlığı ve antibiyotik direnç paterninin iyi bilinmesi empirik tedavi rejimlerinde yol gösterici olacak ve motaliteyi azaltacaktır (6,7).

Tedavi başarısını etkileyen faktörler; hastanın yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalığı, ateş süresi, "Multinational Association for Supportive Care In Canser" (MASCC) risk skorlaması, nütropeni süresi, nütrofil sayısı ve tedavi şeklidir (monoterapi / kombine terapi). MASCC skorlamasına göre 21 puan ve üzeri düşük riskli grup, 21 puan altı yüksek riskli grup olarak belirlenmiştir. Bu da hastalara tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (4,8).

Bu çalışmada Ocak-2008 – Aralık-2010 tarihleri arasında üniversitemiz hastanesinde febril nütropenik hastalarda gelişen bakteriyemilerde tedavi başarısında etkili olan risk faktörlerini, en sık görülen etkenleri ve duyarlıklarını belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kemoterapiler sonrasında gelişen nütropeni hastaları ağır ve atipik seyirli infeksiyonlara yatkın hale getirmekte, bu da nütropeni ve ateş konusunu ön plana çıkarmaktadır. Sitotoksik tedaviler malign hücreleri öldürürken ortaya çıkan immunsupresyon ciddi bakteriyel ve fungal infeksiyonlara neden olmakta ve pek çok hasta yaşamını kaybetmektedir (9).

FEBRİL NÜTROPENİ ve ATEŞİN TANIMI

Ateş

Oral vücut ısısının tek seferde $38,3^{\circ}\text{C}$ ve üstü veya bir saat süreyle 38 ve üzerinde olmasıdır (8). Koltuk altı ısı ölçümü yanıltıcı olduğundan tercih edilmemelidir. Kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara giriş riski olduğundan nütropeni sırasında rektal vücut ısısı ölçümleri ve rektal muayenelerden kaçınılmalıdır (8).

Nütropeni

Nütropeni tanımı farklı rehberlere göre veya zaman içinde bazı ufak değişiklikler gösterebilmektedir. En son 2010'da Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberinde revize edilmiştir.

Nütropeni bir kez mutlak nötrofil sayımı 500 hücre/ mm^3 altında olan veya nötrofil düzeyi takip eden 48 saat içinde 500 hücre/ mm^3 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır (8).

Nütropenik hastada infeksiyon olasılığını arttıran faktörler; ağır nütropeni, nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü ve nütropeni süresinin > 10 gün olması olarak belirlenmiştir (10,11).

- **Nütropeni ağırlık derecesine göre üç gruba ayrılmaktadır (2).**
 - a) **Ağır nütropeni:** Mutlak nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$
 - b) **Orta derece nütropeni:** Mutlak nötrofil sayısı $100-500/\text{mm}^3$
 - c) **Hafif nütropeni:** Mutlak nötrofil sayısı $500-1000/\text{mm}^3$

İNFEKSİYON ve RİSK FAKTÖRLERİ

Nötropenin derinliği ve süresi infeksiyon açısından en önemli risk faktörleridir (4,12). MNS $< 500/\text{mm}^3$ olan hastalarda %60'ın üstünde infeksiyon riski vardır. Bu sayı 100'ün altına düştüğünde ciddi infeksiyon ve bakteriyemi sıklığı artmaktadır. (2-4). Nötropeni süresi uzadıkça risk artar (2). Ayrıca antineoplastik ajanlar, hastanın endojen florası, endotrakeal entübasyonlar, kateterler, altta yatan hastalık infeksiyon için risk teşkil eder (2,3).

FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK GRUPLARI

Nötropenik tüm hastalar komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Hastanede yatış ve parenteral antibiyotik tedavisi altın standart tedavidir. Ancak hastaların düşük ve yüksek risk grubuna göre tedavi rejimleri değişebilmektedir (10).

Yüksek Riskli Grup (8,10)

- Beklenen nötropeni süresinin yedi günden uzun ve bu dönemin büyük kısmında MNS $< 100/\text{mm}^3$ olması
- Hipotansiyon
- Yutmaya engel olacak oral veya gastrointestinal mukozit veya ciddi daire
- Gastrointestinal semptomlar (abdominal ağrı, bulantı ve kusma veya daire)
- Yeni başlayan mental durum değişikliği
- İntravasküler kateter infeksiyonu (Özellikle kateter tünel infeksiyonu)
- Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi, altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz $> 5 \times$ normal) veya böbrek yetmezliği (kreatinin klirensinin $< 30 \text{ ml/dak}$)
- Akut myeloid lösemi için induksiyon kemoterapisi
- Allojenik kök hücre nakli

Düşük Riskli Grup (10)

- Nötropenin yedi gün içinde düzelmesinin beklendiği
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonları stabil olan
- Eşlik eden hastalığı olmayan
- Genellikle solit tümörü olan hastalar

Febril nötropeni gelişen her hasta klinik olarak aynı şekilde seyir göstermemektedir. Maksimum skor 26'dır. Skorun ≥ 21 olması komorbidite ve

komplifikasyonlar açısından düşük riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısı 500 / mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Bu tür sınıflamalardan beklenen en önemli yarar hastaların hastaneye yatırılmadan ayakta tedavi edilebilmesi veya hastaneden erken taburcu edilebilmesidir.

Tablo 1. Febril nötropenik yetişkin hastalarda düşük riskli hastayı ayırt etmede kullanılan skorlama sistemi (MASCC kriterleri)* (2,8,10,13).

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

*Maksimum puan 26'dır. ≥ 21 puan komorbidite ve komplifikasyonlar açısından düşük riski belirler;

**Sadece birini seçiniz;

***KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı;

****16 yaş ve altı için geçerli değildir.

İNFEKSİYON ETKENLERİ ve İNFEKSİYONLAR

Febril nötropenik hastaların çoğunda infeksiyon nedeni bulunamaz. Tanı %20-30 olguda klinikle konur (8). Son 40 yıldan beri nötropenik hastaların kan dolaşım izolatları dalgalanma göstermektedir. 1960 ve 1970'li yıllar süresince gram-negatif etkenler, 1980 ve 1990'lı yıllar süresince ise gram-pozitif etkenler nötropeniden sorumlu olmuştur. Özellikle *Staphylococcus epidermidis*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), alfa-hemolitik streptokoklar, difteroid ve clostridial türler sık karşılaşılan gram-pozitif etkenlerdir. Günümüzde gram-pozitiflerden koagulaz-negatif stafilokok (KNS), gram-negatiflerden ise Enterobacteriaceae (*E. coli*,

Klebsiella spp.) ve nonfermentatif gram-negatif çomaklar (*Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas* spp.) sorumlu olmuştur (8).

Anaerobik infeksiyonlar seyrekdir. Perianal selülit ve nekrotizan jinjivit sık görülür. Etkenlerin en önemlileri *Bacteroides fragilis* ve diğer bacteroideslerdir (2). Özellikle kemoterapi alan ve antibiyotik kullanan hastalarda *Clostridium difficile*'ye bağlı diyare ve pseudomembranöz enterokolit gelişebilir (2). Önceden antibiyoterapi almış uzun süredir nötropenili, kalıcı kateteri olan hastalarda *Corynebacterium jeikeium* bakteremi etkeni olabilmektedir (14). Penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir, tedavisinde glikopeptidler kullanılmaktadır (2,14). *Stenotrophomonas maltophilia*, karbapenemler dahil tüm beta laktamlara yüksek oranda dirençlidir. Tedavide verilen antibiyotikler kısıtlıdır (2,15).

Kemoterapiler nedeniyle oluşan T-hücre yetersizliği, nötropenik hastalarda mikobakteriyel infeksiyonlarda artışa neden olmuştur. Uzun süren nötropeniler ve geniş spektrumlu antibakteriyeller fungal infeksiyonlara zemin hazırlar. En sık kandida ve aspergillus görülür. Kandidaya bağlı üst gastrointestinal sistem infeksiyonları, fungemi, hepatosplenik kandidiyazise rastlanırken, aspergillusa bağlı pnömoni ve dissemine infeksiyonlar sıktır. Albikans dışı kandida oranı artmaktadır (*Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*) (8). İnşaat işlerinin olduğu hastanelerdeki nötropenik hastalarda aspergillus infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır (2,8).

Virüslerden herpesvirüs grubu önemlidir. *Herpes simplex* perioral cilt-mukoza lezyonları, orofaringoözefajitler, *Herpes zoster* dissemine infeksiyonlar yapabilir. Parazitler nadirdir, en önemlisi son yıllarda fungus olarak tanımlanan *Pneumocystis jirovecii*'dir. Hücrel immünitinin bozuk olduğu hastalarda sık infeksiyon yapar (2).

HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ ve TANISAL YAKLAŞIM

Nötropenik hastalarda ateş aksi ispat edilene kadar infeksiyöz olarak düşünülmelidir. Mutlak nötrofil sayısının düşüklüğü nedeniyle infeksiyon belirti ve bulguları oluşamayabilir. İnfeksiyonun tek belirtisi çoğu kez ateştir (2,10).

Öykü ve Fizik İnceleme

Ateş dışında başka şikayetler varsa (öksürük, ishal) sorgulanmalıdır. Nazo farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, kateter giriş yeri, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları, göz dibi ayrıntılı muayene edilmelidir (2,10).

Temel Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri istenmelidir (8). Üre, kreatinin, elektrolitler, nefrotoksik ajanlar da kullanılıyorsa sık tekrarlanmalıdır (8,10).

Rutin Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler

Hastaların klinik semptom ve bulguları silik, izolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler etken olabilir (1,4). Örneklerin alınması, genel durumdaki bozukluk nedeniyle zor olabilir. Trombositopeni invaziv işlemleri zorlaştırabilir. Her hastadan kan (varsa eş zamanlı kateter kültürü) ve idrar kültürü, gerekirse diğer kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı vb.) alınmalıdır (1).

Kan Kültürleri

Tedavide gecikme olmaması için kısa sürede kan kültürleri alınmalıdır. Deri antisepsisi çok önemlidir, çünkü cilt florası olan KNS'ler, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar infeksiyon etkeni olabilir. Kan bir defada iki ayrı damardan alınmalıdır. Santral venöz kateteri (SVK) olanlardan bir set kateterin her lumeninden ve eşzamanlı bir set de periferik ven bölgesinden alınmalıdır. Kan kültürü hacimleri, ağırlığı < 40 kg olan hastalarda toplam kan hacminin (genellikle yaklaşık 70 ml/kg) < %1'i ile sınırlandırılmalıdır (8).

Kateter Kültürleri

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesidir. Dezavantajı kateterin çıkartılmasıyla kateter kaybıdır. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlıdır (10).

Radyolojik İncelemeler

Hastaların klinik ve biyokimyasal tetkiklerinin sonucunda tercih edilecek olan akciğer ve sinüs grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, batin ultrasonografisi (USG) ve çeşitli manyetik rezonans (MRG) tetkikleri infeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir (8,10).

Moleküler Yöntemler

Viral ajanların, atipik pnömoni etkenleri ve mikobakterilerin tanısında yeri vardır. Tercih edilen örnekler steril vücut sıvıları ve dokulardır (10).

FEBRİL NÖTROPENİDE EMİRİK TEDAVİ

Kültür sonuçları beklenmeden geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalı ve sonuçlara göre tedavi modifiye edilmelidir. Tedavi seçimi her merkezin infeksiyon spektrumuna, patojenlerin duyarlılığına ve hasta kliniğine göre olmalıdır (2,4). Tedavi gram-pozitif ve gram-negatif organizmaları kapsamalıdır. Septik şokta gelen hastalarda prognoz kötüdür. Tedavide risk değerlendirmesi yapılmalıdır, çünkü empirik tedavinin tipini (intravenöz [IV] veya oral), tedavi uygulama yerini (ayaktan veya yatarak) ve tedavi süresi belirlenebilir (8). Empirik tedavi kanıtlara göre (Tablo2) aşağıda özetlendi.

Tablo 2. Öneri gücü ve kanıt kalitesi

Kategori/derece	Tanım
Öneri gücü	
A	Kullanımı destekleyen veya kullanıma karşı çıkan bir öneri için yeterli (iyi) kanıt.
B	Kullanımı destekleyen veya kullanıma karşı çıkan bir öneri için orta düzeyde kanıt.
C	Öneriyi desteklemek için zayıf kanıt
Kanıt kalitesi	
I	En az bir doğru şekilde randomize edilmiş, kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt.
II	En az bir, randomizasyon olmayan, iyi düzenlenmiş klinik çalışmadan; kohort veya olgu kontrollü analiz çalışmalarından (tercihen >1 merkezden); çoklu zaman-serilerinden; veya kontrolsüz deneylerden elde edilen dramatik bulgulardan elde edilen kanıtlar.
III	Klinik deneyime, tanımlayıcı çalışmalara veya uzman komitesi raporlarına dayalı olarak, ilgili otoritelerin görüşlerinden elde edilen kanıtlar.

Yüksek Riskli Hastalarda Empirik Tedavi (8)

- Yüksek riskli hastaların IV empirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatışı gerektirmektedir; sefepim, bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam (pip/tazo) gibi bir antipsödomonal β -laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir (A-I).
- Komplikasyonların tedavisi için (hipotansiyon ve pnömoni gibi) veya antimikrobiyal direncinden şüphelenilmesi veya antimikrobiyal direncin kanıtlanması halinde, ilk rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebilir (B-III).

Tablo 3. Empirik antibiyotik seçimini etkileyen faktörler (16)

-
- Enfeksiyon risk değerlendirilmesi: Düşük ya da yüksek risk
 - İzole edilen bakterilere antibiyotik duyarlılığı
 - En sık olası patojenler: ESBL* üreten gram-negatif bakteriler ve vankomisin dirençli enterokok gibi antimikrobiyal dirençli olanlar dahil
 - Daha önce metisilin dirençli *S. aureus* ile enfeksiyon veya kolonizasyon varlığı
 - Enfeksiyon yeri
 - Antipsödomanal aktivitesi olan geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasının önemi
 - Daha evvel antibiyotik kullanılması
 - Klinik durum: organ disfonksiyonu ve hipotansiyon vb.
 - İlaç allerjisi
-

*ESBL: Geniş spektrumlu beta-laktamaz

- Vankomisin (veya gram-pozitif koklara etkili diğer ajanlar) ateşe ve nütropeniye yönelik birinci basamak antibiyotik rejiminin standart bir parçası olarak önerilmemektedir (AI). Bu ajanlar, katater ile ilgili olduğundan şüphelenilen enfeksiyon, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik bozukluk gibi özgün klinik endikasyonlar için düşünülmelidir (Tablo 3).
- Pozitif kan kültürü sonucunda dirençli ya da hastanın stabilitesini bozan dirençli etkenler varsa tedavide değişiklikler yapılmalıdır (B-III). Bunlar MRSA, vankomisine dirençli enterokok (VRE), geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten gram-negatif bakteriler ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPC) gibi karbapenemaz üreten organizmaları içermektedir.

- MRSA: Vankomisin, linezolid, daptomisin eklenmesi düşünülmelidir (B-III).
- VRE: Linezolid ya da daptomisin eklenmesi düşünülmelidir (B-III).
- ESBL'ler: Karbapenem kullanılmalıdır (B-III).
- KPC'lar: Polimiksn-kolistin ya da tigesiklin kullanılmalıdır (C-III).
- Penisiline alerjisi olan çoğu hasta sefalosporinleri tolere etmektedir ancak, geçmişte aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olanlar (ürtiker ve bronkospazm gibi) siprofloksasin ile klindamisin veya aztreonam ile vankomisin gibi, β -laktam ve karbapenem içermeyen bir kombinasyon ile tedavi edilmelidir (A-II).
- İnfeksiyonu düşündüren yeni belirtiler veya semptomlar sergileyen ateşsiz nötropenik hastalar yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (B-III).

Glikopeptid İlavesi İçeren Kombinasyonlar

Vankomisin direçli etkenlerin yaygınlaşması, vankomisin kullanımını kısıtlamıştır. Gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulan infeksiyonlar genellikle yavaş seyirlidir ve hızla ölüme götürmez. Uygunsuz tedavi sonucu viridans streptokoklarda mortalite yüksek bulunmuştur. Tedaviye vankomisin ilavesi maliyeti yükseltirken, nefrotoksisiteyi artırmaktadır (1). Bazı durumlarda başlangıçta empirik tedaviye glikopeptid antibiyotik eklenmesi önerilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Ateş ve nötropeni için uygulanan empirik rejime gram-pozitif organizmalara karşı aktif antibiyotiklerin eklenmesi için endikasyonlar (8).

-
- Hemodinamik istikrarsızlık veya diğer ağır sepsis kanıtları
 - Radyografik olarak belgelenmiş pnömoni
 - Son tanımlamanın ve duyarlılık testinin elde edilmesinden önce, gram-pozitif bakteriler için pozitif kan kültürü
 - Klinik açıdan şüpheli ciddi kateter ile ilgili infeksiyon (örn, kateter giriş/çıkış bölgesinde selülit ve kateter ile yapılan infüzyonla gözlenen üşüme veya üşüme hissi)
 - Herhangi bir bölgede deri veya yumuşak doku infeksiyonu
 - Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli enterokoklar veya penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon
 - Eğer fluorokinolon profilaksisi verilmişse ve seftazidim empirik tedavi olarak kullanılıyorsa, ağır mukozit varlığı
-

Monoterapi

Günümüzde yüksek riskli hastalarda tek başına antipseudomonal bir beta-laktam antibiyotiğin başlangıç empirik tedavide kullanımı yaygındır (2,17). Bunlar seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem veya beta-laktam / beta-laktamaz inhibitörleri; sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam'dır (2). Kinolonlar monoterapide kullanılmazlar (2,8,10).

Düşük Riskli Hastalarda Empirik Tedavi (8)

- Düşük riskli hastalar ayaktan oral ve iv empirik olarak tedavi edilebilirler (A-I).
- Oral empirik tedavide ciprofloksasin ile amoksisilin-klavulanat kombinasyonu önerilir (A-I).
- Diğer oral seçenekler levofloksasin ya da siprofloksasin monoterapisi ya da siprofloksasin ile klindamisin kombinasyonudur (B-III).
- Florokinolon profilaksisi alan hastalar bununla tedavi edilmemelidir (AIII).
- Devam eden ateş veya kötüleşen infeksiyon belirtileri için hastaneye yeniden başvuran hastalar yatarak tedavi edilmelidir (AIII).

Empirik Tedavi Modifikasyonu (8)

- Klinik ve mikrobiyolojik kanıt varsa tedavi modifiye edilmelidir (A-II).
- Durumu stabil olan bir hastada açıklanamayan inatçı ateş nadiren empirik antibiyotik değişimi gerektirmektedir.
- Bir infeksiyon tanımlandığında, antibiyotikler buna göre ayarlanmalıdır (AI).
- Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonlar bölgeye ve organizmanın duyarlılığına göre tedavi edilmelidir (AI).
- Başlangıçta gram-pozitif organizmalar için vankomisin veya bir başka ilaca başlanmıyorsa, gram-pozitif infeksiyona dair bulgu olmaması halinde iki gün sonra kesilmelidir (AII).
- İlk dozlardan sonra hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar, dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakteriler ve mantarları kapsayacak şekilde genişletilmiş antimikrobiyal tedavi almalıdırlar (AIII).
- Hastalar klinik açıdan stabil ve gastrointestinal emilimi yeterli ise; iv antibiyotik uygulamasından oral uygulamaya geçiş yapılabilir (A1).

- Yatan hastalar düşük risk kriterlerini karşıladığında ve yeterli günlük izlem sağlandığında ayaktan hasta olarak tedavilerine devam edebilirler (BIII).
- Ateş üç günden uzun sürüyor ve belirtiler ilerliyorsa tedavi değiştirilmelidir.

IDSA rehberinde hastanın klinik durumu bozulmuyor, nütropenin kısa sürede düzelmesi bekleniyorsa ateş beş güne kadar sürse bile başlangıç empirik rejimin sürdürülmesi önerilmektedir. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *S. epidermidis* veya Alfa-hemolitik streptokok enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa kateter giriş yeri veya mukozal lezyonları olan ve sitozin arabinosid alan hastalarda ilave vankomisin düşünülmelidir. Kültürde üreme yok, gram-pozitif etken için kanıt bulunmazsa 48 saat sonra vankomisin kesilebilir (A-II).

Rektal duyarlılık, perianal selülit, anal fissür, nekrotizan jinjivostomatit gibi enfeksiyonlarda antianaerobik ajan (klindamisin, metronidazol veya bir betalaktam / blaktamaz inhibitörü) eklenmelidir. Sağ alt kadranda ani lokalize ağrı tiftitisi (nütropenik kolit) düşündürmeli ve tedaviye antianaerobik eklenmelidir. İki-üç günlük tedaviye rağmen düzelmeyen lokalize pulmoner infiltratı olan hastada balgam incelenmesi veya bronko-alveoler lavaj yapılmalıdır. Fokal yama tarzında infiltrasyonlar pulmoner aspergillozisi düşündürmeli antifungal başlanmalıdır (1).

Kalıcı kateteri olan hastalarda en sık KNS, *S. aureus*, *Bacillus* spp, *Corynebacterium* spp gibi etkenlerle bakteriyemi ve ile kandidemi görülür. *Bacillus*, *Corynebacterium* ve *Stafilococcus* enfeksiyonlarında vankomisin, kandida enfeksiyonunda parenteral flukonazol veya Amfoterisin B verilebilir. Orofaringeal pseudomembran kandida enfeksiyonunu düşündürür. Kandida dışında HSV'de etken olabilir. Tedavide asiklovir verilir (1).

Febril Nütropenide Empirik Tedavi Süresi

Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyonları olan hastalarda tedavi süresi, etkene ve bölgeye göre belirlenmelidir. Antibiyoterapiye, hastalar nütropeniden çıkana kadar (MNS \geq 500 hücre / mm³) devam edilir (B-III) (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.01.2008 ve 31.12.2010. tarihleri arasında retrospektif olarak yürütülmüştür. Araştırma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 30.06.2010 tarih ve 02 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Ocak 2008 – Aralık 2010 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yatırılarak İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ile ortaklaşa izlenen, hematolojik maligniteli febril nütropenik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyaları, kliniğimizin febril nütropenik hastaların takibinde kullandığı formlar ve infeksiyon kontrol komitesinin hasta takip formlarından elde edilen bilgiler "Febril Nütropenik Hastalarda Bakteriyemi Formu"na kaydedildi.

Ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) olması veya bir saatlik dönem boyunca sürekli şekilde $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) düzeyinde seyreden bir vücut sıcaklığı "ateş" olarak tanımlanırken, MNS < 500 hücre / mm^3 veya takip eden 48 saat boyunca < 500 hücre / mm^3 'e azalması beklenen MNS "nütropeni" olarak tanımlandı (8).

Nütropenik ateş protokolünde olan hastalar İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından günlük olarak takip edildi, hastaların bilgileri takip formlarına kayıt edildi. Hastalara her gün fizik muayene yapıldı. Bu hastaların ateşli döneminde periferik venöz kateteterinden (PVK), periferik veninden, varsa santral venöz katereinden eş zamanlı olarak kan kültürleri alındı. Ayrıca başka odak varsa o bölgeden de kültür istendi. Kan kültürlerinde üremesi olup bakteriyemi için etken kabul edilen 93 hasta çalışmaya dahil edildi

Hazırlanan forma hastanın yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, primer tanısının durumu (yeni tanı, refrakter, relaps, remisyon), bakteriyemi geliştiğinde hastanın kemoterapi ve nütropenisinin kaçınıcı günde olduğu, toplam ateş süresi, son üç ay içinde hastanede yatma, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde kemoterapi alma, altta yatan hastalıklar, damar içi kateter varlığı, kateterin tipi, nütropeni, lokopeni, monositopeni süresi, yoğun bakımda yatışı, steroid kullanımı,

ateş başlangıcında hastanın nerede olduğu (hastane içinde / hastane dışında), MASCC skoru kaydedildi. Bakteriyemideki infeksiyon odakları (infeksiyon odağı var, birden fazla odak veya odak yok), üreyen ve etken kabul edilen mikroorganizmalar kaydedildi. Bakteriyemi kaynağı olan infeksiyon odağı dışında başka infeksiyon odağı / odakları varsa belirtildi. Hastaya yapılan girişimler (intravenöz kateter, santral venöz kateter, port kateter, idrar sondası vs.) kaydedildi.

Tüm olgularda risk grubunu belirlemede MASCC skorlama sistemi kullanıldı (8). İlk ateş atağındaki ve bakteriyemideki MASCC skoru olarak belirlendi. Bu skora göre 21 puan ve üzerinde olanlar düşük riskli grup, altında olanlar yüksek riskli grup olarak değerlendirildi.

Bakteriyemiye yönelik tedavi başlangıcında hastanın altta yatan hastalığının kontrol altında olup olmaması, beklenen nütropeni süresi, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve mononükleer lokosit değeri, septik şok ve organ yetmezliği, hipotansiyon / hipertansiyon varlığı, diyare / yutma güçlüğü, fokal nörolojik bulgusu, gastrointestinal sistem / kateterde infeksiyon, organ disfonksiyonunda artış olup olmaması kayıt edildi.

Hasta; yattığında, bakteriyemide, taburcu / ölüm öncesi dönemde olmak üzere toplam üç kere kan sayımları, biyokimyasal tetkikler kayıt edildi. Bunlar; kan üre-nitrojen (BUN) testi, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transaminaz (GGT), total bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), laktik dehidrogenaz (LDH), total protein, albümin'den oluşmakta idi.

Ateşli ve solunum sıkıntısının olduğu dönemde akciğer grafisi ve yüksek çözünürlü bilgisayarlı akciğer tomografisi (YÇBT) çekilerek değerlendirildi. Hastaların bakteriyemi öncesi ve bakteriyemi sonrası hastanede yatış süreleri tespit edildi.

Febril nütropenik hastalara başlangıç tedavisi olarak sefeperezon / sulbaktam, piperasilin / tazobaktam veya karbapenem (imipenem, meropenem) antibiyotiklerden herhangi biri seçilerek tedaviye başlandı. Kateterle ilişkili infeksiyonu olan, MRSA üremesi olan, septik şoktaki hastalar, 72 saatte ateşi düşmeyip kan kültüründe

metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MRKNS) üreyen veya ciddi mukoziti olan hastalara glikopeptid eklendi.

Kültür antibiyogram verilen tedaviye uygun ve ateş ve klinik cevabı varsa tedaviye aynen devam edildi ve başarılı tedavi olarak adlandırıldı. Kültür antibiyogram verilen tedaviye dirençli ve ateş cevabı yoksa antibiyogram sonucuna göre tedavi değişikliği yapıldı. Klinik ve ateş cevabı olması halinde tedavi değişikliği ile başarılı tedavi olarak adlandırıldı.

Tedavi değişikliği ile halen ateş cevabı alınamayan olgular tekrar değerlendirildi. Ateşli dönemde tekrar kan kültürleri alındı. Fungal pnomoni açısından YÇBT çektirildi. Gerekirse empirik antifungal eklendi.

Nötropeniden çıkması yakın olan hastalara nötropeniden çıkana kadar antibiyoterpisine devam edildi.

Başarılı ya da tedavi değişikliği ile başarılı bir tedaviden 48 saat sonra tekrar ateş yükselip alınan kan kültürlerinde tekrar üreme olan hastaların durumu ikinci / üçüncü bakteriyemi olarak adlandırıldı ve kültür antibiyograma göre tedavisi düzenlendi.

Tedavi sınıflaması; monoterapi veya kombine terapi

Tedavi başarısı; başarılı veya başarısız

Başarılı tedavi; tedavi değişikliği yapmadan başarılı veya tedavi değişikliği ile başarılı

Başarısız tedavi; tedavi değişikliği yapmadan veya tedavi değişikliği ile başarısız olarak değerlendirildi.

Başarılı tedavi değişikliği;

Glikopeptidle başarılı

Antifungalle başarılı

Karbapenem + glikopeptidle başarılı

Karbapenem + antifungalle başarılı

Glikopeptid + antifungalle başarılı

Diğerleri olarak belirtildi

Hastaların bakteriyemi öncesi ve bakteriyemi sonrası hastanede kalış süreleri kayıt edildi. Başarısız olan tedavilerde mortalite durumuna bakıldı ve mortalite nedenleri araştırıldı. Mortalite nedenleri; bakteriyemi, fungemi ve kan dolaşım enfeksiyonu dışı nedenler olarak sınıflandırıldı. Başarısız tedavide tedavinin başlangıcı ile mortalite arasında geçen süre tespit edilip gruplandırıldı.

Kültür için alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemeleri ve etkenlerin direnç çalışmaları Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Alınan 8-10 ml kan BD BACTEC plus + AerobicIF 30 ml kan kültür şişelerine boşaltılarak otomatize Bactec 9240 sistemini kullanan cihazlara kaldırıldı. Cihazda yedi gün inkübe edildi. Üreyen bakteriler klasik metodlarla tanımlandı, gereğinde otomatize sistemler (VITEC) kullanıldı. Üreyen bakteriler koloni morfolojisi ve gram boyanma özelliklerine göre ayrıldı. Aerob gram-pozitif koklar hemoliz türü, katalaz deneyi, koagülaz deneyi, optokine duyarlılık, basitrasine duyarlılık, PYR testi, safra eskülünde üreme özelliklerine göre tiplendirildi (18). Aerob gram-negatif çomaklar glukoz besiyeri ile glukoz etki, TSI (Triple Sugar Iron) besiyerlerinde glukoz ve laktoza etki, H₂S yapımı ve gaz oluşumu yönünden incelenerek fermentatif ve non-fermentatif olarak ayrıldı. Fermentatif olan ve oksidaz deneyi negatif bulunan bakteriler *Enterobacteriaceae* olarak sınıflandırıldı. Tür tayini için Voges-Proskauer deneyi, indol yapımı, hareket besiyeri, sitrat, üre hidrolizi ile değerlendirildi. Non-fermentatif olarak tanımlanan bakteriler oksidaz deneyi, pigment oluşumu, glukoz oksidatif etki, hareket ve eskülin hidrolizine göre tiplendirildi (19). Üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumu Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre Müller-Hinton agarda disk diffüzyon yöntemiyle araştırıldı (20). ESBL üreten gram-negatif enterik çomaklar VITEC ve çift disk sinerji yöntemi ile saptandı. Penisiline dirençli streptokok, vankomisine dirençli enterokok gibi etkenler için E-test (Oxoid) ile MIC bakıldı. Çift disk sinerji yöntemi; CLSI kriterlerine göre yapılan McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton Agar (MHA) plağına yayılır. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulonik asit diski (AMC 20/10 Mg) ile disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) veya sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM) veya

imipenem diskleri yerleştirilir. Bir gece 37°C'de inkübasyondan sonra sefalosporin veya ATM etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (20)

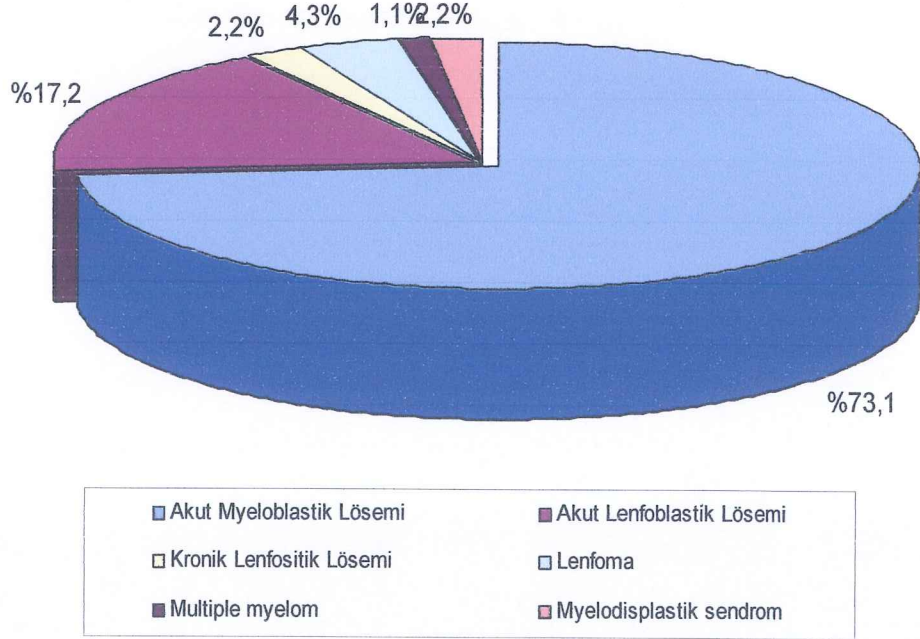
Tek kan kültüründe üreyen MRKNS ve tekrarlayan izolatlar çalışma dışı bırakıldı. Yapılan çalışmadaki veriler SPSS programına kaydedildi. İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlarda $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 93 febril nütropenik hastanın 132 bakteriyemi atağı dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $48,9 \pm 17,2$ (16-82) olup, 49'u kadın (%52,7), 44'ü erkek (%47,3) idi. Olguların demografik özellikleri Tablo. 5'de görülmektedir. Primer tanı olarak ilk sırayı 84 (%90,3) hasta ile akut lösemiler almakta idi (Şekil.1).

Tablo 5. Olguların demografik özellikleri

Özellik	Sayı	%
Hasta sayısı	93	
Cinsiyet		
Kadın	49	52,7
Erkek	44	47,3
Ortalama yaş \pm sd (min-max)	$48,9 \pm 17,2$ (16-82)	
Primer Tanı		
Akut Myeloblastik Lösemi	68	73,1
Akut Lenfoblastik Lösemi	16	17,2
Kronik Lenfositik Lösemi	2	2,2
Lenfoma	4	4,3
Multiple myelom	1	1,1
Myelodisplastik sendrom	2	2,2



Şekil 1. Altta yatan hastalıkların dağılımı

Bakteriyemideki hastalar en sık relaps dönemindeydi (Tablo 6). Nötropenik hastaların bakteriyemi riskini artıran bazı veriler de aşağıdaki gibiydi ve bu hastalarda bakteriyemi esnasında nötropeni günü ortalama olarak $10,13 \pm 11,6$ (1-65) gün idi (Tablo 7). Nötropenik bakteriyemik hastaların 49'unda (%52,7) altta yatan başka hastalıkları da vardı (Tablo 8)

Tablo 6 Bakteriyemik hastaların malignite dönemi

Malignite Dönemi	Sayı	%
Yeni tanı	21	22,6
Refrakter	24	25,8
Relaps	28	30,8
Remisyon	20	21,5

Tablo 7. Bakteriyemili hastaların özellikleri

Özellik	Sayı	%
Ateş süresi	$3,19 \pm 3,7$ (1-20)	
Nötropeni süresi	$10,13 \pm 11,6$ (1-65)	
Son 3 ay hastanede yatma	87	93,5
Son 3 ay antibiyotik kullanımı	85	90,5
Son 1ay içinde kemoterapi kullanımı	83	89,2
Ateş başlangıcında		
Hastane içinde	76	81,7
Hastane dışında	17	18,3
Nötrofil sayısı		
< 500 mm ³	85	91,4
< 100 mm ³	75	80,6
Steroid kullanımı	14	15,1

Tablo 8. Nötropenik hastaların altta yatan hastalıkları

Hastalıklar	Sayı (n:49)	%
Diyabetes mellitus	8	16,3
Hipertansiyon	9	18,4
Koroner arter hastalığı	8	16,3
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	9	18,4
Diğer	15	30,6
Toplam	49	100

Bakteriyemik 93 hastanın 30'unda ikinci, dokuzunda üçüncü bakteriyemi atağı oldu. Tespit edilen 132 bakteriyemi atağındaki bakteriyemi odağı ilk bakteriyemide %81,7, ikincide %86,7, üçüncüde %100 oranındaydı. Odaklar sıklıkla ilk bakteriyemide; akciğer (AC), ikinci bakteriyemide; batın, yumuşak doku ve ano-genital, üçüncü bakteriyemide ise; SVK idi. (Tablo 9, 10, 11). Bakteriyemiler toplam olarak değerlendirildiğinde AC en fazla görülen odaktı (Tablo 12).

Tablo 9. Birinci bakteriyemide tespit edilen infeksiyon odakları

Odaklar	Sayı	%
Akciğer	27	29
Batın	12	12,9
Yumuşak doku	7	7,5
Santral venöz kateter	7	7,5
Ano-genital	6	6,4
Mukozit / aft	5	5,4
Periferik venöz kateter	5	5,4
İdrar	3	3,2
Birden fazla odak	4	4,3
Odak yok	17	18,3
Toplam	93	100

Tablo 10. İkinci bakteriyemide tespit edilen infeksiyon odakları

Odaklar	Sayı	%
Batın	5	16,7
Ano-genital bölge	5	16,7
Yumuşak doku	5	16,7
Akciğer	4	13,3
Santral venöz kateter	3	10
İdrar	2	6,7
Periferik venöz kateter	1	3,3
Birden fazla odak	1	3,3
Odak yok	4	13,3
Toplam	30	100

Tablo 11. Üçüncü bakteriyemide tespit edilen infeksiyon odakları

Odaklar	Sayı	%
Santral venöz kateter	4	44,4
Ano – genital bölge	2	22,2
Batın	2	22,2
Akciğer	1	11,1
Toplam	9	100

Tablo 12. Tüm bakteriyemilerde tespit edilen infeksiyon odakları

Odaklar	Sayı	%
Akciğer	32	24,2
Batın	19	14,4
Santral venöz kateter	14	10,6
Ano-genital	13	9,8
Yumuşak doku	12	9,1
Periferik venöz kateter	6	4,5
Mukozit / aft	5	3,8
İdrar	5	3,8
Birden fazla odak	5	3,8
Odak yok	21	15,9
Toplam	132	100

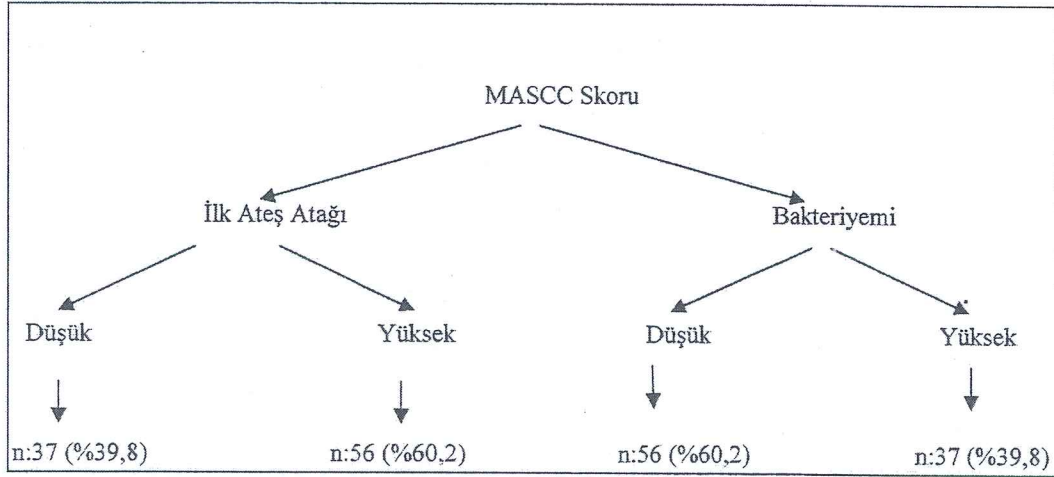
Hastaların büyük kısmında PVK (%63,5) bulunmakta idi (Tablo:13).

Tablo 13. Kateter kullanımı

Kataterler	Sayı	%
PVK	59	63,5
SVK	17	18,3
PVK + SVK	13	14
Port katater	4	4,3

SVK: Santral venöz katater, PVK: Periferik venöz katater

Hastaların prognozu için MASCC skorlaması; yatıştan sonraki ilk ateş atağında ve bakteriyemide yapıldı. Bakteriyemideki hastaların 56 (%60,2)' sında MASCC skoru düşük bulundu (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların MASCC skorları

Bakteriyemi gelişiminde hastaların hastanede kalış süreleri de bakteriyemi riski açısından önemli bir faktördür. Hastalarımızın hastanede kalış süresi bakteriyemi öncesi 13±11 (1-59) gün iken bakteriyemi sonrası 16.7±11.7 (1-66) gün idi.

Bakteriyemi başlangıcında nütropenik hastaların 30'u (%32,2) bir hafta önce kemoterapi almıştı ve 75'inde (%80,6) MNS < 100 idi (Tablo 14)

Tablo 14. Febril nütropenik hastaların bakteriyemi başlangıcındaki bulguları

Bulgular	Sayı	%
Organ disfonksiyonunda artma	32	34,4
Diyare / yutma güçlüğü	34	36,5
Vücut ısısı>39°C	40	43
Hipotansiyon / hipertansiyon	25	26,8
Fokal nörolojik bulgu	11	11,8
Septik şok /organ yetmezliği	24	25,8
GIS / kateterde infeksiyon	42	45,1
MNS < 500	85	91,4
MNS <100	75	80,6
Hb < 7	8	8,6
CRP < 50	15	16,1
CRP > 90	69	74,2
PLT < 10-50000	36	38,7

GIS:Gastrointestinal sistem, MNS:Mutlak nötrofil sayısı, Hb:Hemoglobin, CRP:C-reaktif protein
PLT:Trombosit

Tablo 15. Birinci bakteriyemide etkenlerin dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	%
Gram-negatifler	69	69
<i>E. coli</i>	29	29
<i>Klebsiella</i>	12	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	12
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	5
<i>Enterobacter</i>	5	5
<i>S. maltophilia</i>	6	6
Gram-pozitifler	28	28
KNS	18	18
<i>Enterococcus</i> spp.	8	8
<i>S. aureus</i>	2	2
Mantarlar	3	3
<i>Candida</i> spp.	3	3
Toplam	100	100

Tüm bakteriyemilerde 142 etken tespit edildi. Bu etkenlerden %61,3 ile gram-negatifler ön plandaydı. Birinci bakteriyemide gram-negatif, ikinci bakteriyemide gram-pozitif oranı fazla iken üçüncü bakteriyemi de gram-pozitif ve gram-negatifler eşit orandaydı (Tablo 15,16,17).

Tablo 16. İkinci bakteriyemide etkenlerin dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	%
Gram-negatifler	14	42,4
<i>E. coli</i>	3	9,1
<i>Klebsiella</i>	4	12,1
<i>Pseudomonas aeuroginosa</i>	3	9,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	3
<i>S. maltophilia</i>	3	9,1
Gram-pozitifler	17	51,5
KNS	12	36,4
<i>Enterococcus</i> spp.	5	15,1
Mantarlar	2	6,1
<i>Candida</i> spp.	2	6,1
Toplam	33	100

Tablo 17. Üçüncü bakteriyemide etkenlerin dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	%
Gram-negatifler	4	44,4
<i>E. coli</i>	1	11,1
<i>Klebsiella</i>	1	11,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	11,1
<i>S. maltophilia</i>	1	11,1
Gram-pozitifler	4	44,4
KNS	3	33,3
<i>S. aureus</i>	1	11,1
Mantarlar	1	11,1
<i>Candida</i> spp.	1	11,1
Toplam	9	100

Tablo 18. Tüm bakteriyemilerde etkenlerin dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	%
Gram-negatifler	87	61,3
<i>E. coli</i>	33	23,2
<i>Klebsiella</i>	17	12
<i>Pseudomonas aeuroginosa</i>	15	10,5
<i>Acinetobacter</i> spp.	7	4,9
<i>Enterobacter</i>	5	3,5
<i>S. maltophilia</i>	10	7
Gram-pozitifler	49	34,5
KNS	33	23,2
<i>Enterococcus</i> spp.	13	9,2
<i>S. aureus</i>	3	2,1
Mantarlar	6	4,2
<i>Candida</i> spp.	6	4,2
Toplam	142	100

Hastaların dokuzunda aynı bakteriyemi atağında birden fazla etken üredi ve gram-negatif etkenler daha fazla idi. (Tablo 19).

Tablo 19. Birden fazla etkenli bakteriyemilerde etkenlerin dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	%
Gram-negatifler	10	52,6
<i>E. coli</i>	3	15,8
<i>Klebsiella</i>	2	10,5
<i>Pseudomonas aeuroginosa</i>	2	10,5
<i>Enterobacter</i>	2	10,5
<i>S. maltophilia</i>	1	5,3
Gram-pozitifler	8	42,1
KNS	5	26,3
<i>Enterococcus spp.</i>	2	10,5
<i>S. aureus</i>	1	5,3
Mantarlar	1	5,3
<i>Candida spp.</i>	1	5,3
Toplam	19	100

Bakteriyemilerde, ilk ataklardaki etkenler çoğunlukla AC kaynaklı iken yatışın ilerleyen günlerinde ortaya çıkan bakteriyemilerdeki etkenler batın ve ano-genital bölge kaynaklı olmuştur (Tablo 20).

Tablo 20. Bakteriyemilerdeki etkenlerin kaynaklandığı odaklar

Mikroorganizma	1.bakteriyemi		2.bakteriyemi		3.bakteriyemi	
	Odak	Sayı	Odak	Sayı	Odak	sayı
<i>E. coli</i>	AC/Ano-Gen	9/7	Ano-gen/Üriner	3/1	Ano-Gen	2
<i>Klebsiella</i>	AC/Batın	5/4	Genital	3	SVK	1
<i>Pseudomonas aeuroginosa</i>	AC/Batın	5/2	Batın	3	-	-
<i>Acinetobacter spp</i>	AC/Batın	3/1	AC	1	Batın	1
<i>Enterobacter</i>	PVK	2	-	-	-	-
<i>S. maltophilia</i>	AC/Batın	4/1	Batın	3	Batın	1
KNS	SVK/YD	8/5	SVK/YD	5/3	SVK/YD	2/1
<i>Enterococcus spp.</i>	YD/Batın	6/2	YD-Batın	2/2	-	-
<i>S. aureus</i>	SVK	2	-	-	SVK	1
<i>Candida spp.</i>		3		2		1

KNS:Koagülaz negatif stafilokok, AC:Akciğer, Ano-Gen:Ano-genital, YD:Yumuşak doku, SVK:Santral venöz kateter, PVK:Periferik venöz kateter

Escherichia coli, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. de karbapenem direnci tespit edilmedi. Ancak *Acinetobacter* spp. de karbapenem direnci %71,4 olarak tespit edildi (Tablo 21). ESBL üreten *E. coli* oranı % 42,2 idi. Gram-pozitilerde metisilin direnci %88,8 iken, kinolon direnci ise %72,2 olarak bulundu (Tablo 22). Gram-pozitiflerde ve *Enterococcus* spp' lerde vankomisin direnci tespit edilmedi, ancak penisilin / ampicillin ve kinolon direnci %100 idi (Tablo 23).

Tablo 21. Gram-negatif etkenlerde antimikrobiyal direnç oranları

	IMP n(%)	TZP n(%)	FEP n(%)	AK n(%)	CIP n(%)	STX n(%)	ESBL /IBL n(%)
<i>E. coli</i> (n:33)	0	8 (24,2)	10 (30,3)	1 (3)	16 (48,5)	19 (57,6)	14 (42,4)
<i>Klebsiella</i> spp. (n:17)	0	6(35,3)	1 (5,9)	1 (5,9)	0	2 (11,7)	5 (29,4)
<i>Acinetobacter</i> spp. (n:7)	5 (71,4)	7(100)	4 (57,1)	1 (14,3)	7 (100)	6 (85,7)	6 (85,7)
<i>P. auroginosa</i> (n:15)	1(6,6)	0	9 (60)	0	1 (6,6)		13 (86,6)
<i>Enterobacter</i> spp. (n.5)	0	0	1 (20)	0	0	0	Negatif
<i>S. maltophilia</i> (n:10)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	0	0	
Toplam (n:87)	16(18,4)	31(35,6)	35 (40,2)	13 (15)	24 (27,6)	27 (31)	

IMP:İmipenem, TZP:Pip-tazo, FEP:Sefepim, AK:Amikasin, CIP:Ciprofloksasin, STX:Trimetoprim-Sülfometaksazol

Tablo 22. Gram-pozitif etkenlerde antimikrobiyal direnç oranları

	OX n(%)	CIP n(%)	CN n(%)	STX n(%)	RIF n(%)	TE n(%)	TEC/LZD/VA n(%)
KNS (n:33)	31 (94)	25 (75,7)	21 (63,6)	16 (48,5)	14 (42,4)	17 (51,5)	0
<i>S. aureus</i> (n:3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,6)	0
Toplam (n:36)	32 (88,8)	26 (72,2)	21 (58,3)	17 (47,2)	15 (41,6)	19(52,7)	0

OX:Oksasilin, CIP:Ciprofloksasin, CN:Gentamisin, STX: Trimetoprim-Sülfometaksazol, RIF:Rifampisin, TE::Tetrasiklin, TEC:Tekoplanin, LZD:Linezolid, VA:Vankomisin

Tablo 23. Enterekoklarda antimikrobiyal direnç oranları

	P-AML n(%)	CIP n(%)	CN n(%)	TEC/LZD/VA n(%)
Enterekok (n:13)	13 (100)	13 (100)	8 (61,5)	0

P-AML:Pen-Ampisilin, CIP:Ciprofloksasin, VA:Vankomisin, CN:Gentamisin, TEC:Teikoplanin, LZD:Linezolid

Etkenlerin yıllara göre dağılımlarına bakıldığında tüm yıllarda gram-negatif etkenlerden *E. coli* ilk sırada yer almaktadır. Ancak yıllar içinde *E. coli*'nin görülme oranı azalırken, *Acinetobacter* spp. ve *S. maltophilia*'nin görülme oranlarının arttığı görülmektedir (Tablo 25). Gram-pozitif etkenlerden ise tüm yıllarda stafilocoklar ön plandaydı.

Tablo 24. Bakteriyemilerde gram-negatif etkenlerin yıllara göre dağılımı

	<i>E. coli</i> n (%)	<i>Klebsiella</i> spp n (%)	<i>Acinetobacter</i> spp n (%)	<i>P. aeruginosa</i> n(%)	<i>Enterobacter</i> spp n (%)	<i>S. maltophilia</i> n (%)
2008 (n:24)	12 (50)	3 (12,5)	1 (4,2)	5 (20,8)	1 (4,2)	2 (8,3)
2009 (n:40)	13 (32,5)	11 (27,5)	3 (7,5)	7 (17,5)	2 (5)	4 (10)
2010 (n:23)	8 (3,8)	3 (13)	3 (13)	3 (13)	2 (8,7)	4 (17,4)
Toplam (n:87)	33 (38)	17 (19,5)	7 (8)	15 (17,2)	5 (5,7)	10 (11,5)

Tablo 25. Bakteriyemilerde gram-pozitif etkenlerin yıllara göre dağılımı

	<i>Enterococcus</i> spp (n:%)	KNS (n:%)	<i>S. aureus</i> (n:%)
2008 (n:13)	3 (23)	10 (77)	—
2009 (n:18)	6 (33,3)	11 (61,1)	1 (5,5)
2010 (n:18)	4 (22,2)	12 (66,6)	2 (11,1)
Toplam (n:49)	13 (26,5)	33 (67,3)	3 (6,1)

KNS:Koagülaz negatif stafilocok, *S. aureus*:*Staphylococcus aureus*

Çalışmamızdaki dört hastada altı kandidemi atağı tespit edildi. Kandidemili hastaların hepsinde de kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve CRP yüksekliği vardı. Bu hastaların hepsinde nötropeni yedi günden daha uzun süredir vardı ve hepsi mortalite ile sonuçlandı (Tablo 26).

Tablo 26. Kandidemili hastaların özellikleri

	Pirimer tanı	Malignite dönemi	Atak sayısı	SVK varlığı	Kreatin yüksekliği	Albümin düşüklüğü	KCFT yüksekliği	Nötropeni >7gün
1.hasta	ALL	Relaps	3	+	+	+	+	+
2.hasta	ALL	Refrakter	1	-	+	+	+	+
3.hasta	AML	Relaps	1	-	+	+	+	+
4.hasta	AML	Relaps	1	-	+	+	+	+

ALL:Akut lenfositler lösemi, AML:Akut myelositer lösemi, SVK:Santral venöz kateter, CRP:C-reaktif protein, KCFT:Karaciğer fonksiyon testleri.

Hastaların tedavi durumları değerlendirildiğinde; 93 hastadan 67'sinin (%72) tedavisi başarılı olurken, 26 hastanın (%28) tedavisi başarısız olmuş ve bunlar

mortalite ile sonuçlanmıştır. Başlangıçta 69 hastada monoterapi (%74,2), 24 hastada kombineterapi (%25,8) tercih edilmiştir. Başlangıçtaki monoterapide en fazla pip/tazo (n:36, % 52,2), sonra sefeperezon / sulbaktam (n:27, %39,1), üçüncü olarak ta karbapenem (n:6, %8,7) hastada kullanılmıştır. Başlangıçta kombine tedavi tercih edilen hastalarda en fazla yedi hastada (%29,2) pip/tazo + metronidazol, ikinci olarak altı hastada (%25) pip/tazo + teikoplanin, üçüncü olarak ta dört hastada (%25) karbapenem + teikoplanin tercih edilmiştir.

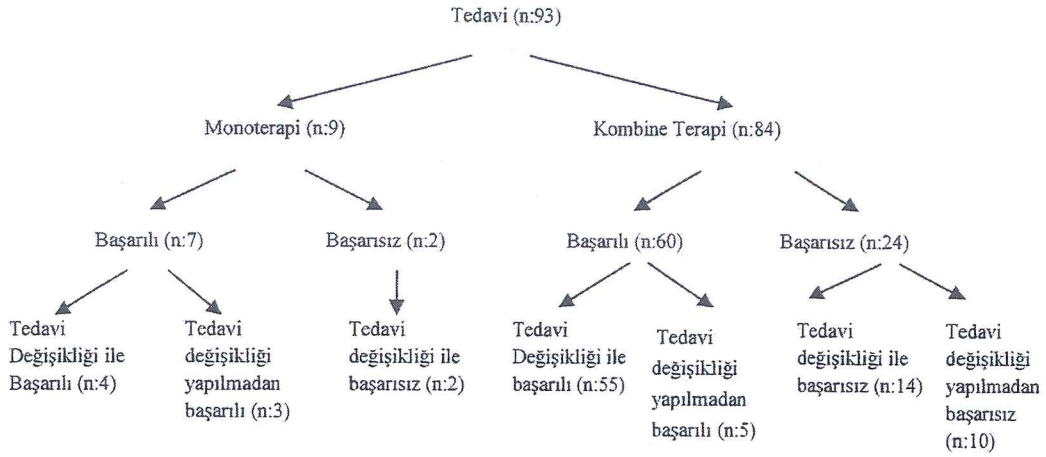
Tedavi değişikliği 93 hastanın 78'inde (%83,9) gerekli oldu. Tedavi değişikliği en fazla karbapenem (n:54, %69,2) ile yapılırken, ikinci olarak karbapenem + teikoplanin (n:8, %10,2), üçüncü olarak ta karbapenem + metronidazol (n:6, %7,7) ile yapılmıştır. Hastaların 66'sına (%71) ilerleyen zamanlarda başka bir antibiyotik ve/veya antifungal eklenmiştir. Hastaların 27'sine (%41) antifungal + teikoplanin ilk sırada eklenen tedavi olurken, ikinci sırada sadece teikoplanin (n:12, %18,2), üçüncü sırada sadece antifungal (n:10, %15,2) eklenmiştir.

Hastalar bütünüyle değerlendirildiğinde 67 hastanın (%72) tedavisi başarılı, 26 hastanın (%28) tedavisi başarısız olmuştur. Tedavisi başarısız 26 hastanın 24'ü kombine tedavi, kalan iki hasta monoterapi ile başarısız olmuştur (Şekil 3).

Hastaların dokuzu (%9,7) sadece monoterapi ile tedavisini tamamlamış. Bunun yedisinin (%77,8) tedavisi başarılı olurken, ikisinin (%22,2) tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Başarısız iki hastada da tedavi değişikliği yapılmıştır. Başarılı yedi monoterapili hastanın üçünün tedavi değişikliği yapılmadan başarılı olurken, dört hastada ise tedavi değişikliği yapılarak başarılı olunmuştur.

Hastaların 84'ünün tedavisinde antibiyotikler kombine edilmiş veya eklenmiştir. Bu hastaların 60'mının (%71,4) tedavisi başarı ile sonuçlanırken 24'ünün (%28,6) tedavisi başarısız olmuştur. Tedavisi başarısız olan kombine tedavili 24 hastanın 10'unda tedavi değişikliği yapılmadan başarısız olurken, 14'ü tedavi değişikliği yapıldığı halde başarısız olmuştur. Başarılı 60 hastanın 55'i tedavi değişikliği ile başarılı olurken beş hasta tedavi değişikliği yapılmadan başarılı olmuştur.

Tedavi değişikliği ile başarılı olan monoterapilerin tümünde (dört hasta) karbapenem kullanılmıştır. Tedavi değişikliği ile başarılı olan kombine tedavi alan 55 hastada, ilk sırada karbapenemler (n:13, %23,6), ikinci sırada glikopeptidler (n:12, %21,8) ve glikopeptid + karbapenem kombinasyonu (n:12, %21,8), üçüncü sırada glikopeptid + antifungal kombinasyonu (n:8, %14,6) yer almıştır. Tüm başarılı olan tedavi değişiklikleri değerlendirildiğinde 17 hastada karbapenemle başarı sağlandığı görülmüştür.



Şekil 3. Hastaların tedavi başarısı

Tedavisi başarısız olan 26 hastanın izlemleri mortalite ile sonuçlanmıştır. Ölen 26 hastanın 11'inde (%42,3) altta yatan hastalık vardı. Bu hastalıklardan hipertansiyon (HT) (n:5, %45,5) ilk sırada, kr. obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) (n:3, %27,3) ikinci sırada yer alıyordu. Yine ölen 26 hastanın malignite döneminde refrakter dönem (n:9, %34,6) ilk sırada, relaps dönemi (n:7, %27) ikinci sırada idi.

Mortalite nedenlerine bakıldığında hastaların büyük bir kısmının (n:16, %61,5) gram negatif etkenlere bağlı bakteriyemilerden ex olduğu görülmektedir (Tablo 27).

Tablo 27. Mortalite nedenleri

Mortalite nedeni	Sayı	%
Gram-negatif bakteriler	16	61,5
Gram-pozitif bakteriler	2	7,7
Funguslar (mantarlar)	4	15,3
Kan dolaşımı dışında nedenler*	4	15,3

* solunum yetmezliği, intrakranial kanama, tümör lizis sendromu vb.

Febril n6topenili hastaların tedavi başarısını etkileyen risk fakt6rleri değerlendirildiğinde (Tablo 28, 29 ve 30), bakteriyemide d6şük MASCC skoru, organ disfonksiyonu, hipotansiyon, fokal n6rolojik bulgu, septik Şok / organ yetmezliği, trombositopeni, Hb < 7 mg / dl, CRP > 90, bakteriyemi sonrası hastanede kalma s6resi ve bakteriyemi odağı varlığının 6nemli risk fakt6rleri olduğu g6r6ld6.

Tablo. 28 Febril nütropenik bakteriyemik hastalarda başarısız tedavi için risk faktörleri

	Başarılı (n:67)	Başarısız (n:26)	P	RR
Yaş (yıl)	47±17	54±16	0,057	
Cinsiyet				
Erkek	29 (%43,3)	15 (%57,7)		
Kadın	38 (%56,7)	11 (%42,3)	0,212	0,560
Ateş süresi (gün)	2,67±2,8	4,54±5,2	0,093	
Nötropeni süresi (gün)	10,2±12,7	9,96±8,1	0,931	
Ateş başlangıcında				
Hastane içinde	56 (%83,6)	20 (%76,9)		
Hastane dışında	11 (%16,4)	6 (%23,1)	0,456	1,527
Hastanede kalma süresi				
Bakteriyemi öncesi	13±10,5	12,6±12,4	0,849	
Bakteriyemi sonrası	18,9±11,8	10,5±9	0,002	
Altta yatan hastalık				
Var	38 (%56,79)	11 (%42,3)		
Yok	29 (%43,3)	15 (%57,7)	0,212	0,560
Son 3 ay hastanede yatma				
Var	64 (%95,5)	23 (% 88,5)		
Yok	3 (%4,5)	3 (%11,5)	0,214	2,783
Son 3 ay antibiyotik kullanımı				
Var	62 (%92,5)	23 (%88,5)		
Yok	5 (%7,5)	3 (%11,5)	0,519	1,617
Kanser durumu				
Relaps	21 (%55,3)	7 (%70)		
Remisyon	17 (%44,7)	3 (%30)	0,400	1,889
Bakteriyemi odağı				
Var	50 (%74,6)	26 (%100)		
Yok	17 (%25,4)	0 (0,0)	0,004	0,658
Tansiyon durumu				
Hipotansif	1 (%1,5)	24 (%92,3)		
Normotansif	66 (%98,5)	2 (%7,7)	< 0,0001	792
MASCC skoru (ilk ateş atağındaki)				
Düşük	26 (%38,8)	11 (%42,3)		
Yüksek	41 (%61,2)	15 (%57,7)	0,757	1,156
MASCC skoru (bakteriyemide)				
Düşük	32 (%4,8)	24 (%92,3)		
Yüksek	35 (%52,2)	2 (%7,7)	< 0,0001	13,1
Tedavi sınıflaması				
Monoterapi	7 (%10,4)	2 (%7,7)		
Kombineterapi	60 (%89,6)	24 (92,3)	0,687	0,714
1 hafta önce kemoterapi				
Evet	22 (%32,8)	8 (%30,8)		
Hayır	45 (%6,2)	18 (%69,2)	0,848	0,909

Tablo 29. Febril nötropenik hastalardaki bakteriyemilerde tedavi başlangıcındaki klinik ve laboratuvar bulgularıyla tedavi başarısının ilişkisi

	Başarılı (n:67)	Başarısız (n:26)	P	RR
Vücut ısısı > 39				
Evet	26 (%38,8)	14 (%53,8)		
Hayır	41 (%61,2)	12 (%46,2)	0,189	1,840
Organ disfonksiyonunda artış				
Var	7 (%10,4)	25 (%96,2)		
Yok	60 (%89,6)	1 (%3,8)	<0,0001	214,2
Diyare / yutma güçlüğü				
Var	22 (%32,8)	12 (%46,2)		
Yok	45 (%67,2)	14 (%53,8)	0,231	1,753
Hemoglobin < 7 mg/dl				
Evet	3 (%4,5)	6 (%23)		
Hayır	64 (%95,5)	20 (%77)	0,019	0,18
Fokal nörolojik bulgu				
Var	3 (%4,5)	8 (%30,8)		
Yok	64 (%95,5)	18 (%69,2)	<0,0001	9,481
Septik şok / organ yetmezliği				
Var	1 (%1,5)	23 (%88,5)		
Yok	66 (%98,5)	3 (%11,5)	<0,0001	506
GIS / kateterde infeksiyon				
Var	28 (%41,8)	14 (%53,8)		
Yok	39 (%58,2)	12 (%46,2)	0,294	1,625
PNL < 500				
Evet	60 (%89,6)	25 (%96,2)		
Hayır	7 (%10,4)	1 (%3,8)	0,308	0,343
PNL < 100				
Evet	51 (%76,1)	24 (%92,3)		
Hayır	16 (%23,9)	2 (%7,7)	0,076	0,266
SVK varlığı				
Var	23 (%34,3)	6 (%24)		
Yok	44 (%65,7)	19 (%76)	0,343	1,655
Bakteriyemi dışı enf. Odağı				
Var	40 (%59,7)	13 (%50)		
Yok	27 (%40,3)	13 (%50)	0,396	1,481
CRP < 50				
Evet	14 (%20,9)	1 (%3,8)		
Hayır	53 (%79,1)	25 (%96,2)	0,045	6,604
CRP > 90				
Evet	45 (%67,2)	24 (%92,3)		
Hayır	22 (%32,8)	2 (%7,7)	0,013	0,170
PLT < 10 – 50000				
Evet	19 (%28,4)	17 (%65,4)		
Hayır	48 (%71,6)	9 (%34,6)	0,001	0,210

P < 0.05 olan risk faktörlerinin bir arada gösterildiği tablo da aşağıdaki gibidir;

Tablo 30. P<0.05 olan risk faktörlerinin tedavi başarısı ile ilişkisi

	Başarılı (n:67)	Başarısız (n:26)	P	RR
Hastanede kalma süresi				
Bakteriyemi sonrası	18,9±11,8	10,5±9	0,002	
Bakteriyemi odağı				
Var	50 (%74,6)	26 (%100)		
Yok	17 (%25,4)	0.(0,0)	0,004	0,658
MASCC skoru bakteriyemi				
Düşük	32 (%47,8)	24 (%92,3)		
Yüksek	35 (%52,2)	2 (%7,7)	<0,0001	13,1
Organ disfonksiyonunda artış				
Var	7 (%10,4)	25 (%96,2)		
Yok	60 (%89,6)	1 (%3,8)	<0,0001	214,2
Hemoglobin < 7 mg/dl				
Evet	3 (%4,5)	6 (%23)		
Hayır	64 (%95,5)	20 (%77)	0,019	0,188
Fokal nörolojik bulgu				
Var	3 (%4,5)	8 (%30,8)		
Yok	64 (%95,5)	18 (%69,2)	<0,0001	9,481
Septik şok / organ yetmezliği				
Var	1 (%1,5)	23 (%88,5)		
Yok	66 (%98,5)	3 (%11,5)	<0,0001	506
CRP < 50				
Evet	14 (%20,9)	1 (%3,8)		
Hayır	53 (%79,1)	25 (%96,2)	0,045	6,604
CRP > 90				
Evet	45 (%67,2)	24 (%92,3)		
Hayır	22 (%32,8)	2 (%7,7)	0,013	0,170
PLT < 10 – 50000				
Evet	19 (%28,4)	17 (%65,4)		
Hayır	48 (%71,6)	9 (%34,6)	0,001	0,210
Tansiyon durumu				
Hipotansif	1 (%1,5)	24 (%92,3)		
Normotansif	66 (%98,5)	2 (%7,7)	<0,0001	792

TARTIŞMA

Çeşitli nedenlerle immün sistemi baskılanmış hastalarda mortalite ve morbiditeden sorumlu en önemli faktör infeksiyonlardır (4). Nötropenik hastalar infeksiyon ajanlarının etkisine açık ve savunmasız bir gruba oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda inflamatuvar süreç tam olarak gelişmemektedir (7). Genellikle infeksiyonun tek bulgusu ateş olarak ortaya çıkmaktadır. Yüksek ateşin infeksiyöz olup olmadığının ayrımı da her zaman kolayca yapılamaz. Olguların yaklaşık %60'ında ateşin nedeni klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilmektedir. Hastalarda mortalite ve morbidite genellikle alta yatan hastalıktan değil, infeksiyonlardandır (4). Mikrobiyolojik tanıda yaşanan güçlükler de göz önünde bulundurulduğunda hasta ve kilinisyen zor durumda kalmaktadır (7).

Hem semptomların silik, hem de nötrofillerin yetersiz olması nedeniyle kritik olan hastalar acil tedaviye gereksinim duyarlar. Bu ihtiyaç empirik tedavi yaklaşımını neredeyse kaçınılmaz kılmaktadır. Bu nedenle mevcut kliniklerin bakteriyel floralarının ve antibiyotik direnç durumlarının iyi bilinmesi ve sıklıkla takip edilmesi yaşamsal öneme sahiptir (7). Ateşi olan nötropenik maligniteli hastalarda gözlenen infeksiyonları, hasta özelliklerini ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri bilmek bir yandan tedavi etkinliğini artırmak, diğer yandan da ölüm riskini azaltmak açısından önemlidir (4).

Kanserli hastalarda infeksiyon önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (7, 21). Hematolojik maligniteli hastalarda infeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktörün nötropeni olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Mutlak nötrofil sayısının $500 / \text{mm}^3$ 'ün altına düşen hastalarda infeksiyon oranı belirgin biçimde artmakta, bu sayı $0-100 / \text{mm}^3$ 'ün arasında olduğunda ise ciddi infeksiyon ve bakteriyemi riski daha da artmaktadır (5,7,22). Yedi günün altındaki nötropenilerde prognoz daha iyidir. Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşır (2).

Nötropenin derin olması ($\text{MNS} < 100 / \text{mm}^3$) yanında nötropeni süresinin uzun olması (> 10 gün) da infeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak artırır (4). Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir (2,12).

İnfeksiyon riski sadece nötropeni derinliği ve süresine bağlı değildir. Antineoplastik ajanlar direkt sitotoksik etki ile hücrel, humoral immüneyi ve fiziksel bariyerleri bozar. En önemli kaynak hastanın endojen florasıdır. Hastaların çoğu yatıştan sonraki ilk hafta içinde hastane florası ile kolonize olurlar. Endotrakeal entübasyonlar, iv uzun süreli kateterler, üretral kateterler, hastanın endojen florasındaki değişimler, önceki tedaviler, altta yatan hastalık, transplantasyon tipi infeksiyon riskini belirleyen faktörlerdir (2-4).

Polimikrobiyal üremelerin %23'lere kadar ulaştığını gösteren çalışmalarda önemli bölümünü gram-negatif etkenler oluşturmaktadır (23-25). Yaptığımız çalışmada da uzun süreli ve derin nötropenisi olan hastaların çoğunda gelişen bakteriyemilerde gram-negatif etkenlerin sayıca fazla olduğu tespit edilmiştir. Ortaya çıkan dokuz tane birden fazla bakteriyemide 19 etken tespit edilmiş, bu 19 etkenin 10'u gram-negatif (%52,6) iken sekizi gram-pozitif (%42,1), bir tanesi de mantar (%5,3)'den oluşmuştur (Tablo 19).

Nötropenik hasta grubunda ayrıca fagositik savunma işlevlerinde bozukluklar, hücrel ve hüremoral immün yanıt bozukluğu, çeşitli nedenlerle anatomik bariyerlerde ortaya çıkan harabiyet, primer hastalığa bağlı obstriktif olaylar, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, hastalara uygulanan çeşitli medikal ve enstrümantal girişimler de infeksiyon kazanım açısından önemli risk faktörleridir (4).

Kanserli hastalarda primer hastalıkları için verilen tedaviler uzun süreli nötropenilere neden olmakta ve infeksiyon komplikasyonları açısından yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) mukoza bütünlüğü bozulmakta mikroorganizmaların buradan invazyonu kolaylaşmaktadır (2,26). Hastalarımızın 19 (%14,4)'unda batın, 13 (%9,8)'ünde ano-genital bölge infeksiyon odağıydı.

Febril nötropenik hastalardan izole edilen kan akımı izolatlarına epidemiyolojik olarak bakıldığında son 40 yılda önemli dalgalanmalar meydana geldiği görülmüştür. Sitotoksik kemoterapi gelişiminin erken evreleri olan 1960'larda ve 1970'lerde gram-negatif patojenler baskın olarak gözlendi. 1980'lerde ve 1990'larda gram-pozitif deri florası tarafından kolonizasyona ve bu floranın

girişine imkan verebilen kalıcı periferik venöz kateterlerin artan kullanımı nedeniyle, koagulaz-negatif stafilokoklar başta olmak üzere gram-pozitif koklar daha yaygın hale geldi (8,27,28).

2002'de Fransa'da yapılan ve 36 hemotoloji merkezinin katıldığı toplam 513 hastada %33 mikrobiyolojik olarak infeksiyon dökümente edilmiş ve %21'inin gram-pozitif etkenler olduğu görülmüştür (29,30). Benzer sonuçlar ülkemizde yapılan çalışmalarda da görülmektedir. Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesinde 1988 yılında yapılan çalışmada; febril nütropenik hastalardaki bakteriyemilerde izole edilen etkenlerde gram-pozitif oranı %13 iken, bu oran 1991-1994 yılları arasında %40'a yükselmiştir (2,30,31). Hacettepe, Ankara, Marmara ve 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültelerinde 1995-1996 yıllarında yapılan çok merkezli bir çalışmada tespit edilen bakteriyemi etkenlerinin %69'unu gram-pozitif bakterilerin oluşturduğu saptanmıştır (2,30,32). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2004 yılında yapılan çalışmada nütropenik hastaların kan kültürlerinde %69 oranında gram-pozitiflerin bakteriyemi etkeni olduğu ve bunların %64'ünün MRKNS olduğu saptandı (2,33). 2008 yılında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde (34), 2009 yılında Gazi Üniversitesinde yapılan çalışmalarda da kan kültürlerinde gram-pozitif kok oranı daha fazlaydı (35).

Kalıcı ve yaygın olarak intravenöz kateterlerin kullanılması, antibakteriyel profilaksi yapılması, empirik olarak verilen antibiyotiklerin daha çok gram-negatifleri kapsamaması, uzun süreli ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, immunsupresyon, H2 reseptör antagonistlerinin yaygın kullanımı ve çapraz direnç gelişimi febril nütropenik hastalarda gelişen gram-pozitif bakterilerdeki artışın en önemli nedenleridir (30). Gram-pozitif etkenlerden KNS, *S. aureus*, viridans streptokoklar, *Enterococcus spp*, diğer streptokoklar (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), *Corynebacterium spp* (*Corynebacterium jeikeum*), *Basillus spp*, *Listeria monocytogenes* görülür (30).

İstanbul Üniversitesi'nde 2001 ve 2009 yıllarında, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2006 yılları arasında ve Fransa'da yapılan çalışmalarda gram-negatif etkenlerin ön planda olduğunu görülmektedir (5,29,36,37).

Çalışmamızda gram-pozitiflerin oranı %34,5 iken, gram-negatiflerin oranı %61,3 olarak bulundu. Çalışmamızdaki hastalarda kalıcı ve uzun süreli kateterlerin (santral venöz kateter %18,3, port kateter %4,3) periferik venöz kateterlere (%63,5) oranla daha az sayıda kullanılması, hastalara antibakteriyel profilaksi (kinolon, TMP-SMX profilaksisi vb) verilmemesi gram-pozitif etkenlerin gram-negatif etkenlerden daha az görülmesinin nedeni olabilir.

Günümüzde gram-pozitif etkenlerden KNS'ler çoğu merkezde en yaygın kan izolatlarıdır (8). Erciyes Üniversitesi 2005 yılı, Erzurum Atatürk Üniversitesi 2007 yılı, GATA 2007 yılında yapılan çalışmalarda tespit edilen gram-pozitif etkenlerden KNS'ler birinci sırada yer almıştır (7,17,23). Bizim çalışmamızda da tespit edilen 49 gram-pozitif etkenden 33'ü (%67,3) KNS'lerden oluşmuştur. Yine bu çalışmalarda tespit edilen gram-pozitif etkenlerden *S. aureus* ikinci sırada yer alırken (7,17,23), bizim çalışmamızda *Enterococcus spp*'ler ikinci sırada *S. aureus* üçüncü sıradaydı. Çalışmamızdaki hastalarda *S. aureus*'lar santral venöz kateter kaynaklı iken *Enterococcus spp*'ler batın ve genital kaynaklı idi. Çalışmamızdaki *S. aureus* oranının ikinci sırada yer alması hastalarımızda SVK sayısının fazla olmamasına bağlanabilir. *Enterococcus spp*'lerin batın kaynaklı olmasının sebebi ise, hastaların uzun süre hastanede kalması, genel durumlarının kötü olması, ağır kemoterapi sonrası GİS mukoza bütünlüğünün bozulması, son dönem hastası olmalarına bağlanabilir.

Stafilokoklardaki metisiline direnç oranının artması ile tedavide glikopeptidler dışında fazla bir seçeneğin kalmaması önemli bir sorundur. Tüm dünyada metisilin direnci giderek artmaktadır (30). Stafilokoklar doğada yaygın olarak bulunan ve insan vücudunun hemen her yerinde, hem toplum hem de hastane kökenli infeksiyonlara neden olabilen etkenlerdir (7,38,39). *S. aureus*'un infeksiyon açısından önemi, giderek daha dirençli suşlar ile karşımıza çıkmasından kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar bölgelere, hastanelere göre değişmektedir (7). Atatürk Üniversitesi'nde 2007 yılında yapılan çalışmada *S. aureus* direnci %60,4 olarak saptanırken (7), 2009 yılı Gazi Üniversitesi'ndeki çalışmada bu oran %100 olarak gelmiştir (35). Aynı çalışmada gram-pozitif etkenlerden izole edilen KNS'lerdeki metisilin / oksasilin direnci ise Atatürk Üniversitesi'nde %66,7, Gazi Üniversitesi'nde %63,7 olarak gelmiştir (7,35). Çalışmamızda tespit edilen

stafilokoklardan üç tanesi *S. aureus* olup, metisilin / oksasilin direnci %33,3 olarak tespit edildi. Geri kalan 33 stafilokok ta KNS olup, metisilin / oksasilin direnci %94 olarak bulunmuştur. Yani bizdeki *S. aureus*'lardaki direnç oranı daha düşük iken, KNS'lerdeki direnç oranı daha yüksekti. Ayrıca 2009 yılındaki çalışmada (35) KNS ve *S. aureus* için sırasıyla; kinolon direnci: %67,7-%80, aminoglikozid direnci: %43,5-%80, TMP-SMX direnci %70-80, rifampisin direnci: %28,2-%60, tetrasiklin direnci: %43-%80 gelirken (35), bizim çalışmamızda sırasıyla; kinolon direnci: %75,7-%33,3, aminoglikozid direnci: %63,6-%0, TMP-SMX direnci: %48,5-%33,3, rifampisin direnci: %42,4-%33,3, tetrasiklin direnci: %51,5-%66,6 olarak tespit edilmiştir. Stafilocok ve enterokokların hiçbirinde glikopeptid direnci (teikoplanin-vankomisin) saptanmamıştır.

Enterococcus spp'ler nötropenik hastalarda kolonize olan veya infeksiyon etkeni olarak sıkça karşılaşılan etkenlerdir. *Enterococcus fecalis*, %80 oranında geri kalanları *E. faecium*'dur. Son zamanlarda *E. faecium* ile oluşan infeksiyon oranı giderek artmaktadır. *Enterococcus faecium* daha dirençli olup tedavisi daha sorunludur. Enterokoklarda diğer bir sorun ilk kez 1987 yılında ortaya çıkan, ABD ve dünyanın birçok yerinde endemik bulunan vankomisin direnci gelişimidir. Ülkemizde ilk defa 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 2004 sonu 2005 başında da Ankara Numune Hastanesi'nde vancomisin dirençli enterokok olgularına rastlanmıştır (30). Çalışmamızdaki enterokoklarda VRE'ye rastlanmazken penicillin / ampicillin ve kinolonlara %100, aminoglikozidlere %61,5 direnç geliştiği görülmüştür.

Tüm gram-pozitif etkenlerde glikopeptid direncinin olmaması, gram-pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlerin ilk seçenek olması gerektiğini ortaya koymuştur.

Gram-pozitif etkenlerin görülme oranını yıllara göre baktığımızda *S. aureus* oranı her yıl biraz daha artarken, KNS ve *Enterococcus* spp oranı değişik bir dağılım sergilemiştir (Tablo: 25).

Nötropenik hastalarda gram-negatif bakteri infeksiyonları prognozu kötüleştirmekte ve mortaliteyi %90'lara çıkarmaktadır (7). İki binli yıllardan itibaren tekrar gram-negatif etkenlerde artış söz konusu olmuştur (16,23,36). En önemli

etkenler arasında *E. coli* ve *K. pneumonia* gelmektedir (2). Ülkemizde çeşitli merkezlerde 2001, 2005 ve 2009 yıllarında yapılan çalışmalarda kan kültürlerinden izole edilen etkenlerin çoğunluğunu gram-negatifler oluşturmakta, bunlardan da *E. coli* birinci, *Klebsiella* spp ikinci sırada sırada yer almakta idi (5,23,36). Ayrıca ülkemizde çok merkezli gram-negatif sörveyans çalışması olan HİTİT çalışmasının sonuçlarına göre en sık rastlanan patojenler *E. coli* ve *K. pneumonia* olmuştur (40). Bizim çalışmamızda da gram-negatif etken oranı %61,3 ile daha fazlaydı, ilk sırada *E. coli* 33 (%23,2), ikinci sırada *Klebsiella* spp 17 (%12) vardı. Bu sonuçlar da diğer merkezlerde yapılan çalışmalarla paralellik göstermiştir.

İlacı dirençli gram-negatif bakteri türleri febril nötropenik hastalarda gözlenen infeksiyonlardan artan şekilde sorumludur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz genleri öncelikle *Klebsiella* spp ve *E. coli* türleri arasında geniş bir beta laktam antibiyotik direnci aralığına sahiptir (8). Antibiyotiklere direnç gelişimi 1960 ve 1970’li yıllarda oldukça yavaştı ve tedavide çok önemli bir sorun oluşturmuyordu. 1980’li yılların başından itibaren gerek antibiyotiklerin aşırı ve kötü kullanımı, gerekse ağır infeksiyonu olan özel konak sıklığındaki artış nedeni ile hastanelerdeki yoğun antibiyotik kullanımı bakterilerin antibiyotiklerle karşılaşma yoğunluğunun artışı direnç sorununu karşımıza getirmiştir. Direnç sorunu 1990’lı yılların ortalarından itibaren önemli bir boyuta ulaşmıştır. Klinik pratikte en sık kullanılan antibiyotikler beta-laktamlardır. Beta-laktamlara direnç gelişiminde en önemli mekanizma bakterilerin sentezlediği beta-laktamazların antibiyotiği inaktive etmesidir. Beta-laktamaz direncine karşı en iyi çözüm beta-laktamlara beta-laktamaz inhibitörlerinin eklenmesidir (41).

Yüksek riskli hastalara uygulanan kinolon profilaksisi ile *E. coli* ve *P. aeruginosa*’da antibiyotik direnci ortaya çıkmaktadır (23). Nozokomiyal patojenlerin küresel olarak izlendiği bir sörveyans çalışması olan MYSTİC programının 2000 yılında Türkiye’de dokuz üniversite hastanesinde yürütülen bölümünde daha önce çalışmaya katılan iki merkezdeki sonuçlara bakarak gram- negatif çomaklardaki duyarlılıkların azalmakta olduğuna dikkat çekilmiştir (42). HİTİT çalışmasında tespit edilen *E. coli*’de yüksek ESBL pozitiflik oranı ve artan kinolon direnci vardı. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp suşlarında piperasilin-tazobaktam’a (pip/tazo) karşı direnç sırası ile %18—%25,4 olarak geldi (40). İstanbul Üniversitesi’nde 2009

yılında yapılan çalışmada bu oran sırası ile %69—%57 gibi yüksek bir oranda saptanmış ve bu durumun nötropeni ataklarında sıklıkla pip / tazo kullanılmasından olabileceği düşünülmüş, ayrıca *E. coli* ve *Klebsiella* spp'de yüksek ESBL, ve kinolonlara yüksek direnç saptanmış (5). Treccarichi ve arkadaşlarının İtalya'da 2000-2007 yılları arasında yaptıkları çalışmada kan kültürlerinde en çok %57,9 oranında *E. coli* üremiş, bunlardaki ESBL oranını %41,9, kinolon direncini de %62,9 gibi yüksek oranlarda bulmuşlardır (28). Bizim çalışmamızda ise *E. coli*'de ESBL oranı %42,4, pip/tazo direnci %24,2, kinolon direnci %48,5 olarak bulunurken karbapenem direnci tespit edilmedi. Çalışmamızı yukarıdaki çalışmalarla karşılaştırdığımızda *E. coli*'de ESBL oranı ve pip/tazo direnci düşük ya da benzer iken kinolon direnci daha düşük olarak bulundu. *Klebsiella* spp'de ESBL oranı %29,4, pip/tazo direnci %35,3, olarak bulundu, karbapenem ve kinolon direnci görülmedi. Pip/tazo direnci HİTİT çalışmasındaki sonuca benzer çıkmıştı. Hastalarımızdaki kinolon direncinin diğer çalışmalara göre düşük ya da hiç olmamasının sebebi kinolon profilaksisinin verilmemesi ve fazla kinolon kullanılmamasına bağlı olabilir. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp'de pip/tazo direncinin çok fazla olmaması hastaların büyük çoğunun tedavisinde pip/tazo ya ağırlık verilmemesi olabilir. Karbapenem direncinin her iki etkende olmamasının sebebi de başlangıç tedavisinde fazla karbapenem kullanılmaması olabilir. Tedavi değişikliği ile başarılı monoterapilerin hepsinde de karbapenem kullanılmıştır.

Gazi Üniversitesi'nde 2009 yılında yapılan çalışmada gram-negatif etken oranı %15,3 olarak tespit edilirken, dağılımları sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp, *S. maltophilia* şeklinde olup, *E. coli* izolatlarında kinolon ve ko-trimaksazol direnci %78 olarak tespit edilmiştir (35). *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp'de karbapenem direnci tek bir izolatta saptanırken *pseudomonas* türlerinde iki izolatta saptanmıştır (35). Bizim çalışmamızda da etkenlerin sıralaması yukarıdaki çalışmada olduğu gibiydi. Ancak çalışmamızda *S. maltophilia* *Enterobacter* spp'lerin önüne geçmişti ve *E. coli*'de kinolon ve ko-trimaksazol direnci daha düşüktü. *E. coli* ve *Klebsiella* spp'de de tespit edilen karbapenem direnci yoktu. *Pseudomonas* spp'lerde karbapenem direnci tek bir izolatta vardı. Tüm bu sonuçlardan da görüleceği üzere hastanemizdeki etkenlerin direnç oranı birçok merkeze göre daha düşüktü.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2005 yılında yapılan diğer bir çalışmada da (23) çalışmamızdakine benzer sonuçlar vardı. Her iki çalışmada da *E. coli*, *Klebsiella* spp ve *Pseudomonas* spp en sık izole edilen etkenlerdi. Her ikisinde de *E. coli* de siprofloksasin direnç oranı yüksekti ve *Klebsiella* spp izolatlarında genel olarak antibiyotik direnç oranları %35'in altındaydı. Yine her iki çalışmada *Klebsiella* spp'ye karşı en yüksek direnç oranı benzer, *Acinetobacter* spp'lerde antibiyotik direnç oranları da yüksekti. Ancak Erciyes çalışmasında *Acinetobacter* spp'lere en duyarlı antibiyotik karbapenem iken bizim çalışmamızda amikasin.

Oral tedavinin, düşük maliyet, hastane dışı izlem, kateter kullanımı ve kateterle ilişkili infeksiyon olasılığını azaltması gibi avantajları vardır. Çalışmamızdaki hastalar yüksek riskli hasta grubunda oldukları için oral tedavi planlaması yapılmadı.

Gram-negatif etkenlerin yıllara göre dağılımına baktığımızda ise *E. coli* ve *Klebsiella* spp ve *Pseudomonas* spp'lerin görülme oranında her yıl dalgalı bir seyir görülürken, *Acinetobacter* spp ve *S. maltophilia* gibi dirençli etkenler her yıl biraz daha artmıştır. Bu da hastalığın tedavisinde daha karmaşık ve ağır kemoterapi rejimlerinin uygulanması, hastaların daha uzun süreli hastanede kalmaları ve daha geniş spektrumlu antibiyotik kullanmalarına bağlanabilir.

Son yıllarda malign hastalarda kemoterapi sonucu mortalite ile seyreden en önemli nozokomiyal infeksiyonlardan biri fungal infeksiyonlardır. Kandida vücudun normal florasında bulunan bir mantardır ve immün sistem bozukluğunda kolonizasyonu artar. Kemoterapi sonrası nötrofil sayısının azalması (MNS < 500 mm³) kandida infeksiyonu sıklığını artırır (43). Uzun süreli geniş spektrumlu antibakteriyel antibiyotiklerin kullanımı fungal kolonizasyonlara zemin hazırlar.

En sık etken olan funguslar kandida ve aspergillustur. Sıklıkla karşılaşılan klinik tablolar ise kandidaya bağlı üst gastrointestinal sistem infeksiyonları, fungemi, kronik dissemine kandidiyaz, fungal sinüzit, aspergillus bağlı pnömoni ve dissemine infeksiyondur (2,44). Hastaların tedavi edildiği lokalizasyona ilişkin özellikler de mantarların infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmasında rol oynar. En tipik örnek inşaat işlerinin devam ettiği hastanelerde yatan nötropenik hastalarda invaziv aspergillus infeksiyonlarına sık rastlanmasıdır (45). Çalışmamızda dört hastada altı kandidemi atağı saptandı. Kandidemili hastalar primer hastalıkları açısından son

dönemde idi. Hepsinin tanısı akut lösemi idi. Hastanede yatışları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımları ve derin nötropenileri uzun süredir vardı. Çoğu relapsta idi ve yoğun ve ağır bir kemoterapi verilmişti. Yani immun sistemi oldukça bozuk hastalardı.

Kandidemi odakları genellikle üriner, kateter (özellikle SVK), orofarinks, rektal, bölge olmaktadır. Gaziantep'te 2003 yılında yapılan çalışmada (43), rektal sürüntü örnekleri, orofarinks ve idrarda kandida tespit edilmiş, bu da kandidemi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda kandidemili hastalardan orofarinks, rektal sürüntü ve idrarörneği alınmadığı için buralara ait odak tespiti yapılamamıştı. Çekilen YÇBT'lerde invazif fungal görünüm vardı. SVK olması kandidemi için önemli bir risk faktörüdür. Cilt florasında bulunan kandidaların kolonizasyonunu kateter infeksiyonları indükler (43). Lecciones ve arkadaşlarının kateterlerin fungemi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada (46) kateterlerde %98 oranında kandida saptamışlardır. Çalışmamızda kandidemi tespit edilen hastalardan sadece birinde SVK vardı ve ateşli dönemde bu kateterden kan örneği gönderilmediği için odak kateter olarak tespit edilememiştir.

Malign olguların fungal infeksiyonlarında derin organ tutulumu da söz konusudur. Yüksek çözünürlü bilgisayarlı tomografi ve batın ultrasonografi ile bu gösterilebilir (43). Altı kandidemi atağında da hastalarımızın akciğer grafleri ve YÇBT'lerinde infiltrasyon vardı. YÇBT'lerindeki bulgular fungal infeksiyonla uyumlu idi. Hepsinin solunum sıkıntısı vardı. Hastaları hepsi son dönem hastaları idi.

Fungal infeksiyonlarda böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri de etkilenmektedir. Gaziantep'te yapılan çalışmada serum kreatin ve albümin düzeyleri patolojik sınırlarda bulunmuştur (43). Akova, fungal infeksiyonlarda serum albümini düşük (47), Bodey ve ark. serum kreatini, KCFT, alkalen fosfataz, bilirübin düzeylerinde yükselme bulmuşlardır. Çalışmamızda da bu çalışmalardaki sonuçlara benzer sonuçlar elde edildi. Tüm hastaların albümini düşük, kreatini yüksek, KCFT, ALP ve bilirübini yüksekti. Tüm hastaların genel durumu bozuk, çoklu organ yetmezliği vardı ve klinikleri mortalite ile sonuçlandı.

Febril nötropenik hastalar için çeşitli empirik tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Ancak bu protokollerin her bölgeye özgü düzenlenmiş olması

gereklidir. Çünkü bölgeden bölgeye patojen profili ve antimikrobiyal duyarlılık spektrumu farklılık gösterebilmektedir (34). Düşük riskli hastalar (MASCC > 21) ilk olarak geniş spektrumlu oral antibiyotiklerle tedavi edilebilirken yüksek riskli hastaların tedavisinde, *P. auregenosa* ve diğer ciddi gram-negatif patojenleri kapsayan geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklerle yatarak tedavi gerekmektedir. Sefepim, karbapenem (imipenem-silastatin ya da meropenem) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipseudomonal bata-laktam ajan ile monoterapilerin her biri çok ilaçlı kombinasyonlar kadar etkilidir ve birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (8,48). Bir çalışma beta-laktam monoterapisinin beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonlarına göre anlamlı bir avantaj sağladığını ortaya koydu (49). Aynı çalışmada beta-laktam monoterapisinin daha az yan etki ve daha az morbiditeye karşın benzer sağkalım oranları olduğunu bildirdi (49).

Gram-negatif mikroorganizmalara karşı azalan etkinliği ve streptokoklar gibi gram pozitif patojenlere karşı kötü aktivitesi nedeni ile seftazidim ateş ve nötropeni olan hastaların empirik monoterapisinde güvenilir değildir. Aminoglikozid monoterapisi bu ajan sınıfına karşı hızlı bir mikrobiyal direncin ortaya çıkması nedeni ile empirik tedavi ve nötropeni sırasında bakteriyemi için kullanılmamalıdır (8). Sefepim febril nötropenin empirik tedavisi için kabul edilebilir monoterapi olmayı sürdürmektedir (8).

Çalışmamızda 93 hastanın 69'unda (%74,2) tedaviye monoterapi ile başlanırken 24 hastanın (%25,8) başlangıç tedavisi kombine olarak verildi. Empirik monoterapide öncelikli olarak ilk sırada piperasilin / tazobaktam (n:36, %52), ikinci sırada sefepezon / sulbaktam (n:27, %39,1) tercih edildi. Eğer kateter infeksiyonu düşünülüyorsa glikopeptidle kombinasyon tedavisi verildi. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2008 yılında yapılan çalışmada da empirik monoterapide piperasilin / tazobaktam, sefepim veya sefeperezon / sulbaktam tercih edilmiş ve kateter infeksiyonu düşünülmesi halinde glikopeptidle kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir (34). Bizim çalışmamızdaki kombine tedavide en fazla pip/tazo + metranidazol ve pip/tazo + teikoplanin kullanılmıştır. Hastaların dokuzu başlangıç tedavisinde verilen monoterapi ile tedavisini tamamlarken, 84 hastanın tedavisi ya kültüre göre değiştirilmiş veya empirik olarak antibiyotik eklenmiştir. Tüm bu hastaların tedavi başarı durumuna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark

görülmemiştir (p: 0.687, OR: 0.714). Yani kombineterapinin monoterapiye bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2004–2005 yılları arasında yapılan çalışmada (4) empirik antibiyoterapide genellikle monoterapi tercih edilmiş ve en sık karbapenem monoterapisi kullanılmış. Tedavi başarısı da %57 olarak bulunmuş. Bu oran ülkemizde daha önce yapılan benzer çalışmalara oranla biraz yüksek bulunmuş (50,51). Bunun nedeni olarak düşük riskli gruptaki hasta sayısının fazla olması olarak yorumlanmış. Çalışmamızda bakteriyemi sırasında yüksek riskli hasta sayısı daha fazla idi (n:56). Yukarıda da bahsettiğimiz gibi tedavide çoğunlukla monoterapi kullanıldı (%74,2) ve monoterapide pip/tazo tercihi ilk sırada idi (%52,2). Monoterapi alan hastalardan sadece dört tanesinde karbapenem kullanıldı ve hepsinde tedavi başarısı sağlandı.

Malign hastaların kemoterapi sonucu çıkan ateşinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen dört-beş günde düşmeyen ateşlerde hastalara empirik antifungal tedavi başlanabilir. Perfect'e (3) göre empirik antifungal tedavi yüksek riskli hastalara başlanmalıdır. Özellikle orofaringeal, idrar ve rektal kandida kolonizasyonu olan hastalar kandidemi açısından kısa sürede değerlendirilmelidir.

Hastaların sürveyans kültürlerinde bir kez bile mantar üremesi fungal infeksiyonların habercisi olarak kabul edilebilir (43). Perfect'e (3) göre empirik antifungal tedavi yüksek riskli hastalara başlanmalıdır. Antifungal tedavi profilaktik değil tedavi edici olmalıdır. Çalışmamızdaki hastalara verilen antifungaller profilaksi şeklinde değildi. Yani hiçbir hastamız kandidemi açısından profilaksi almadı. Antifungal tedavi; geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen dört-beş gün içinde ateşi düşmeyen, solunum sıkıntısı olup YÇBT'si fungal infeksiyonla uyumlu olan ve/veya kan kültüründe kandida üreyen durumlarda verildi.

Hematolojik malignitesi olan hastaların altta yatan hastalığı ve yapılan çeşitli müdahaleler nedeni ile bağışıklığı baskılanmıştır. Akut lösemili hastalarda kantitatif ve fonksiyonel nötropeni sonucunda ağır gram-negatif çomak infeksiyonu riski artmıştır. Kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multipl myelom (MM) vakalarında ise stafilokoklar, streptokoklar ve özellikle pnömokoklar gibi invaziv bakterilere karşı duyarlılık artmıştır. Bunun tersine lenfoma hastalarında hücrel immünite hasarlı

olduğundan viral ve fungal infeksiyon riski artmıştır (5,52). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2009 yılında yapılan çalışmada (5), bakteriyemiyle birlikteliği en sık olan hastalıklar AML, MM, ALL olarak bulunmuş. Çalışmamızda da bakteriyemiyle birlikteliği en sık olan hastalıklar AML, ALL idi. Bu sonuç ta yukarıda verdiğimiz bilgi ve yapılan çalışma sonucu ile paralellik göstermiştir. Yine aynı çalışmada (5), bakteriyemi sırasında en sık karşılaşılan infeksiyon üriner sistem infeksiyonu olmuş ve buna sebep olarak kadın cinsiyetinin ön planda oluşu ve uzun süre hastanede yatış öyküsü gösterilmiştir. Ancak bu sonuç, hastalarda empirik antibiyotik seçiminde üropatojenlerin ve direnç oranlarının bilinmesi, nütropenik hastaların eğitimi ve infeksiyon kontrol önlemlerinin dikkatle uygulanmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Çalışmamızda bakteriyemi sırasında en fazla karşılaşılan infeksiyon odağı akciğer idi (%24,2) ve bizde de kadın cinsiyeti ön plandaydı (K/E: 49/44). Üriner infeksiyon ise sekizinci sırada görülmekteydi. Ayrıca çalışmamızda bakteriyemik ataktaki 93 hastanın sekizinde (%8,6) üriner kateter vardı. Yani hastalarımızın çoğunda üriner kateterin olmaması onları üriner infeksiyondan korumuş ve bakteriyemik odak olarak idrar yolunun ilk sıralarda olmamasını sağlamış olabilir.

MASCC skorlaması, hastalığın semptomlarının derecesi, hipotansiyon, KOAH, alta yatan hastalığın solid veya hematogen tümör olması, fungal infeksiyon varlığı, dehidratasyon, ateşin başlama yeri (hastane veya hastane dışı) ve hastanın yaşı göz önüne alınarak yapılan bir skorlama sistemidir. Toplam 21 puan ve üzerinde olanlar düşük riskli grup olarak nitelendirilmektedir (4,8). Hastalarımızın düşük riskli olanlarında tedavi başarısının daha fazla olmasının nedeni büyük olasılıkla bu skorlamada yer alan risk faktörlerinden birçoğuna sahip olmamalarıydı.

Çalışmamızda tedavi başarısını etkileyen faktörlerden; bakteriyemide MASCC skor indeksi, bakteriyemi sonrası hastanede kalma süresi, bakteriyemi odağının varlığı, organ disfonksiyonunda artış, Hb < 7 mg / dl, fokal nörolojik bulgu, septik şok / organ yetmezliği, CRP < 50, CRP > 90, PLT < 10—50000, hipotansiyon tedavi başarısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.05). Tedavi başarısında nütropeni süresi, ateşin devam etme süresi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mersin Üniversitesinde yapılan çalışmada tedavi başarısını

etkileyen faktörlerden MASCC skor indeksi, nötropeni süresi, ateşin devam etme süresi ve infeksiyon kategorisi tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur.

Enrico ve ark. (28), 2000–2007 yılları arasında hemotolojik maligniteli nötropenik hastaların kan dolaşımı infeksiyonlarından kaynaklanan mortalitesine baktıklarında bakteriyel etkenlerin, bakteriyel etkenlerden de gram-negatiflerin (özellikle *E. coli*'lerin) mortalitede ilk sırada olduğunu görmüşler. Bizim çalışmamızda da kan dolaşımı infeksiyonlarına bağlı mortalite nedenlerinden bakteriyel etkenler (%69,2), bakteriyel etkenlerden de gram-negatif etkenler (%88,8) ön planda tespit edildi. Bu sonuç ta Enrico ve ark. yaptıkları çalışmayla paralellik göstermiştir.

Febril nötropenik hastalar, özellikle çok ilaçlı ve standart yüksek dozda kemoterapi protokollerine bağlı olarak infeksiyona yatkın hale gelmeleri nedeniyle, yakın takip ve tedavileri oldukça önemli, multidisipliner ve acil yaklaşım gerektiren olgulardır. Bu olgularda antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi artıracığı için mikrobiyolojik sonuçlar beklenmeksizin uygun empirik tedavi başlanıp yakın gözlem, klinik takip ve uygun tedavi değişiklikleri yapılması gerekmektedir (11,17). Empirik tedavilerin seçimine karar verebilmek için, bakteriyemisi olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen etkenlere ilişkin verilerin sürekli olarak izlenmesi ve her merkezin kendi verilerine göre protokoller belirlemesi uygun olacaktır. Merkezler direnç gelişimi ve hastane florasını takip ederek bilinçli bir şekilde empirik tedavi protokollerini belirledikleri takdirde febril nötropenik hastaların tedavisinde başarı artacaktır.

SONUÇLAR

. Çalışmamıza hematolojik maligniteli febril nötropenik 93 hastanın 132 bakteriyemik ve fungemik atakları dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $48,9 \pm 17,2$ (16-82) olup, %52,7'si kadın (n=49), %44,3'ü erkekti (n=44). Primer tanılarda ilk sırayı akut lösemiler alıyordu ve hastaların çoğu relapsta idi.

. Hastaların %52,7'sinde altta yatan başka bir hastalığı vardı ve ilk sırada hipertansiyon geliyordu. Altta yatan hastalıkların olması tedavi başarısı için istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların büyük kısmında (%63,5) PVK vardı, bunu %18,3 ile SVK takip ediyordu. Hastaların prognozunu belirlemede en önemli göstergelerden biri olan MASCC skorlaması yatıştan sonraki ilk ateş anında ve bakteriyemide yapıldı. Bakteriyemideki hastaların %60,2'sinde skor düşük bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı

. En sık tespit edilen infeksiyon odağı birinci bakteriyemide akciğer, ikinci bakteriyemide batın, ano-genital ve yumuşak doku, üçüncü bakteriyemide ise SVK oldu. Tüm bakteriyemilerde ise en fazla tespit edilen odak akciğer idi.

. Tüm bakteriyemilerde 142 etken tespit edildi. Gram-negatifler %61,3 ile ilk sırada yer alırken, bunu %34,5 ile gram-pozitifler, %4,2 ile mantarlar takip ediyordu. Gram-negatiflerden en sık *E. coli* (%23,2), gram-pozitiflerden en sık KNS'ler (%23,2) tespit edilmişti. Hastaların dokuzunda birden fazla etken vardı. Bu etkenlerden gram-negatifler %52,6 ile ilk sırada iken, gram-pozitifler %42,1 ile ikinci, mantarlar %5,3 ile üçüncü sırada idi.

. Yıllara göre etken dağılımında gram-negatiflerden *E. coli*'ler daha fazla görülürken sonraki yıllarda *Acinetobacter spp* ve *S. maltophilia* görülme oranı artmıştır. KNS'ler tüm yıllarda en fazla tespit edilen gram-pozitif etken olmuştur.

. *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter spp*'de karbapenem direnci tespit edilmezken *Acinetobacter spp*'de %71,4 olarak bulunmuştur. ESBL yapan *E. coli* oranı %42,2 olarak bulunmuştur. Gram-pozitiflerde metisilin direnci %88,8, kinolon direnci %72,2 olarak bulunmuştur. *Enterococcus spp*'de vankomisin direnci tespit edilmezken, penisilin / ampicillin ve kinolon direnci %100 bulunmuştur.

. Kandidemi saptanan altı atakta da odak net olarak tespit edilemedi. Hepsinde kreatin, KCFT, CRP yüksekliği vardı, nötropeni süresi yedi günden daha uzundu ve hepsi mortalite ile sonuçlandı.

. Başlangıçta 69 hastaya (%74,2) monoterapi verilmiş ve en fazla pip / tazı (%52,2) kullanılmıştır. Kombine tedavide çoğunlukla pip / tazı + metranidazol ve pip / tazı + teikoplanin kullanılmıştır. Hastaların tedavi değişikliği ise en fazla karbapenem ile yapılmıştır.

. Hastalardan 67'sinin (%72) tedavisi başarı ile sonuçlanırken 26 hastanın (%28) tedavisi başarısız olmuş ve mortalite ile sonuçlanmıştır. Mortalitedeki etkenlerin çoğunluğunu bakteriler, bakterilerden de gram-negatifler oluşturmuştur.

. Hastalarda ortaya çıkan bakteriyemilerdeki risk faktörleri ile tedavi başarısı değerlendirildiğinde; düşük MASCC skoru, organ disfonksiyonu, hipotansiyon, fokal nörolojik bulgu, septik şok / organ yetmezliği, trombositopeni, Hb < 7 mg / dl, CRP > 90, CRP < 50, bakteriyemi sonrası hastanede kalma süresi, bakteriyemi odağı varlığı istatistiksel olarak anlamlı (P < 0.05) bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Doğan M. Febril n6topenik olguların empirik tedavisinde beta-laktam monoterapisi ile beta-laktam ve amikasin kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
2. Akova M, Başaran NÇ. N6topenik hastalarda infeksiyonlar. In Topçu AW, S6yletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere G6re İnfeksiyonlar. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:641-650.
3. Viscoli C, Costagnolia E. Prophylaxis and empirical therapy of Infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010:3793-3807.
4. Kandemir 6, şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril n6topenik kanser hastalarında g6zlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen fakt6rlerin değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2006;20(2):98-102.
5. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, 6zs6t H, Atay K, Avşar N ve ark. Febril n6topenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların 6zellikleri, Klimik Derg 2009;22(3):88-91.
6. şahin E, Ers6z G, Kandemir 6, Kaya A, Otağ F, Tiftik N, Yalçın A. Hematolojik maligniteli n6topenik ateşli hastalardan izole edilen candida t6rlerinin değerlendirilmesi, İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2006;20(2):121-124.
7. 6zden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyanık MH, Parlak M. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. The Eurasian Journal of Medicine (Formerly Atat6rk 6niversitesi Tıp Dergisi) 2007;39 (3):194-197.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MS, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline. Clinical Infectious Diseases 2011;52:56-93.

9. Akgün M. Febril Nötropeni (Nötropenik Ateş). Türk Toraks Derneği Okulu. Erzurum, Mart 2007.
10. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi klavuzu. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Flora 2004;9(1):5-28.
11. Karahocagil MK, Buzgan T, Irmak H, Evirgen Ö, Demir C, Durmuş A ve ark. Akut lösemili hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi. Van Tıp Derg 2002;9(4):104-108.
12. Özsüt H. Uzamış Ateşi Olan Febril Nötropenik Hastaya Yaklaşım. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu. Ankara, 23-26 Şubat 2006;32-36.
13. Azap A. Febril Nötropeni Düşük Riskli Hasta. THD 2007. Erzurum, 16-18 Kasım 2007;16-17.
14. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. Clin. Microbiol Infect 2001;7(4):47-52.
15. Ansari SR, Hanna H, Hachem R, Jiang Y, Rolston K, Raad I. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with cancer. Cancer 2007;109:2615-2622.
16. Bolaman Z. Febril Nötropeni 2011, Ulusal Hematoloji Kongresi. Antalya, 3-7 Kasım 2010;40-46.
17. Baysallar M, Üsküdar-Güçlü A, Şenses Z, Ataergin E, Başustaoglu A Celal. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. Gülhane Tıp Derg 2007;49:168-172.
18. Pratt-Rippin K, Pezzlo M. Identification of commonly isolated aerobic gram-positive bacteria-in Isenberg HD editors. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington: American Society for Microbiology 1992, 1.20-1-1.20-4.
19. Shigei J. Test methods used in the identification of commonly isolated aerobic gram-negative bacteria. In Isenberg HD editors. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington: American Society for Microbiology 1992, 1.19.1—1.19.111.

20. Clinical and Laboratory Standarts Institute Performance Standarts for Antimicrobial Suceptibility Yesting. Clinical and Laboratory Standarts Institute Wayne, Pennsylvania, 2005 15'th Informational Supplement M7-A6.
21. Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic petients. Br J Haematol 1998;102(4):879-888.
22. Akova M. Kanser hastalarında ve transplantasyon yapılan hastalarda nozokomiyal infeksiyonlar: Doğanay M, Ünal S (eds). Hastane infeksiyonları. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003;749-765.
23. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril nütropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları 2005 yılı verileri. Erciyes Tıp Derg 2007;29(5):376-380.
24. Arıkan AÖ. Mikroorganisms isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients in İbn-i Sina Hospital. Türk J Haematol 2003;20(4):227-231.
25. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis 2005;40(4):246-252.
26. Penack O, Buchiedt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. Ann Oncol 2011;22(5):1019-1029.
27. Öztürk A, Günay A, Üskent N. Febril nütropenide tedavi yaklaşımı: 53 olgunun değerlendirilmesi. Klimik Derg 1997;10(1):30-2.
28. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo, P et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignencies. Journal of Infection 2009;58:299-307.

29. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36(2): 149-158.
30. Bodur H. Febril Nötropeni'de Gram-pozitif Bakterilerin Epidemiyolojisi. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu. Ankara, 23-26 Şubat 2006;37-39.
31. Akova M, Hayran M, Ünal S. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever (Abstract). In: Abstract Book of 13'th Meeting of the International Society of Haematology (September 3-8, 1995, Istanbul, Turkey) Abstract no 255.
32. Akova M, Akan H, Korten V, Biberöglu K, Hayran M, Ünal S, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-19.
33. Akova M. Emerging problem pathogens: A riview of resistance patterns over time. *Int Jn Infect Dis* 2006;10:3-8.
34. Yurtsever SG, Çeken N, Kurultay N, Demirci M, Payzın B, Topçugil F. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Nobel Med* 2011;7(1):74-78.
35. Güzel Tunçcan Ö, Sezer BE, Dizbay M, Şenol E, Kızılcakar M, Akı ŞZ, Yağcı M. Hematolojik maligniteli hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve direnç paternleri. 9. Febril Nötropeni Simpozyumu. Ankara, 25-28 Şubat 2010;166-167.
36. Çağatay AA, Dunor M, Nalçacı M, Özsüt H, Eraksoy H, Atamer T et al. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klimik Derg* 2001;14(1):7-9.
37. İskender G, Sayılır K, Oğan MC, Çimentepe M, Yenigün A, Batı S. Kanserli hastalarda febril nötropeni sırasında alınan kültürlerin değerlendirilmesi, *Anta Oncologica Turcica* 2010;43:55-58.

38. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(4):813-849.
39. Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Drugs* 1996;52:50-54.
40. Gür D, Hasçelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Ogünç D, et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother* 2009;21(4):383-389.
41. Özsüt H. Sefeperezon-Sulbaktam'la Klinik deneyimler, 7. Febril Nötropeni Simpozyumu. Ankara, 23-26 Şubat 2006;4-7.
42. Eraksoy H, Başustaoğlu A, Korten V, Kurt H, Öztürk R, Ulusoy S, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother* 2007; 19(6):650-657.
43. Candan M, Bakır G, Sırmatel Ö, Akkoçlu G, Çağlayan S, Sırmatel F. Kanserli hastalarda kandideminin risk faktörleri, *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 2003;33:143-147.
44. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2003;4:595-604.
45. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2005;40:239-45
46. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992;14(4):875-883.
47. Akova M. Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri. *Antibiyotik Bülteni*, 1994;4:10.

48. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Leverdiere M, Schwarer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43(4):447-459.
49. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD003038.
50. Erman M, Akova M, Akan H, Korten V, Ferhanoglu B, Koksall I, et al. Febrile Neutropenia Study Group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: A prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001;33(11):827-831.
51. Güven GS, Çakır B, Zorakolu P, Şarden YÇ, Uzun Ö, Ünal S, Akova M. Febril nütropenik kanser hastalarında tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi, *Flora Derg* 2004;9(4):246-251.
52. Sharma A, Lokeshwar N. Febril neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005;51(1):42-48.