

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**LÖSEMİLİ ÇOCUKLARIN ATEŞLİ NÖTROPENİ ATAKLARININ  
AMPİRİK TEDAVİSİNDE PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM İLE  
PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM+AMİKASİN'İN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Emine ZENGİN**

**2009**

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**LÖSEMİLİ ÇOCUKLARIN ATEŞLİ NÖTROPENİ ATAKLARININ**  
**AMPİRİK TEDAVİSİNDE PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM İLE**  
**PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM+AMİKASİN'İN ETKİNLİĞİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzm. Dr. Emine ZENGİN

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nazan SARPER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanı: Prof Dr. Ayşe Sevim GÖKALP

Proje No: 2009/44, İAEK: 5/25, Tarih: 24.02.2009

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfalar</u></b>
Önsöz.....	III
Simgeler ve Kısaltmalar.....	IV
Şekiller ve Tablolar.....	V
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Kemoterapiye Bağlı Nötropeni.....	2
2.2. Ateşli Nötropeni Tanımı.....	3
2.3. Nötropenik Hastada Klinik Özellikler.....	3
2.4. Ateşli Nötropenik Hastalarda Risk Faktörleri.....	7
2.5. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanı Yöntemleri.....	9
2.6. Ateşli Nötropenide Tedavi.....	12
3. Hastalar ve Yöntemler.....	22
4. Bulgular.....	25
4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri.....	25
4.2. Enfeksiyonlar.....	25
4.3. Tedavi cevapları.....	27
5. Tartışma.....	30
5.1. İzole edilen enfeksiyon etkenleri.....	30
5.2. Piperasilin/tazobaktamın ampirik tedavide yeri.....	31
5.3. Monoterapiye aminoglikozid eklenmesinin etkisi.....	32
5.4. Glikopeptid eklenmesinin yararı.....	34
5.5. Antifungal eklenmesinin yararı.....	35
6. Sonuçlar.....	38
Özet.....	40
İngilizce Özet.....	42
Kaynaklar.....	44

## **TEŐEKKÖR**

Eğitimim ve tezimin hazırlanması sırasında bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nazan Sarper'e, tezin hazırlanmasında emeği geçen Doç. Dr. Funda Çorapçioğlu ve Uzm. Dr. Suar akı Kılıç'a teŐekkÖr ederim.

Ayrıca 14 yıllık meslek hayatımın 12 yılında beraber çalıŐtıđım, bilgileri, çalışma etiği ve özverileri ile örnek aldığım baŐta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Sevim GÖkalp'e ve diğer Öğretim üyelerine, birlikte çalıŐmaktan onur duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma teŐekkÖr ederim.

Uzm. Dr. Emine Zengin

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ALL: Akut lenfoblastik lösemi
- AML: Akut myeloblastik lösemi
- Cfu : "colony-forming unit" (koloni yapan birim)
- ECIL : "European Conference on Infection in Leukemia" (Avrupa Lösemide Enfeksiyon Kongresi)
- ELISA : "Enzyme-linked Immunosorbent Assay"(enzim ilişkili immün test)
- EORTC : "European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (Avrupa Kanser araştırma ve Tedavi Organizasyonu)
- GYBL : Genişletilmiş yelpazeli beta-laktamaz
- FUO : "Fever of unknown origin" (Odağı bilinmeyen ateş)
- IDSAs : "Infectious Diseases Society of America" (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
- MNS : Mutlak nötrofil sayısı
- MRSA : Metisilin rezistan (dirençli) *Staphylococcus aureus*
- Pip/Taz: Piperasilin/tazobaktam
- VRE : Vankomisine rezistan (dirençli) enterokok

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Sayfa no

### Şekiller

Şekil 1. Ateşli nütropenide başlangıç ampirik tedavi yaklaşımı.....	14
Şekil 2. Başlangıç tedavisi ile üç-beş günde ateşi düşmeyen ve nedeni bilinmeyen ateşli nütropenik hastaya yaklaşım.....	17
Şekil 3. Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süreleri.....	21

### Tablolar

Tablo I. Ateşli nütropenik hastada tanımlanmış enfeksiyon etkenleri.....	4
Tablo II. Ateşli nütropenide karakteristik bulguları olan enfeksiyonlar.....	10
Tablo III. Grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	26
Tablo IV. Tedavi gruplarında ki enfeksiyon etkenlerinin üreme bölgelerine göre dökümü ve üreme sayılarının karşılaştırılması.....	27
Tablo V. Çalışma gruplarında tedavi cevabı.....	28
Tablo VI.: Ampirik antifungal eklene atakların özellikleri ve tedavi başarısı	29

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Günümüzde çocukluk çağı lösemilerinde yoğun ve etkin kemoterapi ile hastalıksız sağkalım oranları artarken, hastalığın doğrudan etkisi ve kemoterapinin kemik iliğini baskılaması nedeniyle nötropenik dönemdeki enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite oluşturmaktadır (1,2).

Ateşli nötropenide kullanılan ampirik antibiyotiklerin morbidite ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır. Ampirik tedavide en etkin olan, en az yan etkisi olan, hastanede yatış süresini ve maliyeti azaltan antibiyotiklerin seçilmesine çalışılmaktadır.

Kanserli hastaların ateşli nötropenilerinin tedavisinde, yıllardır bir beta-laktam antibiyotik ve aminoglikozid kombinasyonu gram negatif bakterilere karşı sinerjistik etkileri ve direnç gelişimini azaltmaları nedeniyle tercih edilirken, günümüzde kılavuzlar antipsödomonal etkisi olan geniş yelpazeli bir beta-laktam (sefepim, seftazidim, meropenem, imipenem) ya da beta-laktam/laktamaz inhibitörü (piperasilin-tazobaktam) ile monoterapiyi tek başına ya da glikopeptid ekleyerek önermektedir (3). Bu ilaçlar gram pozitif ve çoğul dirençli gram negatif bakterilere da etkilidir (4). Aminoglikozidli kombinasyonların gram negatiflere etkinliği artırması beklenirken, zaten toksik kemoterapiler almakta olan hastaların ototoksiste, nefrotoksiste gibi istenmeyen etkilere de maruz kalmasına neden olabilir.

Bu çalışmada amacımız; lösemili çocuk hastaların ateşli nötropenik ataklarında ampirik olarak başlanan piperasilin/tazobaktam (Pip/Taz) monoterapisi ile Pip/Taz+amikasin kombinasyonunun etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Son yıllarda çok ilaçlı kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesi ve daha yüksek dozların kullanılması ile kanser tedavilerinde başarı oranı artmıştır; ancak bu tedavilere bağlı immunsupresyon ve nötropeniler hastaları fırsatçı mikroorganizmaların etken olduğu ağır enfeksiyonlara yatkın hale getirerek mortalite ve morbiditeyi arttırmıştır (1).

Sağlıklı insanların savunma mekanizmasında hücreler, cilt ve epitel yüzeylelerinde ve plazmadaki çözünen faktörlerin etkileri ve birbirleri ile ilişkileri önemlidir. Mükemmel bir immun sistem işlevi için beslenmenin ve genel durumun iyiliği, normal organ fonksiyonları, hücrel ve humoral koruyucu sistem bütünlüğü gereklidir. Hematolojik malignite ve solid tümörlerde ortaya çıkan enfeksiyon tiplerinin ve hastalık seyrinin farklı olması doğal immunité ve organ fonksiyonlarının ateşli nötropenik hastalardaki önemini ortaya koymuştur. Destek tedavilerinin iyileştirilebilmesi enfeksiyonların azalmasını sağlayamamıştır. Artan destek tedavi olanakları hekimlerin daha yoğun tedavi vermelerine neden olmuş, enfeksiyonlar azalacağına ya tip değiştirmiş ya da daha ağır olarak karşımıza çıkmıştır (5).

Ateşli nötropenik hastaların tedavisinde intravenöz tedavi alma zorunluluğu, hastaneye yatışların uzaması ve toksisite olasılığı araştırmacıları özellikle hastaların tek antibiyotikle ya da oral antibiyotikle tedavi edilmesinin mümkün olup olmadığını araştırmaya itmiştir. Araştırmalar ve deneyimler ateşli nötropeni ile ilgilenen gruplar tarafından kılavuzlar haline getirilmiş ve bu konuyla uğraşan hekimlere kaynak olarak sunulmuştur.

### 2.1. Kemoterapiye Bağlı Nötropeni

Kemoterapiye bağlı nötropeni kanser tedavisinin temel yan etkilerinden biridir. Bodey ve ark. (6) 1966'da nötropenin ağırlığı ve süresi ile enfeksiyon riskini ortaya koyan bazı relatif risk hesaplamalarını yayınladılar. Buna göre nötrofil sayısı  $1000/\text{mm}^3$  altında olan hastalarda, nötropenin başlangıcından 3 haftanın sonuna kadar enfeksiyon riski %38'den %63'e artar. Nötrofil sayısı  $100/\text{mm}^3$  altında ise 3 hafta sonunda enfeksiyon riski %100 olur. Ciddi enfeksiyona bağlı mortalite riski ise nötrofil sayısı  $1000/\text{mm}^3$  altında %46 iken  $100/\text{mm}^3$  altına indiğinde %80'lere çıkar.



Bu bulgularla nütropenin derinliği kadar süresinin de ölümcül enfeksiyonların ortaya çıkışında önemli olduğu vurgulanmıştır.

## 2.2. Ateşli Nütropeni Tanımı

Mutlak nötrofil sayısı (MNS), nötrofil ve bantları içerir. Bazı çalışmalarda buna monositler de dahil edilir.  $MNS < 500/mm^3$  olan ya da  $MNS 500-1000/mm^3$  arasında olup, 24-48 saat içinde 500'ün altına düşmesi beklenen hastalar nütropenik kabul edilir (2,3). Ateşli nütropeni; nütropeniye ateşin eşlik etmesidir. Ateşli nütropenide ateş sınırı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar ateşi, bir kez aksiller yoldan  $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ya da dört saat arayla iki ya da daha fazla sayıda  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde ateş saptanması olarak tanımlamaktadır (7). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ateşli nütropeniye, nütropeni eşliğinde bir kez oral yoldan  $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde ya da bir saatten uzun süren  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  ateş saptanması olarak tanımlamaktadır (3,7). Ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak, Türk Pediatrik Febril Nütropeni Kılavuzu'nda ateşli nütropenide ateş, aksiller yoldan bir kez  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  ya da en az bir saat süreyle  $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (2).

## 2.3. Nütropenik Hastada Klinik Özellikler

Ateşli nütropenik hastaların yaklaşık yarısında enfeksiyon klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanamayabilir.  $MNS 100/mm^3$  altında olan hastaların ise ancak %20'sinde bakteriyemi saptanır (2). Tablo I'de bu hastalarda en sık saptanan mikrobiyolojik etkenler sıralanmıştır. Anatomik bir bariyer olan gastrointestinal sistemin mukozasının kemoterapi ile bozulması, fırsatçı organizmaların enfeksiyonuna yol açar. Bu hastalarda sık yapılan invaziv girişimlerde deri bütünlüğünü bozarak mikroorganizmalara giriş yolu oluşturur (8,9).

*Staphylococcus aureus* 1960'lardan önce en sık saptanan etkenken 1970'lerde yerini gram negatif çomaklara bırakmıştır. Nütropenik dönemde virulansı en fazla olan etkenler gram negatif bakteriler olup halen en yüksek morbidite ve mortalite nedenidirler (10,11). Bunlar sıklıkla *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Geniş yelpazeli sefalosporinler ve karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılmasından sonra giderek beta laktamaz direnci olan *Enterobacter* ve *Stenotrophomonas* türlerinde artış saptanmaktadır (5).

**Tablo I.** Ateşli nütropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri.

Bakteriler	
Sık raslananlar	Seyrek rastlananlar
Gram-pozitif bakteriler <i>Stafilococcus aureus</i> Koagulaz negatif stafilokoklar Streptokoklar (alfa-hemolitik ve grup D) Entrekoklar Gram-negatif bakteriler <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i> Anaerob bakteriler Peptostreptokoklar <i>Clostridium spp.</i> <i>Bacteriodes spp</i>	<i>Corynebacterium spp.</i> <i>Bacillus spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Aeromonas, Plesiomonas, Salmonella</i> <i>Camplobacter capnocytophaga</i> <i>Haemophilus influenzae</i> P. aeruginosa dışı <i>pseudomonas spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Mycobacterium spp.</i>
Virüsler	
RNA virüsleri	DNA virüsleri
İnfluenza Parainfluenza Enterovirüsler Kızamık Hepatit A Respiratuvar sinsityal virüs	Herpesvirüs grubu Herpes simpleks Herpes zoster Sitomegalovirüs Ebstein-Barr virüs Adenovirüs Papovavirüs Hepatit B
Mantar ve parazitler	
Mantarlar	Parazitler
<i>Candida spp</i> <i>C. albicans, C. krusei, C. tropicalis,</i> <i>C.galabrata</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>A. fumigatus, A. flavus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplazma capsulatum</i> <i>Alternaria, Fusarium, Trichosporon</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Toksoplazma gondii</i> <i>Strongloides stercoralis</i>

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) verilerine göre, 1980'lerin ortalarından itibaren gram pozitif enfeksiyonlar tekrar artmaktadır. Bu artışa neden olarak sitozin arabinozid gibi güçlü kemoterapotik ilaçların kullanılması sonucu ağız mukozasının hasarı, derin ve uzun süreli nütropeni, uzun süre kullanılan kalıcı intravenöz kateterler, florokinolon ve kotrimaksazol

proflaksisi, antiasit ve histamin-2 reseptör blokerlerinin kullanımı suçlanmaktadır (5). Yine mukoza hasarı sonrasında saptanan viridan streptokoklar en önemli patojenler arasına girmiştir. Kateter uygulamaları ise özellikle *S. epidermidis*, kandida ve *Stenotrophomonas* türlerinin etken olarak saptanmasına neden olmuştur. Çok yoğun kemoterapi uygulamaları ile *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium jeikeium* ve *Corynebacterium pavum* gibi patojen olmayan olarak değerlendirilen ajanların bile sepsis etkeni olabileceği gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardaki insidanslar ise merkezden merkeze değişiklik göstermektedir (12). 1995-1996 yıllarında 5 merkezde yapılan bir çalışmada bakteriyemilerde %69 gram pozitif etkenlere rastlanırken, 1997-1998'de yürütülen çok merkezli bir çalışmada gram negatif ve pozitiflerin insidansı eşit bulunmuştur (13,14). Üstelik gram negatif basillerin yeniden artan şekilde önem kazandığı gösterilmiştir.

Anaerobik ajanlar ateşli nütropenide nadiren tek başına etken olarak saptanırken bakteriyemilerin %6-13'ünü oluşturan çok etkenli üremelerde karşımıza çıkmaktadır (5).

Mikobakteriyel enfeksiyonlar nadir olarak görülmekle beraber uzun süreli intravasküler kateterlerin giriş yerinde ya da cilt altındaki tünel boyunca gelişen enfeksiyonlarda etken olabilirler. Kateterli hastalarda aeroginosa dışı psödomonalar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp* de etken olarak görülebilmektedir (15).

Uzun süren ciddi nütropenik ataklar ve uzun süreli geniş yelpazeli antibakteriyel antibiyotiklerin kullanımı mantarların kolonizasyona ve mantar enfeksiyonlarının gelişimine zemin hazırlar; mantar enfeksiyonlarının sıklığı %35-40'a ulaşmıştır. En sık kandida ve aspergillus türleri etkindir. Kandidaya bağlı üst gastrointestinal enfeksiyonlar, fungemi, hepatosplenik kandidiyaz, mantar sinüziti, aspergillus bağlı pnömoni ve yaygın enfeksiyon görülebilir. Albicans dışı kandidaların da izolasyon oranı giderek artmaktadır. Hastane ortamına ilişkin özellikler; örneğin yıkım, onarım olması yatan nütropenik hastalarda aspergillus enfeksiyonlarını arttırmaktadır. *Pneumocystis jiroveci* de pnömoni etkeni olarak görülmektedir.

Parazitler ateşli nütropenide nadiren etken olurlar. Virüsler içerisinde en önemli etkenler herpes virüs ailesidir. Herpes simpleksin ağız çevresindei deri ve mukoza lezyonları, ağız, boğaz ve yemek borusundaki lezyonlar, herpes zoster virüsün ise yaygın enfeksiyonları görülür. CMV, parvovirüs enfeksiyonları da lösemili çocuklarda ciddi, süregelen ya da tekrarlayıcı, özgül olmayan belirtilerle seyredir.

Ateş olmadığı halde, fokal ya da sistemik enfeksiyon bulgu ve belirtilerinin olduğu şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektum apsesi, sepsis kliniği, şok, kateter tünel enfeksiyonu da ateşli nütropeni kapsamına alınarak incelenir ve tedavi edilir (16,17).

Kan ve kan ürünlerinin verilmesinden sonraki ilk altı saatte transfüzyona bağlı ateş olabilir. Nütropenik hastada böyle bir durumda, enfeksiyon bulgusu yoksa ve hastanın durumu iyiyse antibiyotik başlanmadan hasta dikkatle izlenmelidir. Ateş kansere de bağlı olabilir. Bu durumda yaklaşım olası enfeksiyona karşı antibiyotik başlanıp kemoterapi ile ateş hızla düşer ve kültürlerde üreme olmazsa kısa sürede kesilmesi şeklindedir.

Ateşli nütropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta incelenir (3,18,19).

- 1) Odağı bilinmeyen ateş (Fever Unknown Origin, FUO): Klinik ve laboratuvar incelemeleriyle enfeksiyon bulgusu olmayan izole ateş.
- 2) Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Pnömoni, perianal enfeksiyon gibi klinik olarak kanıtlanmış ama etkenin kültür ve diğer yöntemlerle gösterilemediği enfeksiyon.
- 3) Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü ya da diğer tetkiklerle etkenin mikrobiyolojik olarak saptandığı enfeksiyon.

Ateşli nütropeni seyrinde kateterle ilgili enfeksiyonlara da sıklıkla rastlanmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan kateter enfeksiyonlarıyla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir (20).

- 1) Kolonize kateter: Klinik bulgu olmaksızın kateter ucu ya da deri altı kateter bölümünden alınan semikantitatif kültürlerde  $\geq 15$  cfu (colony-forming unit) ya

da kantitatif kültürlerde  $>10^3$  cfu üreme ya da kateter birleşme yerinde anlamlı üreme olması.

- 2) Kateter çıkış-yeri enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinin  $<2$  cm çaptaki deride eritem, hassasiyet, endürasyon ya da pürülan akıntı. Beraberinde ateş ve kan kültüründe üreme olabilir.
- 3) Kateter cep enfeksiyonu: Port kateteri rezervuarı üzerindeki deride eritem, nekroz ya da port çevresinde pürülan eksüda saptanması.
- 4) Tünel enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca 2 cm'den daha uzaklıkta ya da kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endürasyon olması.
- 5) Kateterle ilişkili sistemik enfeksiyon: Sepsis bulguları olan ama başka klinik enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik venöz kan ve kateterde aynı etkenin üremesi. Mikrobiyolojik dökümantasyon olmadığında kateterin çıkarılması ile sepsisin düzelmesi de kateterle ilişkili enfeksiyonun dolaylı bulgusu kabul edilir.
- 6) Kontamine infuzyon materyaline bağlı sistemik enfeksiyon: İnfüzyon materyali ve kan kültüründe aynı etkenin üremesi.

#### **2.4. Ateşli Nötropenik Hastalarda Risk Faktörleri**

Kanserli hastalarda enfeksiyon oluşumu için nötropenin derinliği ve süresi önemli risk faktörleridir.  $MNS \leq 500/mm^3$  olan ve ateş gelişen hastalarda %50-80 enfekte olma riski vardır. Özellikle sayı  $100/mm^3$ 'ün altına düştüğünde ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi gelişme sıklığı çok artmaktadır (21). Yedi günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyi iken uzun sürenlerde daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Üç haftadan uzun süren nötropenilerde ise tanımlanmış edilmiş mantar ve bakteri enfeksiyonu gelişme riski %100'e yaklaşır (6,21).

Nötropeni derinliği ve süresi yanı sıra diğer pek çok faktör kanserli hastalarda enfeksiyon riskini artırmaktadır. Kemoterapotik ajanların çoğu fagositik fonksiyonları ve doğrudan sitotoksik etkiyle seluler ve humoral immunitiyi baskılar, fiziksel savunma engellerini bozar. Haupt ve ark'nın (22) çalışmasında solid tümörlü

982 çocuk hastanın sepsis ve invaziv mantar enfeksiyonlarının geriye dönük değerlendirmesinde kanser tedavisi yoğunluğu ile enfeksiyon riski arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca hastalara uygulanan intravenöz kateterler, üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı savunma mekanizmalarını zayıflatır (23). Nötropenik hastalarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastanın kendi florasıdır. Hastanede yatan hastaların önemli bir kısmı yatışı takiben ilk hafta içinde hastane mikroflorası içindeki mikroorganizmalarla kolonize olur. Bu kolonizasyon altta yatan hastalığın ciddiyeti ile orantılı artar (12).

Son zamanlardaki çalışmalarda kanserli hastalarda enfeksiyon gelişme riskini artıran yeni faktörler de tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan mannoz bağlayan lektin adı verilen ve doğal immunitenin önemli bir komponenti de olan madde bakteri, mantar ve virüs yüzeyindeki karbonhidrat yapılara bağlanıp kompleman sistemini aktive ederek ya da opsonin gibi davranarak fagositozu artırıp öldürme işlevine aracılık eder. Toplumda bazı insanlarda bu antikorun yapımı düşük olabileceği gibi tekrarlayan enfeksiyonlarda bu antikorun serum düzeyinin normal kişilere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Ateşli nötropeni çalışmalarında antikorun genetik olarak düşük olduğu hastalarda nötropenide kalma süresinin daha uzun olduğu, kemoterapi ve allojenik kemik iliği nakli sonrası daha ciddi ve sık enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (24-26).

#### **2.4.1. Ateşli Nötropenide Risk Grupları**

Tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Hastanede yatış ve parantral antibiyotik tedavisi eskiden kanserli hastalarda ateşli nötropenin altın tedavisi iken, son yıllarda hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotik rejimi ve verilmiş yolu açısından farklı yaklaşımlar ortaya konmuştur. Bunun için düşük ve yüksek risk kavramları geliştirilmiştir.

Yüksek risk kriterleri (27-30):

- $MNS \leq 100/mm^3$  olması,
- Beklenen nötropeni süresinin 10 günden uzun olması

- Altta yatan hastalığın lösemi ya da lenfoma olması (özellikle indüksiyon sırasında)
- Yüksek doz kemoterapi uygulanması
- Hastalığın remisyonda olmaması
- Ağır mukozit varlığı
- Böbrek, kalp ve karaciğer işlev bozuklukları
- Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği
- Pnömoni
- Tiflit

## **2.5. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanı Yöntemleri**

Nötropenik hastada gözlenen ateş nedeni aksi ispat edilene kadar enfeksiyon olarak düşünülmelidir. Sık olmamakla beraber ateş olmasa da ciddi bir enfeksiyon olabilir. Bu nedenle enfeksiyon ile uyumlu belirti ve bulgular olduğunda tanı ve tedavi girişimleri zaman kaybetmeden yapılmalıdır.

Hastanın öyküsünde ateş dışındaki yakınmalar (bölgesel ağrı, perinede ağrı, karın ağrısı, öksürük, döküntü, ishal) sorgulanmalıdır. Fizik muayenede deri (iğne giriş yerleri, kemik iliği aspirasyon giriş yeri, deri altı kateter bölgesi, kateter giriş yeri), ağız çevresi, perine, anal bölge, tırnak çevrelerinin incelenmesi unutulmamalıdır. Öykü ve fizik muayene ile enfeksiyon etkenleri tahmin edilerek ampirik tedavi bu yönde başlatılabilir ( 31). Tablo II'de karakteristik bulguları olan enfeksiyonlar verilmiştir.

### **2.5.1. Temel Laboratuvar Tetkikleri**

Ateşli nötropeni ile başvuran hastanın ilk değerlendirmesinde; tam kan sayımı, transaminazlar, üre, kreatinin ve elektrolitleri içeren biyokimya testleri yapılmalı ve üç günde bir tekrarlanmalıdır. Böbrek ya da karaciğer toksisitesi yapabilecek ilaçlar kullanıyorsa daha sık tekrarlanmalıdır. Akut faz reaktanları (CRP, IL-6, IL-8, prokalsitonin) bakteriyemi tanı ve takibinde yararlı olabilir ama rutin olarak önerilmez (3, 32, 33 ).

**Tablo II.** Ateşli nötropenide karakteristik bulguları olan enfeksiyonlar (31).

Klinik bulgu	Tipik patojen
Eritem venöz kateterde ağrı	Koagulaz negatif stafilokoklar
Mukozada ülser	Herpes simpleks virüs, <i>Candida spp</i> , alfa hemolitik streptokoklar
Deride çok sayıda nokta şeklinde döküntü	Gram (+) kok, <i>Corynebacteria</i> , <i>Candida spp</i> .
Nekrozla giden cilt enfeksiyonu	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus spp</i> .
Retinada infiltrasyon	<i>Candida spp</i> .
Diyare, meteorizm	<i>C. difficile</i>
Enterokolit, perianal lezyon	Anaerobların da olduğu çok etkenli enfeksiyonlar
Akciğerde infiltrasyon ve sinuzit	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Mucor</i>
İntertisyel akciğer tutulumu	<i>P. jiroveci</i> , <i>S. viridans</i>
İntertisyel akciğer tutulumu ve retinal kanama	CMV

## 2.5.2. Mikrobiyolojik Tetkikler

### 2.5.2.1. Kan Kültürü

Periferik venden ve varsa kateterden (çift lümenli kateterde her iki lümeden) alınabilir. Kan kültürü alınırken kan alınacak bölge %80-95'lik etanol ve sonra %2'lik iyot alkol ile silinmeli ve bir dakika beklenmelidir. İki ayrı venden kan alınmalıdır. Kan tek venden alınmışsa en az iki şişeye ekim yapılmalıdır. Alınan kan miktarı arttıkça etkenin üretilme olasılığı artar. Büyük çocuklarda 8-10 ml, küçük çocuklarda en az 1-2 ml kan alınmalıdır. Antibiyotik kullanan hastalarda reçineli besi yeri kullanılması üreme şansını artırır. Ateş devam ettiği sürece ilk üç gün kültürlerin tekrar edilmesi de üretme şansını artırır. *Staphylococcus epidermidis* iki kültürde ürediğinde anlamlıdır; ancak bir kültürde bile ürese hastanın kliniği ile beraber dikkatle değerlendirilmelidir. Kültür şişeleri laboratuvara hemen ulaştırılmıyacaksa oda ısısında 25 °C bekletilmelidir (2).

### 2.5.2.2. Kateter Kültürü

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik bölümünün semikantitatif ya da kantitatif yöntemlerle ekilmesine dayanır. Sakıncası, kateterin çıkartılması nedeniyle kateter kaybıdır. Bu nedenle kateter lümeninden alınan kan



kültürleri kullanılır. Her olguda kateter ve kan kültürleri eş zamanlı alınır. Kateter lümeninden ve periferik kandan alınan kültürlerde koloni sayımı sonucu 5/1, 10/1 oranında üreme katetere bağlı sepsisi düşündürür (kantitatif yöntem). Tam otomatik kan kültürü sistemlerinde ise kateterden alınan kan örneklerinin periferik venden alınan örneklerden en az iki saat önce üremesi kateter enfeksiyonunu düşündürür (2). Hızlı tanıda kateterden alınan az miktarda kan örneğinin gram ve akridin turuncusu boylarıyla incelenmesi de kullanılabilir.

### **2.5.2.3. İdrar İncelemesi ve İdrar Kültürü**

Her hastada önerilir. Kültür için örnek almadan önce perine ve üretra ağzı serum fizyolojik ile temizlenmelidir. Antiseptikler hem bu bölgede irritasyona neden olabileceği hem de bakterilerin üremesini inhibe edebileceğinden önerilmez. Nötropenik hastada idrar sedimentinde lökosit görülmesi beklenmez ama canlı bakterilerin görülmesi uyarıcı olmalıdır. Kültür için orta akım idrarı alınmalıdır. Hemen laboratuvara gönderilemeyen idrar örneği buzdolabında bekletilmelidir. Küçük çocuklarda kültür için idrar örneği almak amacıyla idrar sondası kullanımı rutin önerisi bulunmamaktadır.

Lezyon kültürü, dışkı kültürü, boğaz ve balgam kültürü klinik şüphesi olan hastalardan alınır; rutin örnekleme önerilmez. Yine beyin-omurilik sıvısı incelemesi ve kültürü ancak menenjit şüphesi varken yapılmalıdır. Sürya dans kültürleri de rutin önerilmez (2).

### **2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri**

Hastada öksürük, takipne, dispne varsa ya da akciğer muayenesinde patolojik bulgu saptanırsa akciğer grafisi çekilir. Yine belirti ve bulgular doğrultusunda paranazal sinüs tomografisi, karın ultrasonu, ayakta karın grafisi, beyin tomografisi de hastanın ilk değerlendirilmesinde yapılacak incelemelerdir. Nötropenik hastada akciğer grafisi pnömoni tanısı için yeterli değildir. Yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi ile solunum sistemi belirti ve bulguları olan hastaların %50'sinde pnömoni saptanır. Klinik ateşten başka bulgusu olmayan nötropenik hastalarda ateş uzarsa invaziv aspergillus enfeksiyonu için sinüs ve toraks tomografileri ile hepatosplenik kandidiyaz için karın ultrasonografisi istenir (3).

#### **2.5.4. Diğer Tanı Yöntemleri**

*Pneumocytis jiroveci* pnömonisi düşünülen hastalarda tanı için bronkoalveolar lavaj yapılabilir. Çeşitli enfeksiyonların tanısında serolojik testler kullanılabilir. Betaglukan ve galaktomannan mantarların tanısında kullanılabilen serolojik testlerdir.

### **2.6. Ateşli Nötropenide Tedavi**

#### **2.6.1. Tedavi Prensipleri**

Ateşli nötropeni tanısı alan hastalarda zaman geçirmeden, hızla ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavide seçilecek antibiyotikler bakterisidal, geniş yelpazeli, düşük toksisiteli ve kolay uygulanabilir olmalıdır (34).

Son yıllarda antibiyotik direncinde artış ateşli nötropenik hastada ampirik tedavide kullanılacak ilaç seçimini zorlaştırmaktadır. Bu açıdan her merkezin kendi florası ve direncini bilerek antibiyotik seçimini yapması ve bu direncin dinamik özelliğinin olduğunu ve yıllar içinde değişebileceğini bilmesi gerekir. Gram pozitif ajanlar içinde direnç gelişimi en fazla koagulaz negatif stafilokoklarda gözlenmektedir. Tüm olumsuz gelişmelere ve dirence rağmen antibiyotiklere dirençli *S. aureus* ve vankomisine dirençli enterokoklarla olan enfeksiyon riski azdır.

Gram negatif basil ve mantar enfeksiyonlarında tanının ve direnç nedeniyle tedavinin zorluğu mortalitenin yüksek olmasına neden olur. Bununla beraber her merkezin enfeksiyon kontrol ve önleme komitelerinin çalışmaları sonucunda ulaşılmış hasta verileri, merkezin flora ve direnç sonuçları, hastada kullanılmış sitotoksik tedavi rejimleri, tedaviye başlama zamanı, nötropenik ateşli hasta sonuçlarını en fazla etkileyen özellikler olarak belirlenmektedir.

#### **2.6.2. Ampirik Tedavi Uygulamaları**

Nötropenik hastada ateş saptanın saptanmaz geniş yelpazeli antibiyotiklerle ampirik tedavi başlanmalıdır. Tedavi seçenekleri hastanın risk grubuna göre oral ya da paraneal monoterapi, kombine terapi şeklinde sınıflandırılabilir. Allopurinol, antibiyotikler, bleomisin, sitozin arabinosid yada altta yatan hastalık da ateş nedeni olabilir ancak nötropenik hastalarda tedavi edilmeyen bakteriyemide ateş saptanmasını takiben ilk 48 saatte ölüm oranı yüksek olduğundan (%40) aksi kanıtlanana ya da hasta nötropeniden çıkıncaya kadar enfeksiyon ateşi gibi

yaklaşılmalıdır. Tedavi ateşin çıkmasını takip eden ilk bir saatte başladığında başarı oranını artır. Bu uygulamanın yerleşmesi sonucunda enfeksiyonlara bağlı ölümler gram negatiflerde %10'lara, gram pozitiflerde %6'lara gerilemiştir (31, 35). Antibiyotik olarak önerilen sabit bir ajan ya da kombinasyon yoktur. Tedavi başarısı hastaya bağlı özellikler, merkezin flora ve direnç durumu, altta yatan hastalık gibi bir çok değişkenden etkilendiği için önerilen sabit bir ilaç geçmişte olmadığı gibi gelecekte de olamayacaktır. En olası enfeksiyon etkeni, enfeksiyon bölgesi, izole edilen etkenin antibiyotik duyarlılık ve direnci göz önüne alınarak, geniş yelpazeli olan gram negatiflerden özellikle *P. aeruginosa* ve gram pozitiflerden özellikle *S. aureus* ve *S. viridans*'a etkili olan antibiyotik daha önce varolan organ bozukluğu da dikkate alınarak seçilmelidir. Hastanın düşük ve yüksek riskli olması da dikkate alınarak ampirik antibiyotik parenteral yolla verilir.

Sistemik enfeksiyon bulguları olmayan ve bakteriyel bir odak saptanmayan düşük riskli erişkin hastalarda oral tedavi seçilebilir. En sık amoksisilin-klavulonik asit+siprofloksasin kullanılmaktadır. Çocuklarda bazı çalışmalar bulunmakla beraber standart kullanımı önerilmemektedir. Ancak bazı düşük riskli hastalarda parenteral tedavi ile 3 ateşsiz günden sonra tedavi evde oral sefiksim ile tamamlanabilir. Hasta ailesinin tedaviye uyumu, ulaşım mesafesi gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (3,34).

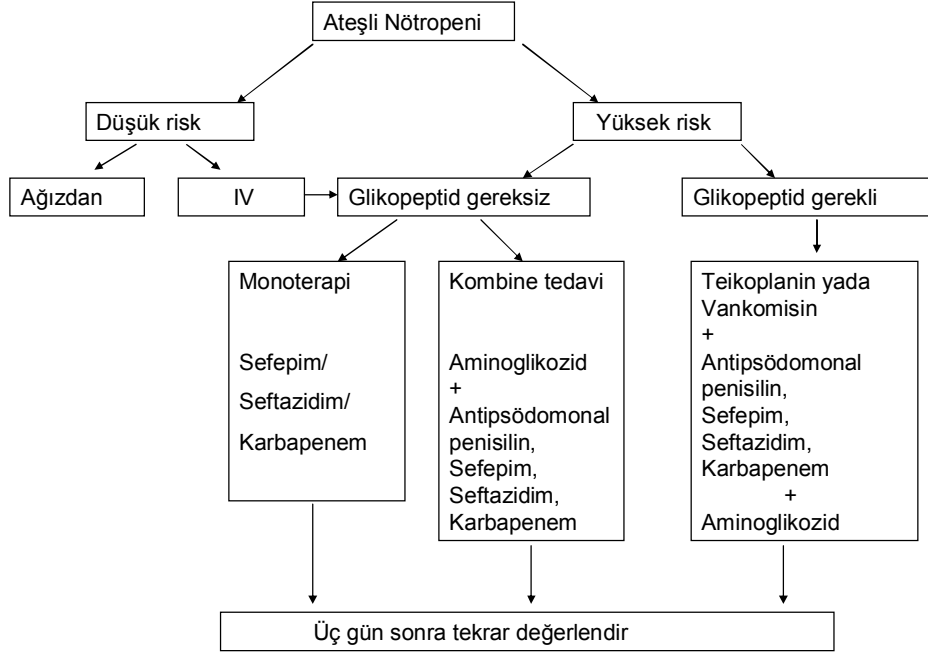
Ampirik tedavide;

1. Geleneksel beta-laktam antibiyotiğin bir başka beta-laktam yada aminoglikozidle kombinasyonu
2. Genişletilmiş beta-laktam spektrumu olan bir ilaç ile monoterapi
3. Bu iki seçeneğin bir glikopeptidle kombinasyonu ilk tedavi seçeneklerini oluşturur (Şekil 1)

#### **2.6.2.1. Kombinasyon Tedavisi**

Bu tedavi yaklaşımının geniş spektrum (ikincil süperenfeksiyon, dirençli nazokomiyal patojen nedeniyle) sağlaması, hızlı bakterisidal etki, sinerjistik etki, süperenfeksiyonların azaltılması, dirençli suşların ortaya çıkmasının engellenmesi gibi

üstünlükleri yanında toksisitenin artması sakıncası vardır. Tedavi yanıtı %30-70 arasında değişir ve genel sağ kalım oranı %90'ların üzerindedir (11,31).



**Şekil 1.** Ateşli nötropenide başlangıç ampirik tedavi yaklaşımı (2,3)

Ampirik antibiyotiklerle nedeni belli olmayan ateşte başarı %42-84, tanımlanmış enfeksiyonlarda ise %16-67 bulunmaktadır (31). Aminoglikozid içeren kombinasyonlarda gram pozitif spektrumun sınırlı olması, nefrotoksisite, ototoksisite, hipokalemi gibi yan etkilerin olması riski vardır, ancak halen çoğu merkezde tercih edilen kombinasyondur. Hastada böbrek fonksiyonları sınırlı ise iki beta-laktam (örneğin: Pip/Taz+ seftazidim) kombinasyonu tercih edilmektedir. İki beta-laktam kombinasyonunun nötropeniye uzatma yan etkisi yanında özellikle yaşlı erişkin hastalarda hipernatremiye dikkat edilmelidir. Günümüzde en sık kullanılan geniş yelpazeli penisilin Pip/Taz; sefalosporin seftazidim ve sefepim; aminoglikozid ise amikasin, netilmisin ve tobramisindir.

#### 2.6.2.2. Monoterapi

Giderek maliyet ve yan etki konularının tedavi başarısı kadar önem kazanması ile mümkün olan en geniş etki yelpazesine en az ilaçla ulaşma politikası sonucunda monoterapi seçenekleri ortaya çıkmıştır (14). Bu tedavi yaklaşımının

düşük toksisite (özellikle aminoglikozidlerin toksisitesinden kaçınma), daha az ilaç kan düzeyi ölçümü gerekliliği, daha az intravenöz ilaç donanımı, düşük maliyet gibi üstünlüklerinin yanında daha dar etki spektrumu gibi sakıncası da bulunmaktadır. Ancak geniş yelpazeli beta-laktam antibiyotikler sayesinde bu engeli aşmak mümkün olmuştur. Günümüzde yüksek riskli hastalarda tek başına antipseudomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğin (seftazidim, sefepim, imipenem ya da meropenem) ya da bazı beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının (sefaperazon-sulbaktam ya da Pip/Taz) başlangıç ampirik tedavide kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir (36). Tek başına seftazidim kullanılmasının aminoglikozidle kombinasyonu ile karşılaştırıldığında tedavi başarısında belirgin fark. saptanmaması ve %15'ten daha az sıklıkla aminoglikozid ya da glikopeptid eklenmesi gerekli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bunu destekleyen meta analizlerin sonuçları tekli ilaç kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuştur. *Stenotrophomonas maltophilia* ve aeruginosa dışı psödomonaların etken olduğu enfeksiyonlar dışında, imipenem-cilastin geniş etki spektrumu ile iyi bir seçenektir. Kusma ve havale geçirme yan etkileri nedeniyle özellikle çocuklarda meropenem tercih edilir (14,31).

### **2.6.2.3. Glikopeptid Kombinasyonu**

Gram pozitif etkinliği arttırmak amacıyla vankomisin ampirik kullanımı üzerine birçok araştırma ve çalışma yapılmıştır. Gram pozitif etkeni olan enfeksiyonların çok azı hızlı gidişli olup fatal sonuçlandığından, ateşli nötropenik hastaların başlangıç tedavisinde vankomisin yeri yoktur (3). Yapılan EORTC çalışmalarında ampirik vankomisin kullanımı ile ateş süresinde azalma olmasına rağmen, sağkalıma etkisi olmadığı, karaciğer ve böbrek toksisitesini artırdığı gösterilmiştir. Ampirik vankomisin kullanılmasına diğer bir engel ise vankomisin dirençli mikroorganizmaların giderek artmasıdır. Özellikle vankomisin dirençli enterokokların (VRE) tedavisinin güçlüğü nedeniyle linezolid gibi ilaçlar yüksek riskli ateşli nötropenik hastalar için saklanmalıdır. Teikoplanin ise kullanım kolaylığı ve daha az yan etkisi olması nedeniyle vankomisine tercih edilir (5,14,31).

Ampirik glikopeptid tedavisinin önerildiği durumlar (37,38):

1. Kateterle ilişkili ciddi enfeksiyonların çoğunda etkenin (%80) beta-laktam antibiyotik direnci olan koagülaz negatif stafilokoklar olması nedeniyle başlangıçta glikopeptidli kombinasyon seçilir.
2. Mukoza hasarı sonrası gelişen penisilin dirençli viridans streptokoklar.
3. Başlangıçta alınan kan kültüründe gram pozitif bakteri üremesi.
4. Beta-laktam direnci olan metisilin dirençli *S. aureus* ya da VRE ya da pnömokok kolonizasyonu.
5. Kinolon ya da trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisinde olan hastalarda gram pozitif enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir.
6. Hipotansiyon ve septik şokla başvuran hastada glikopeptidli kombinasyon ile ampirik tedaviye başlanır.

Gram pozitif enfeksiyonlar açısından yüksek riskli hastaların başlangıç tedavisine glikopeptid eklenmiş olsa da 24-48 saat sonra dirençli gram pozitif üreme olmazsa glikopeptid tedavisi sonlandırılmalıdır.

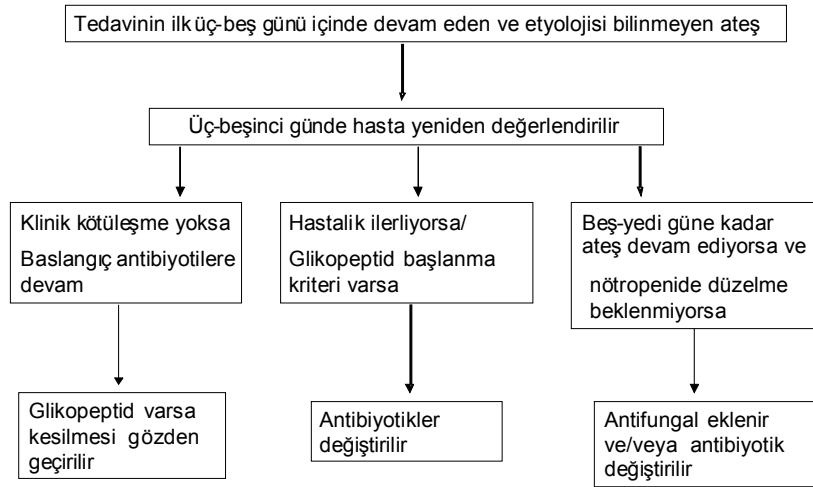
### **2.6.3. Ampirik Tedavinin Değiştirilmesi**

Ampirik tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda tedavinin nasıl devam etmesi konusu tam kesinleşmemiştir. Genellikle 72 saat içinde ateşin düşmemesi ya da ateşin yeniden ortaya çıkması ve hastanın durumunda bozulma olması halinde hasta tekrar değerlendirilir, kültürleri alınır. Ateşin devam etmesi halinde ampirik tedavide değişiklik gerektiren durumlar aşağıda sıralanmıştır (5).

1. Vital bulgularda kötüleşme
2. Klinik olarak yeni bir enfeksiyon odağı gelişmesi
3. Devam eden nötrojeni varlığında klinik bulgularda kötüye gidiş
4. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan ajanların tedaviye rağmen devam etmesi
5. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan ajanların tedaviye dirençli olması ve klinik iyilik halinin saptanmaması
6. Tedavi sırasında yeni bir patojen saptanması

7. Yeniden yüksek ateş ortaya çıkması
8. Beş günden uzun süren nedeni bilinmeyen ateş
9. Ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere bağlı yan etkilerin görülmesi
10. Nadir mikroorganizmaların neden olduğu epidemi (*Lejionella pneumophila*)

IDSa kılavuzunda hastanın klinik durumu bozulmadığı sürece özellikle nütropenin kısa sürede düzelmesi bekleniyorsa ateş beş güne kadar devam etse bile başlangıç ampirik tedavisinin sürdürülebileceği belirtilmektedir (Şekil 2). MRSA, *Enterococcus spp*, *S. epidermidis* ya da alfa-hemolitik streptokok enfeksiyonundan şüphelenilen kateter giriş yeri enfeksiyonu ya da mukoza lezyonları olan hastalarda ek gram pozitif etki için vankomisin düşünülmelidir. Başlangıç tedavisi kombinasyon ise, üreme sonucuna göre monoterapiye geçilerek ilaç toksisitesi azaltılmaya çalışılır.



**Şekil 2.** Başlangıç tedavisi ile üç-beş günde ateşi düşmeyen ve nedeni bilinmeyen ateşli nütropenik hastaya yaklaşım (2,3)

Ateş 5-7 gün devam ediyor ve nütropeni sürüyorsa tedaviye antifungal eklenmelidir. Aşağıda mantar enfeksiyonu riski yüksek olan ve antifungal tedavi başlanması gereken durumlar sıralanmıştır.

1. Bir haftadan uzun süren ateş
2. Nötropeni devam eden hastada bir hafta ya da sonrasında ateşin tekrarlaması
3. Nötropeni düzelmesine rağmen devam eden ya da tekrarlayan ateş (yaygın kandidiyazis)
4. Sinus hassasiyeti, yüzde şişme
5. Burunda siyah renkli skarlı ülseratif lezyonlar (aspergillus, mucor)

Bir haftalık antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateşli nötropenik ataklarda hastaların %33'ünde kandida ve aspergillus türlerine bağlı sistemik enfeksiyon bulunmuştur (39). Flukanazol, bazı kandida türlerinin, aspergillusların ve mucorun dirençli olması nedeniyle önerilmez. Ayrıca, amfoterisin B'ye duyarlı mantarların da flukonazol kullanımı sonrası amfoterisine direnç geliştirmesi riski de vardır (39). Çoğu hematolog ampirik tedaviye rağmen 5 günden uzun süren ateşli durumlarda ampirik olarak amfoterisin B başlamayı tercih etmektedir (39). Hatta bu sürenin dört güne kadar kısaltılmasını önerenler olduğu gibi mantar enfeksiyonlarının çok az saptandığı Japonya'da febril nötropeni kılavuzu ancak 15. günde ateşin devam etmesi halinde nötropenik hastalara antifungal önermektedir. Devam eden ateşi olan olgularda etkili olduğu kanıtlanmış en önemli değişiklik tedaviye antifungal eklenmesidir. Ampirik antifungal eklenmesinin hastaların %50-60'ında gereksiz olduğunu savunanlar da vardır. Ama nötropenik hastalarda mantar enfeksiyonunun tedavisi ne kadar erken başlanırsa prognoz o kadar iyi olacaktır (5,40).

Mantar enfeksiyonları, maya ve küflerin kan kültüründe üretilmeleri yanında doku örneklerinde histo-patolojik olarak da saptanabilir. Kültürde üreme oranı kandida enfeksiyonlarında %50, aspergillus enfeksiyonlarında ise %5'dir. Bu grup hastalarda trombositopeni ve genel durum bozukluğunun biyopsi ve derin doku örneklerinin alınmasını güçleştirmesi mantar antijenlerinin kanda bakılmasını giderek yaygınlaşmaktadır. Galaktomannan, küf mantarlarının hücre duvar yapısında bulunan bir moleküldür. Kan ya da salgılardan lateks aglütinasyon ile ya da ELISA yöntemi ile bakılabilir. Pulmoner aspergillusda duyarlılığı %67-100, özgüllüğü %81-99 olarak verilmektedir (41). Ancak erişkinlerde %6-14, çocuklarda ise (özellikle yenidoğan) %83'lere varan yalancı pozitiflikten bahsedilmektedir. Enfeksiyonun



linik bulguları ortaya çıkmadan ortalama 6 (0-14) gün önce testin pozitif saptanması nedeniyle tedaviye erken başlanması prognozu iyileştirebilmektedir(41-43).

Dudaklarda, deri ve mukoza birleşim yerlerinde, ağız mukozasında veziküler ya da ülseratif lezyonlar varsa, retrosternal yanma ve ağrı oluyorsa ve bu ağrı azol türevlerine cevap vermiyorsa tedaviye antiviral ajan asiklovir eklenmelidir.

Rektal duyarlılık, perianal selülit, anal fissür, nekrotizan dişeti ve ağız içi enfeksiyon belirtileri saptandığında tedaviye anaerobik bir ajan (klindamisin, metranidazol ya da beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü) eklenmelidir. Ampirik tedaviye karbapenem grubu ile başlanmışsa modifikasyona gerek yoktur.

İki-üç gün antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden, klinik düzelme göstermeyen ya da durumu kötüleşen ve yama halinde akciğer infiltratı olan hastada balgamın mikroskopik olarak incelenmesi ve kültür yapılması gerekir, balgam çıkaramıyorsa ya da balgamda üreme olmuyorsa bronkoalveolar lavaj gibi invaziv girişimler yapılmalıdır. Yama tarzı odaklar halindeki infiltratlar akciğer aspergilluzunu düşündürmeli, amfoterisin B başlanmalıdır (44). Ani solunum sıkıntısı gelişmiş ve akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon varsa *P. jiroveci* düşünülmeli ve trimetoprim-sulfametaksazol tedaviye eklenmelidir.

Kalıcı santral kateteri olan hastalarda en sık koagulaz negatif stafilokoklar, *S. aureus*, *Bacillus spp*, *Corynebacterium spp*, gram negatif basiller ile bakteriyemi ile kandidaya bağlı fungemi görülür. Tünel enfeksiyonu ya da kateter giriş yeri enfeksiyonunda ise en sık gram pozitif ve gram negatif bakteriler ile daha az sıklıkta mikobakteriler ve mantarlar (*Malassezia furfur* ve *Aspergillus*) etkindir. Deri altı tünel enfeksiyonu, kan kültüründe üremenin ısrar etmesi, aynı patojenle tekrarlayan enfeksiyon, antibiyotiklere cevapsızlık, septik emboli ve hipotansiyon ile kateterden alınan kültürlerde *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Corynebacterium jeikeium*, *VRE*, *Bacillus spp*, *Candida spp*, *Acinetobacter*, stafilokok üremesi durumunda kateter çıkarılmalıdır. Diğer üremelerde tedavi yeterlidir (3, 34,45).

Ateş, akut karın tablosu ya da sağ alt kadrana lokalize ağrı ve hassasiyet gelişen nötropenik hastalarda tiflitis akla gelmelidir. Tiflitis gastrointestinal sistem mukozasının mikroorganizmalar tarafında invazyonu ile oluşur. Olguların 1/3'ü bakterilerdir ve çoğunlukla gastrointestinal floradan köken alırlar. En sık etken

*Clostridium septicum*'dur. Toksik görünümde olmayan ve ateşsiz hastalarda yakın izlem ve gerekirse sıvı replasmanı yapılmalıdır. Toksik, diffuz ya da lokalize karın ağrısı olan ve sağ alt kadranda kitle şüphesi olanlarda glikopeptid+karbapenem+aminoglikozid kullanılmalıdır. Klinik iyileşme olmayanlara 72-96. saatte amfoterisin B eklenmelidir (3,34,45).

Kanlı ya da kansız diyare gelişen hastalarda *C.difficile*'ye bağlı pseudomembranoz enterokolit düşünülmeli metranidazol başlanmalıdır. Cevapsız olgulara da vankomisin kullanılmalıdır.

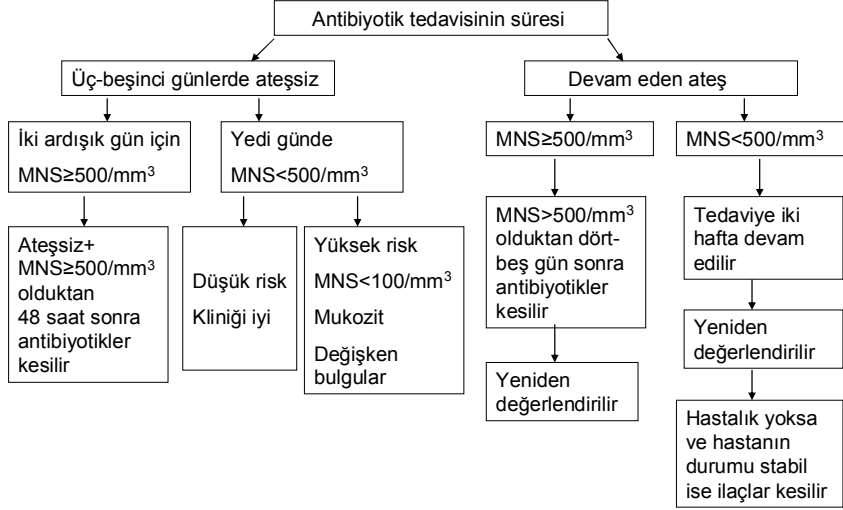
#### **2.6.4. İkincil Enfeksiyonlar**

Ateşli nütropeni için başlangıç değerlendirmesinde olmayan, ya antibiyotik tedavisi sırasında ya da antibiyotik tedavisi sonrası bir hafta içinde gelişen enfeksiyonlar ikincil enfeksiyon olarak adlandırılır (46). Nütropeni süresi 28 günden kısa olan olguların %20'sinde, 28 günden uzun olan olguların ise %50'sinde ikincil enfeksiyon gelişir (46). Bu olguların çoğunda akciğer infiltrasyonu vardır. Akova ve ark. (47) EORTC'nin verilerini değerlendirdikleri çalışmada ikincil enfeksiyon oranını %15 bulmuşlardır. Bu çalışmada nedeni belirsiz ateş %30, klinik tanımlanmış enfeksiyon %30, bakteriyemi %11, mikrobiyolojik tanımlanmış enfeksiyon %20 ve viral enfeksiyon %9 oranında saptanmıştır. İkincil enfeksiyonlarda %50 oranında gram pozitif, %8 gram negatif ve %42 mantar enfeksiyonları gösterilmiştir. Dördüncü günde MNS  $\leq 100/\text{mm}^3$  olması, birincil enfeksiyonun mikrobiyolojik tanımlanmış olması ya da klinik olarak tanımlanmış olması ikincil enfeksiyon gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Otuzuncu gündeki sağkalım değerlendirildiğinde, ikincil enfeksiyon varsa ölüm oranı %5,4, yoksa %1,4 bulunmuştur.

#### **2.6.5. Ampirik Tedavinin Süresi**

Optimal tedavi süresinin ne olması gerektiği halen tartışmalı konulardan biridir. Tedavi süresini nütrofil sayısına göre belirlemek ise her zaman kullanılan bir parametre olmasa da, çoğu hematolog tedaviyi nütrofil sayısının  $>500/\text{mm}^3$  olduğu zamana kadar uzatmayı güvenli bulmaktadır. Önerilen süre ateşsiz en az 7 gün daha antibiyotiğe devam edilmesidir. Ateşin düştüğü ve nütrofil sayısının  $>500/\text{mm}^3$  olduğu durumlarda, antibiyotiği ateşin düştüğü günden sonra iki gün daha vermek

yeterli olacaktır. Tanımlanmış enfeksiyonun saptandığı ataklarda ise tedavi en az 8-15 gün, son kültür negatif saptanıncaya kadar devam edilmelidir. Ateşin ve nötropeninin devam ettiği durumlarda hastalara ateşin düşmesinden sonra en az dört gün daha antibiyotik vermek ve daha sonra kesmek önerilmektedir (Şekil 3) (3).



**Şekil 3.** Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süreleri (2,3)

### 3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışma Mart 2007-Mart 2008 tarihleri arasında yapıldı. Akut lösemili 0-19 yaştaki hastaların ateşli nötropeni atakları, atakların görülme sırasına göre randomize edilerek iki farklı ampirik antibiyotik şeması uygulandı.

İlk gruba Pip/Taz 360mg/kg/gün 4 dozda (en çok 4,5 gr/doz), ikinci gruba ise yine aynı dozlarda Pip/Taz ile 15 mg/kg/gün tek dozda (en çok 750mg/doz) amikasin kombinasyonu verildi.

Kemoterapi yoğunluğu ve yaptığı myelosupresyonun ağırlığına bağlı olarak çalışmaya alınan hastalar ayrıca çok yüksek riskli (AML, relaps ALL-AML'li hastaların atakları) ve yüksek riskli (ALL'li hastaların atakları) olarak değerlendirildi.

#### 3.1. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Ölçütleri

Çalışmaya akut lösemi tedavisi gören ateş ve nötropenisi olan 0-19 yaştaki hastalar alındı. Koltu altı ateş bir kere 38,5 °C ve üzerinde ya da bir saatten uzun süren 38 °C, nötropeni ise MNS 500/mm<sup>3</sup> altında ya da 500-1000/mm<sup>3</sup> olup 24-48 saat içinde 500/mm<sup>3</sup> altına inmesi olarak tanımlandı.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri maligniteye, ilaçlara ya da kan ürünleri transfüzyonuna bağlı ateş, 3 gün öncesine kadar herhangi bir sistemik antibiyotik kullanımının olması, karaciğer ve böbrek yetmezliği ile çalışma grubu ilaçlarından herhangi birine karşı aşırı duyarlılığa bağlı reaksiyon olması olarak kabul edildi. *P. jiroveci* profilaksisi amacıyla trimetoprim-sulfametaksazol ve/ya da antifungal profilaksi için oral amfoterisin B ya da flukanazol kullanmak çalışmadan çıkarılma kriteri olarak kabul edilmedi. Bu çalışmaya alınan tüm hastalar merkezimizin protokolu gereğince haftada üç gün oral 5 mg/kg/gün trimetoprim-sulfametaksazol kullanmaktaydı.

#### 3.2. Çalışma Protokolu

Çalışmaya alınırken, her hastadan çevre kanı kültürü, idrar kültürü, kateteri varsa kateter kültürü ile klinik olarak bulgusu varsa boğaz, gayta ve diğer kültürler alındı. Solunum sistemi bulgusu varsa tanı sırasında akciğer grafisi ve tomografi ile

görüntüleme yapıldı. İlaç protokolünde değişiklik ateşin 96 saatten uzun sürmesi ya da kültürlerde protokole dirençli bakteri suşlarının üremesi ya da çalışmaya alındıktan sonra septik şok kliniğinin olması durumunda antibiyotik eklenmesi ya da değiştirilmesi şeklinde, bu değişikliklere rağmen 120 saatte (değişikliği izleyen 24 saatte) kontrol altına alınamayan ateşte ya da klinik ve/ya da görüntüleme ve/ya da mikrobiyolojik olarak mantar enfeksiyonu düşünülmesi durumlarında antifungal eklenmesi şeklinde yapıldı.

Ateşin 96 saatten uzun sürmesi durumunda kültürler tekrarlandı ve glikopeptidlerden teikoplanin 10 mg/kg/doz (en çok 400 mg/doz) tedaviye eklenerek ilk 3 doz 12 saat arayla sonra 24 saat arayla verildi. Klinik ve tanımlanmış odak olmamasına rağmen ateşin 120 saatten uzun sürmesi halinde ise paranazal sinus ve akciğer tomografisi ile karın ultrasonografisi çekilip klasik amfotericin-B (1 mg/kg günde tek doz) ya da liposomal amfotericin-B (3-5 mg/kg günde tek doz) başlandı.

Antibiyotik tedavileri enfeksiyonun klinik bulgu ve belirtilerinin düzelmesi, en az 5 ateşsiz günün dolması ya da MNS'nin  $500/\text{mm}^3$  ün üstüne çıkması durumunda sonlandırıldı. Hastaların tüm antibiyotik tedavileri hastanede parenteral verildi.

Enfeksiyon ataklarının tanımlanması; herhangi bir kültür vasatında mikroorganizma üremesi mikrobiyolojik tanımlanmış enfeksiyon, bakteriyel patojen kandan izole edildiyse bakteriyemi, hem kateter hem çevre kanından aynı mikrobiyal patojen izole edildiyse kateter ilişkili bakteriyemi, sadece kateterde üreme varsa kateter enfeksiyonu olarak tanımlandı. Koagülaz-negatif stafilokokların hastanın kültürlerinde en az iki kere üremesi ya da iki ayrı yerden alınan kültürlerde üremesi halinde mikrobiyolojik tanımlanmış enfeksiyon kabul edildi. Hastanın ateş dışında fizik muayene bulgusu varsa ya da görüntülemelerinde enfeksiyon bulgusu olduğu halde kültürde üreme saptanamadıysa tanımlanmış edilemeyen klinik enfeksiyon, ne klinik bulgu ne de mikrobiyolojik dökümantasyon mevcutsa olası klinik enfeksiyon olarak tanımlandı.

### **3.3. Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi**

Protokol tedavisi ile ateşin düşmesi ve klinik düzelme olması antibiyotik değişikliği gerektirmeyen başarı, glikopeptid, antifungal ya da anaerobik ilaçların

protokole eklenmesi ile ateşin düşmesi ve klinik düzelme olması durumunda ek ilaç değişikliği modifikasyon gerektiren başarı olarak kabul edilirken, tedavi protokolundeki ilaçların sonlandırılıp başka antimikrobiyal ajanlara geçilmesi, ateşin devam etmesi ya da hastanın enfeksiyon nedeniyle ölmesi protokol başarısızlığı olarak kabul edildi.

#### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Analizler SPSS.13 programı kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özelliklerinin analizinde tanımlayıcı istatistikler, PİP/TAZ ve PİP/TAZ+amikasin gruplarının karşılaştırılmasında ise ki-kare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0,05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Bu dönemde 43 hastanın 79 atağı tedavi edildi. Yedi atak malignite ateşi ya da ilaç ateşi kabul edilerek ya da çalışma protokolüne uymadığı için çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 42 (19 kız, 23 erkek) hastanın 72 atağı çalışmaya alındı. Hasta başına ortalama 1 (1-4) atak düşerken, 22 hastanın bir, 14 hastanın iki, 6 hastanın üç ve bir hastanın dört atağı izlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları ortalama 4,5 yaş (3,5 ay-19 yaş) idi. Pip/Taz grubunda 37, Pip/Taz + amikasin grubunda 35 atak yer aldı. Her iki grup arasında demografik özellikler, altta yatan hastalık, nötropeni derinliği ve süresi gibi özellikler açısından istatistiksel fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo III). Çalışma grubunda 18 atak (11 AML, 1 elaps AML, 6 relaps ALL) çok yüksek riskli gruba girmektedir. Bu ataklarda beklenen nötropeni süresi ortalama 21 gün (14-28 gün) olup diğer kürleri alanlardan [ortalama 7 gün (3-30 gün)] anlamlı olarak uzun bulunmuştur ( $p<0,0001$ ).

### 4.2. Enfeksiyonlar

Yirmi altı atakta (%36,1) mikrobiyolojik ya da klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon saptandı. Bu atakların 9 tanesinde bakteriyemi vardı. Atakların 14'ü bakteriyemi dışı mikrobiyolojik tanımlanmış enfeksiyon, üçü ise klinik tanımlanmış enfeksiyondü. Bakteriyemi olarak tanı alan 9 atağın 5'inde hem kan hem de kateter kültüründe üreme (kateter ilişkili bakteriyemi) vardı. Bu atakların ikisinde etken koagulaz negatif stafilokoklar ikisinde *E. coli* birinde *Bordetella burgdorferi* ve *Acinetobacter*'di. Kateter enfeksiyonu bir atakta saptandı. Dokuz bakteriyemi atağında üreyen ajanlar: *S. epidermidis* (2 üreme), *S. hominis*, *Enterobacter cloace*, *E. coli* (4 üreme) ve *Bordetella burgdorferi* idi. Ataklarda 16 gram pozitif, 14 gram negatif ve iki mantar olmak üzere toplam 32 etken mikrobiyolojik olarak tanımlanmış edildi. Atakların mikrobiyolojik dökümü Tablo IV'te verilmiştir. Üreyen gram pozitif ajanların tümü glikopeptidlere duyarlı iken, idrar yolu enfeksiyonuna neden olan gram negatif ajanlardan biri çalışma protokolüne (Pip/Taz) dirençli idi.

Mikrobiyolojik dökümantasyon açısından randomizasyon kolları değerlendirildiğinde Pip/Taz grubunda kateter kültüründe daha fazla üreme olmasına karşın istatistiksel önemi yoktu. (p=0,056).

**Tablo III.** Grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Özellik	Tüm ataklar (n = 72)	Pip/Taz ( n = 37)	Pip/Taz+amikasin (n = 35)	p
Yaş (yıl) ortanca (en küçük-en büyük)	4,5 (0,4-19)	4,7 (0,4-19)	4,5 (1,56-19)	0,634
Tamamı n (%)				0,831
ALL	54 (75)	27 (73)	27 (77,1)	
AML	11 (15,3)	7 (18,9)	4 (11,4)	
Relaps ALL	6 (8,3)	2 (5,7)	4 (11,4)	
Relaps AML	1 (1,4)	1 (2,7)	-	
Hastalık durumu n (%)				0,503
Aktif hastalık	18 (25)	8 (21,6)	10 (28,6)	
Remisyon	54 (75)	29 (78,4)	25 (71,4)	
MNS (/mm <sup>3</sup> ) ortanca (en küçük-en büyük)	74 (0-2500)	54 (0-2500)	100 (0-983)	0,46
Kemoterapiden sonra geçen süre gün - ortanca (en küçük-en büyük)	3,5 (0-17)	3 (0-17)	4 (0-14)	0,96
Beklenen nötropeni süresi (ortanca)	7 (3-30)	7 (3-30)	14 (3-30)	0,774
Kateter olması n(%)	47 (65,3)	25 (67,6)	22 (62,9)	0,417
Ateş başladığında hastanın ortamı n (%)				0,663
Ev	31 (43,1)	15 (40,5)	16 (45,7)	
Hastane	41 (56,9)	22 (59,5)	19 (54,3)	
Enfeksiyon odağı ya da giriş yeri				
Saptanmayan	42	22	20	0,723
Kateter	1	1	-	
Mukoza hasarı	3	1	2	
Paranasal sinüs	1	1	-	
Tonsillit	3	-	3	
Enterit	3	2	1	
Pnömoni	14	6	8	
Diğer	5	4	1	

ALL akut lenfoblastik lösemi, AML akut myeloblastik lösemi, MNS mutlak nötrofil sayısı, Pip/Taz piperasilin/tazobaktam



**Tablo IV.** Tedavi gruplarındaki enfeksiyon etkenlerinin üreme bölgelerine göre dökümü ve üreme sayılarının karşılaştırılması.

Üreme yeri	Pip/Taz	Pip/Taz+amikasin	p
Çevre kanı (n=13/72)	<i>S. epidermidis</i> (4 üreme)	<i>S. epidermidis</i>	0,712
	<i>S. hominis</i>	<i>S. sangius</i>	
	<i>Bordetella burgdorferi</i>	<i>E. coli</i> (2 üreme)	
	<i>E.coli</i> (2 üreme)	<i>Enterobacter cloace</i>	
Kateter (n=7/47)	<i>S. epidermidis</i> (4 üreme)	<i>E. coli</i>	0,056
	<i>E. coli</i>		
	<i>Acinetobacter</i>		
İdrar (n=11/72)	<i>E.coli</i>	<i>E. coli</i> (2 üreme)	0,347
	<i>K. pneumonia</i> (2 üreme)	<i>Enterobacter cloace</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i>	GYBL pozitif <i>K. pneumonia</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>S. epidermidis</i> + <i>C. albicans</i>		

PİP/TAZ piperasilin/tazobaktam, GYBL genişletilmiş yelpazeli beta-laktamaz

### 4.3. Tedavi cevapları

Çalışma gruplarında tedavi cevapları Tablo V'te gösterilmiştir. Kırk atakta (20 Pip/Taz ve 20 Pip/Taz+amikasin grubunda ) ilaç protokolünde değişiklik yapıldı. Değişikliğin en sık nedeni 17 atakta ateşin devam etmesi iken, 7 atakta mukozit oluşması, 4 atakta pnömoni, 4 atakta ishal, 3 atakta akciğer tomografisinde mantar enfeksiyonu görüntüsü, iki atakta araya giren enfeksiyon, iki atakta mantar üremesi ve birer atakta ise gram pozitif üreme, ağızda veziküler döküntü, tiflit, tedaviye dirençli üreme, selülit, sepsis, hastanın genel durumunda bozulma ve hipotansiyondu. Yirmidokuz (%40,3) atağa glikopeptid (teikoplanin), 14 (%19,4) atağa ise antifungal eklendi (Tablo V ve VI). Yirmi atakta ise birden fazla antimikrobial ajanla modifiyasyon yapılması gerekti. Atakların 6'sı glikopeptid eklenmesine, 5 atak ise hem glikopeptid hem de antifungal eklenmesine rağmen başarısız oldu. İlaç protokolünde başarısızlığa bağlı değişiklikte en çok kullanılan antibiyotik meropenemdi (Pip/Taz grubunda 6 atak, Pip/Taz+amikasin grubunda 5 atak). Her iki grupta da tedavi altında ölüm olmadı. Pip/Taz+amikasin grubunda bir hastada geçici nefrotoksisite (kreatinin artışı) nedeniyle amikasin kesildi ve ishal nedeniyle anaerob tedavi eklendi. Diğer ataklarda ilaç yan etkisi görülmedi. İlaç protokolünde değişiklik yapılmaksızın başarı %44,4, ampirik tedaviye ilaç eklenerek (glikopeptid,

antifungal, antiviral) olan başarı da eklendiğinde %80,5 olarak saptandı. Ateşli gün süresi, nötropenide kalma süresi ve antibiyotik kullanım süreleri açısından incelendiğinde iki grup arasında fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

Çok yüksek riskli gruptaki hastalarda nötropenin düzelleme süresi, yüksek riskli gruptaki hastalara göre uzunken (median 15,5 güne 8 gün;  $p 0,015$ ); ateşin düşmesi, tedaviye glikopeptid, antifungal ya da diğer ilaçların eklenmesi, tedavi değişikliği yapılması ve tedavi başarısı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Yine çok yüksek riskli hastalarda Pip/Taz ve Pip/Taz+amikasinin tedavi başarısı benzer bulundu ( $p >0,05$ ).

Kateter kullanımı olan hastaların 47 ateşli nötropeni atağı, kateteri olmayan hastaların 25 atağı ile karşılaştırıldığında kateterli atakların %26,6'sında, katetersiz atakların %14,8'inde gram pozitif üreme saptanmıştır ( $p:0,033$ ). Gram pozitif üremelerin %63,6'sına teikoplanin eklenmiştir. Kateter kullanılan ataklarda antifungal eklenmesi daha az [5/47 (%10,9) ve 9/25 (%36),  $p 0,012$ ] ve ateşin düşmesi daha erken olurken [ortanca 2 gün (0-13) ve 3 gün (1-19),  $p 0,023$ ] enfeksiyon dökümü, glikopeptid eklenmesi, nötropenin düzelleme süresi, hastanede yatış süresi ve tedavi başarısı açısından fark bulunmamıştır.

**Tablo V.** Çalışma gruplarında tedavi cevabı.

	Tüm ataklar n: 72	Pip/Taz n:37	Pip/Taz+amikasin n:35	p
Değişiklik olmadan başarı (%)	32 (44,4)	17 (45,9)	15 (42,9)	0,819
İlaç eklenmesi ile başarı (%)	26 (36,1)	13 (35,1)	13 (37,1)	
Başarısız (%)	14 (19,4)	7 (18,9)	7 (20)	0,909
Glikopeptid eklenmesi	29 (40,3)	16 (43,2)	13(37,1)	0,604
Antifungal eklenmesi	14 (19,4)	9 (24,3)	5 (14,3)	0,262
Ateşli gün süresi (ortanca)	2 (1-19)	2 (1-13)	2 (1-19)	0,737
Nötropeni süresi (ortanca)	10 (1-37)	10 (3-32)	12 (1-37)	0,4
Antibiyotik kullanım süresi (ortanca)	11 (4-31)	10 (5-31)	12 (4-30)	0,627

Pip/Taz piperasilin/tazobaktam

**Tablo VI.** Ampirik antifungal eklenen atakların özellikleri ve tedavi başarısı.

Yaş/ cinsiyet	Hastalık	Remisyon durumu	Nötropeni süresi (gün)	Antifungal nedeni	eklenme	Tedavi cevabı
1,25/E	AML	Yok	32	Ateş, ishal, mukozit		Başarısız
2,5/E	ALL	Yok	12	Ateş, yutma güçlüğü		Başarılı
5/E	AML	Yok	24	Ateş, genel durumda bozulma		Başarılı
19/E	Relaps- ALL	Yok	12	Ateş, mukozit, herpes labialis		Başarılı
4/E	ALL	Remisyon	10	Ateş, kanda <i>Candida</i> <i>spp</i> üremesi		Başarılı
3,5/K	ALL	Yok	14	Ateş, mukozit		Başarısız
0,4/E	ALL	Remisyon	20	Ateş, araya giren enfeksiyon		Başarısız
6,7/E	AML	Yok	10	Ateş, görüntülemeye akciğerde mantar şüphesi		Başarılı
3,1/K	ALL	Remisyon	8	Ateş, görüntülemeye akciğerde mantar şüphesi		Başarılı
3/E	ALL	Yok	13	Ateş, görüntülemeye akciğerde mantar şüphesi		Başarılı
4,5/E	ALL	Yok	35	Ateş		Başarısız
10,5/K	ALL	Remisyon	21	Ateş		Başarılı
2,5/K	ALL	Yok	13	Ateş, mukozit		Başarısız
11/K	ALL	Remisyon	17	Ateş, mukozit, oral <i>Candida spp.</i>		Başarısız

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde nötropenik dönemdeki enfeksiyonlar halen önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ateşli nötropenide ampirik antibiyotik kullanımının mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (3). Hematolojik malignitelerdeki ateşli nötropeniler solid tümörlere göre daha yüksek risklidir (27,28). Çalışma grubumuzu oluşturan 42 hastanın toplam 72 ateşli nötropeni atağından %25'ini çok yüksek riskli hastaların atakları oluşturuyordu. Bu ataklarda beklenen nötropeni süresi kemoterapi yoğunluğuna bağlı olarak 10 günden uzundu. Hastaların %25'i indüksiyon tedavisi almaktaydı ve ortanca MNS  $100/\text{mm}^3$ 'den düşüktü. Hastaların tedavisi parenteral yoldan hastanede tamamlandı. Türk Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu (34) sadece sınırlı endikasyonlarda (düşük riskli hastalarda parenteral tedavinin üçüncü gününde hasta ateşsiz ise, hasta ve ailesinin tedavi uyumu iyi ve hastaneye ulaşımı kolay ise) çocuk hastaların evde ağızdan tedavi almasını önermektedir.

### 5.1. İzole edilen enfeksiyon etkenleri

Kalıcı kateterlerin ve gram negatif bakterilere yönelik daha geniş yelpazeli antibiyotiklerin kullanımı ile son 10 yılda ateşli nötropenik hastalardan gram pozitif ajanlar daha çok izole edilmeye başlanmıştır (48-50). Bu çalışmada da çoğunlukla koagülaz negatif stafilokokların hakim olduğu gram pozitif izolasyonlarımız (%50) gram negatiflere (%43,6) göre fazla bulunmuştur. Le Guyader ve ark. (51) 1996-1999'da hemato-onkolojik malignitesi olan 104 çocuk hastanın 148 ateşli nötropenik atağının %23'ünde mikrobiyolojik tanımlanmış enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon etkenleri yıllara göre değerlendirildiğinde gram pozitif etkenlerin, özellikle koagülaz negatif stafilokokların en fazla izole edildiği ve giderek arttığı (1996-1997'de %76,8, 1998'de %84,5, 1999'da %87,4) bulunmuştur. Benzer sonuçlar 2004-2006 yılları arasında Japon ve Amerikalı çocuk hastaların ateşli nötropenik ataklarında da (%63,6 ve %59) saptanmıştır (50,52). Ancak yine aynı dönemde Hindistan, İsrail ve Singapur'da yapılan çocuk çalışmalarında mantarların da dahil olduğu tüm üremeler içinde gram negatif enfeksiyonların oranı daha yüksek (sırasıyla %50,5, %65 ve %70,7) bulunmuştur (53-55). Türkiye'den son 10 yılda çocuk hastalarda yapılan

çalışmalarda Aksoylar ve ark. (56) gram negatif etkenleri daha çok izole ederken, Yıldırım ve ark. (57) hastaların %75'inde gram pozitif etkenleri izole etmiştir. Merkezimizde kanserli çocuk hastalarda 2005-2006 yıllarında ateşli nötropenik atakları değerlendirdiğimiz ve çoğunluğunu lösemilerin oluşturduğu iki çalışmamızdan ilkinde gram pozitif ve negatif bakteri izolasyonları eşitken ikincisinde gram pozitif üremelerde artış (%66,6) saptanmıştır (58,59).

## 5.2. Piperasilin/tazobaktamın ampirik tedavide yeri

Piperasilin, gram pozitif ve negatif etkinliği olan genişletilmiş yelpazeli bir penisilindir. Bakterilerin hücre duvarındaki peptidoglikan yapıtaşlarının çarpraz bağlanmasını, hücre çoğalması sırasında duvar sentezini engelleyerek bakterisit etki gösterir. Etki spektrumunda *E. coli*, enterobakter, *Serratia*, *P. aeruginosa* ve *Bakteriodes* grubu bulunur. Piperasilinin etkisi beta-laktamaz üreten bakteriler tarafından inhibe edilmesi nedeniyle beta-laktamaz inhibitörü olan tazobaktamın eklenmesi ile beta-laktam halkası korunur, böylece etki yelpazesine *S. aureus*, *H. influenzae*, *Acinetobacter* de girer (60). Pip/Taz, kombine tedavinin bir komponenti olarak ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve ateşli nötropenik hastaların ampirik tedavisinde başarılı bulunmuştur (37, 51, 61-64). Stafilokokal penisilinaz, kromozomal ve plazmidle ilişkili beta laktamaz içeriği ile *Staphylococcus spp*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve enterobakterileri de içine alan, geniş gram pozitif ve gram negatif etkiye sahiptir. Ateşli nötropenik hastalarda gastrointestinal sistem önemli bir enfeksiyon kaynağıdır ve kapsamı genellikle anaerob bakterilerdir. Pip/Taz anaerob etki spektrumu nedeniyle bu hastalarda seçilebilir. Çalışmamızda Pip/Taz monoterapisi kullanılan bir hastada idrar kültüründe dirençli *E. coli* üremiştir. Pip/Taz'mı kesmeyi gerektiren yan etki gözlenmemiştir. Merkezimizde daha önce yaptığımız çalışmada 27 kanserli çocukta 50 ateşli nötropenik atak değerlendirilmiş sefepim ile Pip/Taz ampirik tedavide karşılaştırılmış, Pip/Taz grubundaki hastalara anaerob ilaç eklenmesinin gerekmediği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada klinik yanıt (ateşin düşmesi) 72. saatte %48, 96. saatte %56 oranında bulunmuştur (59). Hess ve ark.'nın (65) 13 yaşından büyük kanserli hastalarda Pip/Taz monoterapisini seftazidim+amikasin kombinasyonu ile karşılaştırdığı çalışmasında, her iki kolda ilaç değişiklik oranları ve ateş düşme zamanları arasında fark. bulunmamıştır. Simon ve ark.'nın Pip/Taz'm iki yaş altındaki kanserli hastalarda etkisini gösteren (66) geriye

dönük çalışmasında 69 çocuğun 156 atağı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %90'nına ateşin ilk günü, %6'sına ilk 72 saatte Pip/Taz başlanırken sadece %4 hastaya 2. ya da 3. seçenek olarak başlanmıştır. Bu atakların %45'i nötropeniktir. Çalışmada 34 kan kültüründe %72 gram pozitif, %23 gram negatif, %5 fungus ve %12 polimikrobiyal üreme saptanmış, Pip/Taz'ın tek verildiği (%27 ) ya da kombine edildiği atakların hepsinde tedavi başarısı iyi bulunmuştur. Ortanca tedavi süresi 5 gün (1-23 gün) olan Pip/Taz iyi tolere edilmiş, sadece iki hastada hayati tehlike oluşturmayan allerjik reaksiyon (deri döküntüsü ve hırıltılı solunum) gelişmesi nedeniyle ilaca son verilmiş, bir hastada tedavinin ilk dozundan 4 saat sonra ateşli konvülsiyon atağı tespit edilmesine rağmen izlemde nöbet tekrarlamadığı için ilaca devam edilmiştir. Geniş yelpazeli beta-laktamaz direnci olan (GYBL pozitif) gram negatif üremeler ateşli nötropenik hastalar için de sorun oluşturmaktadır. Bu etkenler geniş spektrumlu sefalosporinlere (seftazidim, seftriakson) direnç geliştirmektedir. Pip/Taz kombinasyonundaki tazobaktamın enfeksiyon yerindeki beta-laktamaz inhibitör konsantrasyonu direnç mekanizmasını yenecek kadar yeterli olmayabileceğinden GYBL içeren mikroorganizmaların tedavisinde tavsiye edilmez. Bununla birlikte bazı patojenler tazobaktam ile inhibe edilmeyen beta-laktam üretirler (67).

### **5.3. Monoterapiye aminoglikozid eklenmesinin etkisi**

İki binli yılların başlarına kadar ateşli nötropenin ampirik tedavisinde kombine rejimler; özellikle geniş yelpazeli beta-laktamlara aminoglikozidlerin ek edilmesi denenmiştir. Kombinasyonun amacı hem geniş bir spektrum elde etmek hem de ampirik başlanan ilaca direnç gelişimini önlemektir. Kombinasyonun in vitro sinerjistik rolü olduğu da savunulmaktadır (68). Gram negatif enfeksiyonlarda in vitro sinerjizm etkisi Klustersky ve ark. (68) tarafından beş klinik çalışmanın analizi ile rapor edilmiştir. İn vitro sinerjistik kombinasyon verilen 71 enfeksiyonun %82'sinde tedavi başarılı olurken, antibiyotik kombinasyonu sinerjistik olmayan 77 enfeksiyonun %53'ünde tedavi başarılı olmuştur. Geniş yelpazeli beta-laktamlardan sonra aminoglikozidler sorgulanmaya başlanmıştır. Bu konuda ilk randomize çalışmayı Pizzo ve ark. (69) 1986'da yayınladılar. Seftazidim monoterapi ile karbenisilin, sefalotin ve gentamisini kombine ettikleri çalışmada tedavi yetersizliği sırasıyla %5 ve %4 bulunmuştur. İzleyen pek çok çalışmada da monoterapi ile

kombinasyonun başarısı karşılaştırılmıştır. EORTC, nötropenik kanserli hastaların gram negatif bakteriyemilerinde seftazidime uzun ya da kısa süreli (3 gün) amikasin eklenmesini karşılaştırmış amikasinin üçüncü günden sonra da devam ettirildiği grupta tedavi daha başarılı bulunmuştur (70).

Aminoglikozid tedavisi ile ilgili şu sorular sorulmaya başlanmıştır. Tüm ateşli nötropenik hastalara ampirik tedavinin başında aminoglikozid eklenmeli midir? Geniş yelpazeli ampirik antibiyotik başlanan hastalarda devam eden ateşte aminoglikozid eklenmeli midir? Mikrobiyolojik tanımlanmış enfeksiyonlarda aminoglikozid eklenmeli midir? Aminoglikozid dozu ve uygulama şekli nasıl olmalıdır? Çalışmamızda amikasin kombinasyonu kullanılan grup ile diğer grup arasında ateşli gün süresi, nötropeni süresi, tedaviye glikopeptid ve/ya da antifungal eklenmesi ile tedavi başarıları arasında fark görülmemiştir. Ayrıca, Çok yüksek riskli grupta da amikasinin tedaviye eklenmesinin bir üstünlüğü bulunmamıştır. Bir hastada amikasin ile ilişkili geçici nefrotoksisite nedeniyle tedavisi değiştirilmiştir. Hughes ve ark. (3) beta-laktam+aminoglikozid kombinasyonunu komplike vakalarda ya da merkezin direnç problemi varsa ampirik olarak önermektedir. Aminoglikozid, dirençli enfeksiyonlarda ya da dirençli gram negatif üreme olan vakalarda eklenebilir. IDSA 2002 protokolünde aminoglikozid dozu için bir öneride bulunulmamıştır.

Ateşli nötropenik kanserli hastalarda beta-laktam monoterapisi ile beta-laktam+aminoglikozid kombinasyonunu karşılaştıran 46 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalizde, 58 'inde *P. aeruginosa*'nın etken olduğu 7.642 hastanın 583 bakteriyemik atağı değerlendirilmiştir (71). Temel başarı ölçütü olarak mortalite alındığında monoterapi ile kombinasyon arasında fark bulunmamıştır. Çalışmaların 9 unda tedavi yetersizliği değerlendirilmiş ve fark bulunmamıştır. Araya giren enfeksiyonlar değerlendirildiğinde bakteriyel enfeksiyonlara monoterapi ve kombinasyonda eşit rastlanırken fungal enfeksiyonlar kombinasyon grubunda daha fazla gözlenmiş, nefrotoksisite kombine tedavide görülmüş ve genellikle aminoglikozidin kesilmesi gerekmiştir. Ateşli nötropenik çocuk hastaların karşılaştırıldığı metaanalizde Furno ve ark. (72)1.029 unda bakteriyemi saptanan 4.795 atağı içeren 29 randomize kontrollü çalışmayı incelemiştir. Beta-laktam monoterapisi kombine tedavi kadar etkili bulunmuştur. Aminoglikozid eklenen

gruplarda nefrotoksisite ve ototoksisite daha fazla olmuştur. Nötropenik olmayan çocukların enfeksiyonlarında yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında aminoglikozid günlük tek doz etkin ve daha az toksik bulunmuştur. Gram negatif dirençli enfeksiyon şüphesi olan hastaların ve ciddi sepsisli ya da septik şoklu hastaların ampirik tedavisine aminoglikozid eklenmesi önerilmiştir. *P aeruginosa* izole edilen enfeksiyonlarda ampirik aminoglikozid eklenmesi başarıyı artırmamıştır. Pnömonisi olan hastalarda direnç gelişimi açısından tedaviye aminoglikozid eklenmesi yarar sağlamamıştır.

Del Favero ve ark. (73), beta-laktam/laktamaz inhibitörü olan Pip/Taz ile aminoglikozidli kombinasyonunun ateşli nötropeni tedavisindeki etkinliklerini 733 erişkin hastayı kapsayan çok merkezli çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma ile karşılaştırmışlardır. Pip/Taz alan grupta başarı %49, Pip/Taz+amikasin grubunda %53 bulunurken amikasin eklenmesinin Pip/Taz başarısını artırmadığı belirtilmiştir. Çalışmamız ateşli nötropenik akut lösemili çocuklarda Pip/Taz ile aminoglikozidli kombinasyonu randomize ileriye dönük olarak karşılaştıran ilk çalışmadır. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

#### **5.4. Glikopeptid eklenmesinin yararı**

EORTC'nin 1973'ten itibaren yaptıkları çalışmalarda genellikle gram negatif bakteriler ateşli nötropenide etken iken 1986-1988'den beri gram pozitif etkenler artmıştır. Bu durumda klinisyenler yeni sorular sormaya başlamışlardır. Ampirik tedavinin başında glikopeptid tedaviye eklenmeli midir? Tanımlanmış gram pozitif enfeksiyonlarda glikopeptid kullanılmalı mıdır? Geniş yelpazeli ampirik antibiyotik başladıktan sonra dirençli ateşi olan olgulara glikopeptid eklenmeli midir? Paul ve ark.nın (74) 1988-2004 yılları arasında yapılmış olan 33 çalışmayı incelediği metaanalizde seftazidim, sefepim, karbapenemler (imipenem, meropenem) ve Pip/Taz ile glikopeptid kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Ampirik karbapenem başlanan çalışmalarda glikopeptid eklenme gereksiniminin diğerlerine göre daha az olduğu, ama yan etkilerin (*pseudomonas enterokoliti*) daha fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda atakların %40,3'üne glikopeptid eklenirken, tedavi kolları arasında glikopeptid eklenme oranı açısından fark bulunmamıştır. Stafilokoklar kateter kullanan hastalarda kateterle ilişkili enfeksiyonlara neden



olmaktadır ancak kateter kültürlerinde sadece 7 (%14,88) üreme saptanmıştır. Bunların dördü *S. epidermidis*'dir ve üçüne glikopeptid eklenmiştir. Kanserli çocuklarda port kateterin ateşli nütropeni sıklığına etkisini araştıran daha önceki bir çalışmamızda aynı malignite ile izlenen ve aynı kemoterapi protokolu uygulanan kateterli ve katetersiz hastalar retrospektif olarak bire bir eşleştirilmiş, çalışma grupları arasında enfeksiyon sıklıkları ve kültürlerdeki üremeler açısından fark saptanmamıştır (75). Del Favero ve ark. (73) Pip/Taz ve Pip/Taz+amikasini karşılaştıran çalışmalarında, her iki kolda benzer oranlarda kateter kullanımı (%74 ve %72) ve gram pozitif üreme (%27 ve %32) olmasına rağmen glikopeptidi tedaviye ekleme oranını %49'a %24 olarak belirtmiştir. Bu çalışmada izole edilen gram pozitif etkenlerin Pip/Taz'a duyarlılığı her iki grupta benzer bulunmuş, en az duyarlı etkenler (%30-32) stafilkoklar olarak saptanmıştır. Ülkemizden yapılan lösemi ve solid tümörleri içeren çocuk çalışmalarında ampirik tedavi kollarına glikopeptid eklenmesinin (%54'den %36'ya ) giderek azaldığı görülmüştür (56-59). Hakim ve ark.(50) çalışmalarında yüksek doz sitozin arabinozid kullanan hastaların ateşli nütropenik ataklarında en çok viridan streptokok izole ettiklerini, bu nedenle kendi merkezlerinde yüksek doz sitozin arabinozid kullanılan AML hastalarına profilaktik vankomisin başladıklarını belirtmiştir. Çalışmamızda yüksek doz sitozin arabinozid kullanan hastaların (AML, relaps ALL ve relaps AML) 18 ateşli nütropeni atağında kültür izolatlarında viridan streptokok saptanmamıştır. Bu atakların 10'una glikopeptid eklenmiştir ve yüksek doz sitozin arabinozid kullanılmayanlardan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Cometta'nın 2005 ECIL raporunda ampirik glikopeptid kullanımına ilişkin randomize çalışmaların yetersiz olduğu belirtilmiş, kanserli hastaların nütropenik ateşli ataklarında ne atak başlangıcında ne de uzayan ateşte ampirik glikopeptid tavsiye edilmemiştir. IDSA 2002'de MRSA ile kolonizasyon, hipotansiyon ve şok, kateterle ilişkili cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi özel durumlarda glikopeptid eklenmesi tavsiye edilmektedir (76).

### **5.5. Antifungal eklenmesinin yararı**

Nütropenik hastaların antibiyotiklere cevap vermeyen ateşlerinde ampirik antifungal eklenmesi standart bir uygulamadır (3, 77). Yüksek riskli nütropenik hastaların %40-50'si ampirik antifungal kullanılmayken, sebat eden ateşi olan hastalarda fungal enfeksiyonların oranı %15-45'dir (78). Çalışmamızda 14 (%19,4)

atakta ampirik antifungal kullanılmıştır. Bunlardan ikisinde ( kanda ve ağız sürüntüsünde) *Candida spp* ile mantar enfeksiyonu olduğu kanıtlanmıştır. Üç atakta akciğerde bilgisayarlı tomografi ile aspergillus enfeksiyonu düşündüren infiltrasyon saptanmış, biri ösefajit olmak üzere dört atakta mukozit saptanmıştır.

Mantar enfeksiyonlarının erken tanınmasında güçlük vardır. Kesin tanı konana kadar antifungal tedavinin başlanmaması halinde mantarların yaygın enfeksiyona neden olabildiği bilinmektedir. Sebat eden ateşte nötropenik hastalara ampirik antifungal başlatılan çalışmalarda invaziv mantar enfeksiyonlarına bağlı mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (79, 80). Goldberg ve ark. (81) tarafından raporlanan 1966-2007 yılları arasında 6303 hastanın değerlendirildiği 30 çalışmayı içeren meta-analizde ampirik antifungal tedavinin mortaliteyi azaltmadığı ancak invaziv mantar enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Farklı antifungallerin kullanıldığı çalışmalarda azol grubunda amfoterisin B'ye göre mortalite ve yan etki daha az, invaziv mantar enfeksiyon oranları benzer, lipozomal amfoterisin B ile diğer amfoterisinlerin karşılaştırılmasında lipozomal üründe mortalite ve invaziv enfeksiyon daha az, lipozomal amfoterisin B ile kaspofunginin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise kaspofunginin yan etkisi daha az bulunmuştur. Maertens ve ark. (82) yüksek riskli ateşli nötropenik hastalarda preemtif antifungal tedavi ile ampirik tedaviyi karşılaştırdıkları prospektif çalışmada sadece ateşli nötropenik hastaların %7,7'sine preemtif (kültür ya da mikroskoplara kanıtlı pozitif mantar olanları da dahil ederek yüksek rezolusyonlu akciğer tomografisinde şüpheli mantar lezyonu olması, iki ya da daha çok galaktomannan pozitifliği olması) lipozomal amfoterisin B başlanmıştır. Mortalite her iki grupta benzer bulunmuştur. Buna karşın Cordonnier ve ark'nın 293 erişkin hematolojik maligniteyi randomize ettiği çalışmada ampirik (ateşin dördüncü günü antifungal eklenen) ile preemtif ( klinik bulgu ile galaktomannan pozitifliği) antifungal tedavi karşılaştırılmıştır. Ampirik grupta hastaların %66'sına antifungal eklenirken preemtif grupta %46'sına eklenmiştir. Her iki grup arasında mortalite nedenleri arasında fark bulunmazken preemtif grupta invaziv mantar enfeksiyonları daha sık görülmüştür (83). Çalışmanın yapıldığı dönemde merkezimizde mantar tanısında serolojik testler (galaktomannan,  $\beta$ -glukan) uygulanmadığından bu testlerden yararlanılamamıştır. Çalışmamızda Cordonnier'e göre daha geç dönemde (ateşin 120 saatten uzun sürmesi durumunda) akciğer, sinus

tomografisi ve batın ultrasonografisinde mantar lehine bulgular değerlendirilerek antifungal başlanmıştır. Antifungal verilen 14 atağın 9'unda beklenen nötropeni süresi 10 günden uzundur ve hastalık remisyonda değildir. Bunların ikisinde akciğerlerde mantar enfeksiyonu düşündüren infiltrasyon saptanmıştır.

AML'de enfeksiyona bağlı mortaliteyi azaltma amacıyla Kurt ve ark.'nın (84) 78 AML'li çocuk hastayı değerlendirdiği çalışmada profilaktik antibiyotik (ağızdan sefalosporinler, intravenöz sefepim+vankomisin kombinasyonu, ağızdan siprofloksasin) ve antifungal (ağızdan vorikonazol) kullanılmıştır. Ağızdan alınan sefalosporinlerin bakteriyel sepsis ya da viridan streptokok sepsisini profilaksi almayan grupla karşılaştırıldığında azaltmadığı, intravenöz sefepim ya da vankomisin ile vorikonazolün septisemi sıklığı ve hastanede yatış süresini dramatik olarak azalttığı saptanmıştır. Çalışmamızda atakların %7,3'ünde akciğerde şüpheli mantar enfeksiyonu, özefajit ve mantar üremesi saptanmıştır. Çalışmamıza 12 AML'li hastanın ateşli nötropeni atağı dâhil edilmiştir. Bu atakların üçüne antifungal ek edilmiştir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada akut lösemili çocuklarda piperasilin/tazobaktam monoterapisi ile piperasilin/tazobaktam+amikasin kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırması amaçlanmıştır. Pip/Taz grubunda 37, Pip/Taz+amikasin grubunda 35 atak yer almıştır.

1. Atakların sadece %7,3'ünde (6 atak) ampirik başlanan antibiyotikler sonlandırılarak başka antibiyotikler başlanmıştır. Modifikasyonsuz başarı %44, 4, ilaç eklenmesi ile başarı %80,5 bulunmuştur. Pip/Taz±amikasin ateşli nötropenide seçilmesi uygun ampirik protokoldür.
2. Tedavi başarısı açısından her iki tedavi kolu arasında fark bulunmamıştır. Geniş yelpazeli beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü içeren tedavilere aminoglikozidlerin eklenmesi merkezin direnç problemi varsa uygun olacaktır.
3. Yan etki açısından değerlendirildiğinde kombinasyon grubunda bir hastada amikasine bağlı geçici nefrotoksisite gelişmiş ve tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Aminoglikozidlerin bu yan etkisi zaten nefrotoksisitesi olan kemoterapileri almakta olan akut lösemili hastalarda göz ardı edilmemelidir.
4. Bakteriyel üremeler içinde gram pozitif etkenler gram negatiflerden biraz daha fazladır (sırasıyla %53,3 ve %46,6). Özellikle koagulaz negatif stafilokokların yüksek oranda izole edilmesi yüksek oranda kateter kullanımına (%65,3) bağlı olabilir. Kateterli atakların %26,6'sında, katetersiz atakların %14,8'inde gram pozitif üreme saptanmıştır (p:0,033). Gram pozitif üremelerin %63,6'sına teikoplanin eklenmiştir. Lösemili ve kateterli hastaların ateşli nötropeni ataklarının ampirik tedavisinde gram negatif etkinliğin yanı sıra stafilokokları da etkisi içine alan gram pozitif etkili geniş spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir. Piperasilin/tazobaktam bu yönüyle uygun bir seçenektir.
5. Ateşin düşmemesi halinde 96 saatte glikopeptid tedaviye eklenmiştir. Bu yaklaşımla glikopeptid eklenme oranımız yüksektir (29 atak, %40,3)'tür. Altı atakta glikopeptid eklenmesine karşın ampirik tedavinin değiştirilmesi gerekmiştir. Kültürlerde çalışma grubu ilaçlarına dirençli olup glikopeptide

duyarlı etken izole edilmemiştir. Ampirik tedaviye dirençli gram pozitif üreme olmadığında ve hastanın hipotansiyon, şok gibi klinik durumunu bozan bir tablo gelişmediğinde ampirik glikopeptid eklenmesinin gerekli olmadığı düşünülmektedir. Ancak etkenin viridan streptokok olduğu enfeksiyonlarda glikopeptid kullanımı gereklidir.

6. Atakların 18'inde mukoza hasarına yol açabilecek yüksek doz sitozin arabinozid kullanımı vardır. Bu atakların 10'una glikopeptid eklenmiştir. Tedavi atakların 6'sında modifikasyonlara rağmen başarılı olmamıştır.
7. Profilaktik antifungal kullanılmayan çalışmamızda protokolümüze uygun olarak 14 atakta ampirik antifungal eklenmiştir (%19,4). Akciğerde radyolojik olarak invaziv mantar enfeksiyonu şüphesi (3 atak), özefajit ve mantar üremeleri (2 atak) olan atakların oranı %7,3'tür. Diğer olgularda uzayan ve antibiyotiğe cevap vermeyen ateşte (8 atak) 120. saatten itibaren antifungal eklenmiştir. İnvaziv mantar enfeksiyonuyla kaybedilen hasta olmamıştır. Hastaların yakın izlemi, mikrobiyolojik ve radyolojik yöntemlerden yararlanarak hasta bazında antifungal kullanımına karar verilmesinin mortaliteyi arttırmıyacağı, buna karşın antifungallerin toksisitesinden hastaları koruyacağı ve gereksiz maliyet artışının önüne geçileceği görülmüştür.

## ÖZET

**Amaç:** Geniş yelpazeli antipseudomonal bir betalaktam antibiyotik ve aminoglikozid kombinasyonu ateşli nötropenik kanserli hastaların ampirik tedavisinde gram negatif bakterilere karşı sinerjistik etki yaparken direnç gelişimini de azaltır. Ancak geniş yelpazeli bakterisidal etkili yeni antibiyotiklerle monoterapinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada ateşli nötropenik akut lösemili çocuklarda piperasilin/tazobaktam (Pip/Taz) monoterapisi ile Pip/Taz+ amikasin kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve yöntem:** Prospektif yapılan bu çalışmada Mart 2007-Mart 2008 tarihleri arasında akut lösemili çocuk ve adolesanların ateşli nötropeni atakları atak sırasına göre randomize edildi. Birinci gruba Pip/Taz 360mg/kg/gün 4 dozda (en çok 4,5 gr/doz); ikinci gruba aynı dozlarda Pip/Taz ile amikasin 15 mg/kg/gün 24 saatte bir tek dozda (en çok 750mg/doz) kombinasyonu verildi.

Ateşin 96 saatten uzun sürmesi durumunda kan kateter ve idrar kültürleri tekrarlandı ve teikoplanin 10 mg/kg/doz (en çok 400 mg/doz) ilk 2 doz 12 saat arayla sonra 24 saatte bir tedaviye eklendi. Ateşin 120 saatten uzun sürmesi halinde ise sinus ve akciğer tomografisi ile karın ultrasonografisi çekilip amfoterisin-B eklendi. Protokol tedavisi ile ateşin düşmesi ve klinik düzelme olması modifikasyonsuz başarı, glikopeptid, antifungal ya da diğer ilaçların eklenmesi ile klinik düzelme modifikasyonlu başarı, tedaviye rağmen ateşin devam etmesi, başlangıçtaki ampirik antibiyotik kombinasyonunun değiştirilmesi ve enfeksiyona bağlı ölümler başarısızlık olarak alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya 23 erkek, 19 kız hastanın 72 atağı alındı. Hastaların yaşları ortanca 4,5 yaş (3,5 ay-19 yaş) idi. Atakların %65,3'ünde santral kateter vardı. Yirmi altı atakta (%36,1) mikrobiyolojik ya da klinik olarak enfeksiyon tanımlanmış edildi. Bakteriyemi 9 atakta saptandı. Bunlar *E. coli* (4 üreme), *S. epidermidis* (2 üreme), *S. hominis*, *Enterobacter cloace*, ve *Bordetella burgdorferi* idi.

Atakların 40 tanesinde (20/37 Pip/Taz, ve 20/35 Pip/Taz + amikasin grubunda) ampirik tedaviye antibiyotik ya da antifungal ek edildi. Değişikliğin en sık

nedeni 15 atakla ateşin devam etmesiydi. Diğer nedenler ateşe 10 atakta mukozit ya da görüntüleme bulguları ile fungal enfeksiyonun eşlik etmesi, 3 ishal, 3 pnömoni, 2 araya giren enfeksiyon, vital fonksiyonlarda bozulma, selülit, ağızda veziküler döküntü, tiftitis, anal hassasiyet, tedaviye dirençli üreme ve gram pozitif üremeydi. Atakların 6'sında ise ampirik tedavi değiştirildi. Genel tedavi başarısı %80,5 modifikasyonsuz başarı %44,4 olarak bulundu. Gruplar arasında, kateter kullanımı, beklenen nütropeni süresi, tedavi modifikasyonu, antibiyotik kullanım süresi, nütropeni süresi ve ateşin düşme süresi arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grupta tedavi başarısı benzerdi ( $p=0,81$ ). Kombinasyon alan grupta bir atakta tedavinin kesilmesi ile düzelen kreatinin artışı saptandı.

**Sonuç:** Pip/Taz ile monoterapi lösemili çocukların ateşli nütropenik ataklarının ampirik tedavisinde etkili ve güvenlidir. Amikasin ek edilmesi nefrotoksisite ve maliyet artışına neden olurken Pip/Taz başarısını arttırmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** akut lösemi, ateşli nütropeni, ampirik tedavi, piperasilin/tazobaktam, amikasin

## **Piperacillin/tazobactam versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy of febrile neutropenia in acute leukemic children**

**Purpose:** The combination of broad spectrum antipseudomonal beta-lactam with an aminoglycoside has been considered as the standard empirical treatment of febrile neutropenic patients with cancer because of their synergism for gram negative bacteria and reduction in resistance. Broad spectrum bactericidal antibiotics as monotherapy have shown an efficacy similar to the combination therapy in many trials. The purpose of this study is to compare the efficacy, and safety of piperacillin/tazobactam (PIP/TAZO) versus PIP/TAZO plus amikacin in febrile neutropenia of children with acute leukemia.

**Patient and methods:** In this prospective study performed between March 2007 and March 2008, febrile neutropenia attacks of children with acute leukemia were randomized to two therapy arms. The first group received 90 mg/kg PIP/TAZO every 6 hour (maximum 4,5 g/dose) and second group similar doses of PIP/TAZO plus 15 mg/kg amikacin as a single daily dose (maximum 750 mg/dose). If fever persists at 96 hour, blood, catheter and urine cultures were repeated and teicoplanin 10 mg/kg twice for the first day and same dose once a day thereafter was added. If fever persists at 120 hour, thorax, paranasal sinus computerized tomography and abdominal USG imaging were performed and amphotericin-B was added. Treatment success without modification was defined as subsiding of fever and clinical signs of infection with initial empirical therapy; success with modification was defined as subsiding of fever and clinical signs of infection with addition of teicoplanin, other antimicrobials and/or antifungal agents to the empirical therapy. Failure was defined as persistence of fever or infection or infection related death with or without modification or substitution of empirical treatment with new antimicrobials.

**Results:** Seventy-two febrile episodes in 23 male and 19 female patients were evaluated. Age was median 4.5 year ( 3.5 month-19 year ). There were central catheters in 65.3% of the episodes. In 26 episodes (36.1%) infection was documented either clinically or microbiologically. There was bacteriemia in 9 episodes with following isolates: *E. coli* (4 episodes), *S. epidermidis* (2 episodes), *S.*



*hominis*, *Enterobacter cloace* and *Bordetella burgdorferi*. In 40 episodes (20/37 PIP/TAZO, and 20/35 PIP/TAZO plus amikacin) a modification with addition of antibiotics or antifungal was required. Most frequent cause of modification was persistent fever (15 episodes). Other reasons were mucositis or clinical or radiological findings of fungal infections (10 episodes), diarrhea (3 episodes), pneumonia (3 episodes), breakthrough infections (two episodes), cellulitis, oral vesicular rash, tiftitis, perianal lesions, worsening of vital functions and isolation of resistant microorganisms or gram positive bacteria. Empirical therapy was substituted by other drugs in only 6 episodes. Overall treatment success was 80.5% and success without modification was 44.4%. There was no significant difference between the empirical therapy arms regarding duration of neutropenia, defervescence of fever, duration of antibiotics and modification of empirical treatment ( $p>0.05$ ). Treatment success was also similar in both arms ( $p=0.81$ ). There was reversible increase in serum creatinin in one episode of combination arm.

**Conclusion:** Monotherapy with PIP/TAZO is effective and safe for initial empirical treatment of febrile neutropenic episodes of children with acute leukemia. Addition of amikacin to PIP/TAZO did not improve treatment success, but increase nephrotoxicity and cost.

**Key words:** acute leukemia, neutropenic fever, empirical treatment, piperacillin/tazobactam, amikacin.

## KAYNAKLAR

- 1) Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;**40**(suppl 4):240-245
- 2) Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu: Tanımlar ve tanı yöntemleri. *Flora* 2004;**9**:73-105
- 3) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;**34**(6):730-751
- 4) Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new  $\beta$ -lactamases. *N Engl J Med* 2005;**352**(4):380-391
- 5) de Pauw BE. Infections in patients with hematologic malignancies. Rolston K, Rubenstein EB (ed.) *Textbook of Febrile Neutropenia*. London; Martin Dunitz, 2001:111-125
- 6) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;**64**(2):328-340
- 7) Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patients. Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and practice of pediatric oncology*; 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia; Lippincott, 1997:1069-1095
- 8) Rackoff WR, Gonin R, Robinson C; Kreissman SG, Breitfeld PP. Predicting the risk of bacteriemia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;**14**(3):919-924
- 9) Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, fever. *J Clin Oncol* 2001;**19**(14):3415-3421

- 10) Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;**328**(18):1323-1332
- 11) Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;**7**(1):293-315
- 12) Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel enfeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998;**3**:3-13
- 13) Rolston KV, Tarrand JJ. Pseudomonase aeroginosa-still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999;**29**(2):463-464
- 14) Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *British J Haematol* 1998;**102**(4):879-888
- 15) de Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Churcill Livingstone 2000:3079-3090
- 16) Spanik S, Kukuckova E, Pichna P, et al. Analysis of 553 episodes of monomicrobial bacteriemia in cancer patients: any associated between risk factors and outcome to particular pathogen? *Support Case Cancer* 1997;**5**(4):330-333
- 17) Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;**10**(2):316-322
- 18) Cordonier C, Engelhard D, Ljungman P, et al. On behalf of the infectious diseases working party of the EBMT. Definitions of Infectious Diseases and Complications after Stem Cell Transplant. November 1<sup>st</sup>, 2001. Version n° 1. <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/Iddocs/IDWPdefinitions.PDF>
- 19) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;**25**(3):551-573

- 20) Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2001;**32**(9):1249-1272
- 21) Hathord JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997;**24**(suppl 2):256-265
- 22) Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumors: a 12-year experience at single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001;**37**(18):2413-2419
- 23) Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1998;**41**(suppl D):1-5
- 24) Vekemans M, Robinson J, Georgala A, et al. Low Mannose-Binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who are undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(12):1593-1601
- 25) Neth O, Hann I, Turner MV, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;**358**(9282):614-618
- 26) Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002; **99**(10):3524-3529
- 27) Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, De Baun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;**92**(4):909-913
- 28) Jones GR, Konslet GK, Pusek SN. Infection risk factors in febrile neutropenic children and adolescent. *Pediatric Hematol Oncol* 1996;**13**(3):217-229
- 29) Klaassen RJ, Goodman R, Pham B, Doyle JJ. Low risk prediction rule for pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 2000;**18**(5):1012-1019

- 30) Anak SS, Akçay A. Pediatrik nötropenide değerlendirme ve yönetim. *ANKEM Derg* 2005;**19**:154-161
- 31) Maschmeyer G. Interventional antimicrobial therapy in febril neutropenic patients. *Diagn Microbial Infect Dis* 1999;**34**(3):205-212
- 32) Lehrnbecher T, Venzon D, deHaas M, Chanock SJ, Kühl J. Assesment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc reseptor type III, and mannose binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;**29**(2):414-419
- 33) Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comprasion with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999;**31**(2):185-189
- 34) Taçyıldız N, Kutluk T. Risk grupları ve ampirik tedavi seçenekleri. *Flora* 2004;**9**:73-105
- 35) Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteriemia: mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;**110**(1):9-16
- 36) Guven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases Team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer* 2006;**14**(1):52-55
- 37) Cometta A, Kern WV, de Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperasilin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;**37**(3):382-389
- 38) Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Commitee (HICPAC). *MMWR* 1995;**44**(RR-12):1-13
- 39) Walsh TJ, Finberg R, Arndt C, et al. Liposomal amphoterin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;**340**(10):764-771

- 40) Pizzo PA. Management of fever in patients with hematologic malignancies. In: Rolston K, Rubenstein EB. *Textbook of Febrile Neutropenia*. Martin Dunitz, London 2001;111-125
- 41) Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 2009;**22**(4):385-393
- 42) Reis E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancape-Oliveira RM. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol* 2008;**38**(suppl 1):147-159
- 43) Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy for lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009;**45**(14):2462-2472
- 44) Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmoner aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed thomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;**15**(1):139-147
- 45) Rackoff WR, Ge J, Sather HN, Cooper HA, Hutchinson RJ, Lange BJ. Central venous catheter use and risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia. A report from the children's cancer group. *J Pediatr hemantol Oncol* 1999;**21**(4):260-267
- 46) Wingard JR, Santos GW, Saral R. Differences between first and subsequent fevers during prolonged neutropenia. *Cancer* 1987;**59**(4):844-849
- 47) Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. International Antimicrobial Therapy Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. A European organisation for research and treatment of cancer-international antimicrobial therapy group study of secondary infections in febril neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005;**40**(2):239-245
- 48) Oguz A, Karadeniz C, Çıtak EC, Çil V, Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;**23**(3):245-253

- 49) Ramphal R. Changes in the etiology of bacteriemia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;**39**(suppl 1):25-39
- 50) Hakim H, Flynn PM, Knapp M, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;**31**(9):623-629
- 51) Le Guyader N, Auvrignon A, Vu-Thien H, Portier E, Tabone MD, Leverger G. Piperacillin-tazobactam and netilmicin as a safe and efficacious empirical treatment of febrile neutropenic children. *Support Care Cancer* 2004;**12**(10):720-724
- 52) Kobayashi R, Sato T, Nakajima M, Kaneda M, Iguchi A. Piperacillin/tazobactam plus ceftazidime versus sulbactam/ampicillin plus aztreonam as empirical therapy for fever in severely neutropenic pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;**31**(4):270-273
- 53) Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: An analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;**25**(5):385-392
- 54) Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J, Leibovitz E. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteriemia in pediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *International J Antimicrob Agents* 2005;**25**(6):469-473
- 55) Hamidah A, Rizal AM, Nordiah AJ, Jamal R. Piperacillin-tazobactam plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Singapore Med J* 2008;**49**(2):26-30
- 56) Aksoylar S, Çetingül N, Kantar M, Karapınar D, Kavaklı K, Kansoy S. Meropenem plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for high risk febrile neutropenia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;**21**(2):115-123

- 57) Yıldırım İ, Aytaç S, Ceyhan M, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;**25**(4):291-299
- 58) Çorapcıoğlu F, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime+amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: a prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;**22**(1):59-70
- 59) Çorapcıoğlu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patient: A randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;**23**(3):177-186
- 60) Frei CR, Hampton SL, Burgess DS. Influence of culture site-specific MIC distributions on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of piperacillin/tazobactam and piperacillin: a data analysis. *Clin Ther* 2006;**28**(7):1035-1040
- 61) Fleischhack G, Schmidt-Nieman M, Wulff B, et al. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2001;**19**(5):372-379
- 62) Dues JM, Siebor E, Pechinot A, Cordin X, Chamard-Neuwith C, Kazmierczak A. In vitro antibacterial activity of piperacillin-tazobactam in combination with netilmicin or amikacin against Enterobacteriaceae resistant to amoxicillin. *Pathol Biol* 1995;**43**(3):208-214
- 63) Thabaut A, Meyran M. In vitro activity of tazobactam and piperacillin combination against strains 224 of pseudomonas aeruginosa according to the production of beta-laktamase. *Pathol Biol* 1991;**39**(5):361-366
- 64) Arguedas A, Sifuentes-Osornio J, Loaiza C, Herrera M, Corrales JC, Mosh E. An open, multicenter clinical trial of piperacillin/tazobactam in the treatment of pediatric patients with intra-abdominal infections. *J Chemother* 1996;**8**(2):130-136



- 65) Hess U, Böhme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;**6**(4):402-409
- 66) Simon A, Lehrnbecher T, Bode U, et al. Piperacillin-tazobactam in pediatric cancer patients younger than 25 months: a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**(11):801-806
- 67) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**(4):657-686
- 68) Klastersky J, Cappel R, Daneau D. Clinical significance of in vitro synergism between antibiotics in gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1972;**2**(6):470-475
- 69) Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomised trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;**315**(9):552-558
- 70) EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987;**317**:1692-1698
- 71) Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;Issue 3: CD003038
- 72) Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**(4):231-242
- 73) Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Paolo R, Martino B, Mandelli F, and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;**33**(8):1295-1301

- 74) Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrobial Chemoter* 2006;**57**(2):176-189
- 75) Sarper N, Zengin E, Çorapçioğlu F, Tugay M. Totally implantable central venous access devices in children with hemato-oncologic malignancies: evaluation of complications and comparison of incidence of febrile episodes with similar patients without central venous access devices. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;**23**(6):459-470
- 76) Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical antibacterial treatment: glycopeptides and other gram-positive antibacterials. 30 September-1 October 2005 Juan-les-Pins France, 1<sup>st</sup> European Conference on Infection in Leukemia
- 77) Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer Supp* 2007;**5**:32-42
- 78) Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;**4**(8):974-990
- 79) Burke PJ, Braine HG, Rathbun HK, Owens AH Jr. The clinical significance and management of fever in acute myelocytic leukemia. *Johns Hopkins Med J* 1976;**139**(1):1-12
- 80) Stein RS, Kayser J, Flexner MJ. Clinical value of empirical amphotericin B in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1982;**50**(11):2247-2251
- 81) Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *European J Cancer* 2008;**44**(15):2192-2203
- 82) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galaktomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;**41**(9):1242-1250

- 83) Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy in high risk febrile neutropenic patients: a prospective randomized study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;**108**:2019
- 84) Kurt B, Flynn P, Shenep JL, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008;**113**(2):376-382