

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA KİNOLON  
PROFİLAKSİNİN MORBİDİTE, MORTALİTE VE FEKAL  
KİNOLON DİRENÇLİ E. COLI KOLONİZASYONUNA ETKİSİ**

**Dr. Sezgin ETGÜL**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2013**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA KİNOLON  
PROFİLAKSİNİN MORBİDİTE, MORTALİTE VE FEKAL  
KİNOLON DİRENÇLİ E. COLI KOLONİZASYONUNA ETKİSİ**

**Dr. Sezgin ETGÜL**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI**  
**Prof. Dr. Murat AKOVA**  
**Prof. Dr. Pınar ZARAKOLU KÖŞKER**

**ANKARA**  
**2013**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleşmesi için değerli katkılarını esirgemeyen:

Başta tez danışmanlarım Sayın *Prof. Dr. Murat AKOVA* ve Sayın *Prof. Dr. Işkın Pınar Zarakolu KÖŞKER*'e çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırladıkları, tezimin sonuçlarının değerlendirilmesi, yazımında ve araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği sağladıkları için tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu tezin oluşmasında başından sonuna kadar desteğini esirgemeyen değerli hocalarım *Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK*'a ve *Doç. Dr. Sibel Aşçıoğlu HAYRAN*'a, diğer tüm İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi öğretim üyelerine çalışma süresince her türlü desteği sağladıkları için teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar çalışması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Temel Mikrobiyoloji öğretim üyesi *Doç. Dr. Özgen Eser*'e ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı teknisyeni sayın *Gülden Kaya*'ya ve araştırmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara ayrıca teşekkür ederim.

Çalışmanın projesinin yazımında ve başlangıç kısmında çalışmanın yürütülmesinde büyük katkıları olan Uzm. Dr. Özgür Kara'ya teşekkürü borç bilmekteyim.

Son olarak, her türlü zorluğa göğüs gererek beni bu günlere getiren sevgili aileme ve en yoğun zamanlarımda sevgi, sabrı ve sonsuz anlayışı ile yanımda olan ve beni hayata bağlayan biricik eşim Seval ETGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sezgin Etgül

## ÖZET

**Dr. Sezgin Etgül. Hematolojik kanserli hastalarda kinolon profilaksisinin morbidite, mortalite ve fekal kinolon dirençli *E. coli* kolonizasyonuna etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2013.** Kinolon profilaksisi yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda gram-negatif bakteremi ve mortalite insidansını azaltmak amacıyla kullanılmakta olan bir yöntemdir. Ancak gram-negatif bakterilerdeki kinolon direncinin tüm dünyada artmakta olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmada, yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda levofloksasin profilaksisinin gram-negatif bakterilerle kolonizasyonu, bakteremi ve mortaliteyi ne yönde etkilediği araştırıldı. Çalışma iki kısımda tamamlandı. Birinci kısımda, levofloksasin profilaksisi verilen 142 yüksek riskli hematolojik malignansili hastada (207 episod), profilaksi başlanmadan önce ve sonra perirektal sürüntü örneklerinde *kinolon dirençli E. coli (QR-E. coli)* varlığı araştırıldı. Araştırmanın ikinci kısmında, levofloksasin profilaksisinin hastaların morbidite, mortalitesine ve hastalarda infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilere etkisi incelendi. Bu amaçla Ocak 2006-Nisan 2013 tarihleri arasında, levofloksasin profilaksisi almış 80 akut lösemi hastası, (249 nötropenik atak), levofloksasin profilaksisi almamış olan 103 akut lösemi hastası (355 nötropenik atak) ile karşılaştırıldı. Çalışmanın ilk kısmının sonucunda kinolon profilaksisi almadan önce 142 hastanın 60'ının (%42,2) perirektal sürüntü örneklerinde *QR-E. coli* izole edildi. Hastaların 11'inde çeşitli nedenlerden dolayı ilk örnek alındıktan sonra takibi yapılamadı. Kalan 71 hastanın 33'ünün (%46,4) levofloksasin profilaksisi sonrası takipte *QR-E. coli* ile kolonize olduğu saptandı. Çalışmanın ikinci kısmında levofloksasin profilaksisi alan hastalarda, mikrobiyolojik ve klinik dökümente infeksiyon sıklığı, nötropenik ateşli atak sıklığı, nötropenik ateşli gün sayıları, gram-pozitif ve gram negatif bakteremik nötropenik atak sıklığı profilaksi almayan hastalara göre belirgin olarak daha düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Profilaksi alan ve almayan hastalardaki gram-negatif bakteremilerdeki kinolon direnç sıklıkları sırasıyla % 72 ve % 52,3 saptandı. **Sonuç olarak bu çalışma bize göstermektedir ki; kinolon profilaksisi, yüksek riskli hematolojik kanserli hastalardaki *QR-E. coli* kolonizasyonunu ve bakteremiye neden olan gram-negatif bakterilerdeki kinolon direnç sıklığını artırmasına rağmen, bakteremi sıklığını, morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azaltmaktadır.**

**Anahtar sözcükler:** Hematolojik kanser, kinolon profilaksisi, gram-negatif bakteri, kinolon direnci.

## ABSTRACT

**Etgül S, The effect of quinolone prophylaxis on morbidity, mortality and fecal quinolone resistant *E. coli* colonization in hematological cancer patients. Hacettepe University Internal Medicine Department, Speciality Thesis, Ankara, 2013.** Quinolone prophylaxis has been widely used in order to reduce the incidence of gram-negative bacteremia and related mortality in high risk hematological cancer patients. However, quinolone resistance in gram-negative bacteria has been increasing globally. In this study, the effects of levofloxacin prophylaxis on colonization rates with gram-negative bacteria, the rate of gram-negative bacteremia, and related mortality in high-risk hematologic cancer patients were investigated. The study was completed in two parts. In the first part, the presence and emergence of quinolone-resistant *E. coli* (*E. coli* QR) was investigated before and after the initiation of levofloxacin prophylaxis in 142 high-risk (207 episodes) hematologic cancer patients by perirectal swabs. In the second part, the effects of levofloxacin prophylaxis on morbidity, mortality and on rates of offending bacteria causing infection were investigated. For this purpose, between January 2006 and April 2013, 80 acute leukemia patients (249 neutropenic episodes) receiving levofloxacin prophylaxis were compared to 103 acute leukemia patients (355 neutropenic episodes) without prophylaxis. In the first part; before quinolone prophylaxis, in 60 of 142 patients (42.2%), QR *E. coli* was isolated by perirectal swabs. After the first sample, 11 patients could not be followed-up for several reasons. Among the remaining 71 patients, 33 of (46.4%) were found colonized with QR *E. coli* after levofloxacin prophylaxis during follow-up. In the second part of the trial, in patients receiving levofloxacin prophylaxis, microbiological and clinical incidence of documented infections, number of febrile neutropenic episodes, number of days of febrile neutropenia, frequency of gram-positive and gram-negative bacteremic neutropenic episodes were significantly low ( $p < 0.05$  as compared to the patients without prophylaxis. The frequency of quinolone resistance in patients with gram-negative bacteremia with or without prophylaxis were 72% and 52.3%, , respectively. **In conclusion, this study shows that, although quinolone prophylaxis increases the rate of colonization with QR *E. coli* in high-risk hematologic cancer patients, and the incidence of quinolone resistance in gram-negative bacteria causing bacteremia, it significantly decreases the incidence of bacteremia, and related morbidity and mortality.**

**Keywords:** Hematological cancer, quinolone prophylaxis, gram-negative, quinolone resistance.

**İÇİNDEKİLER**

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Araştırmanın Amacı	1
1.2 Araştırmanın Hipotezi	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Hematolojik kanserler, febril nütropeni, nütropenik hastada risk sınıflaması ve antibakteriyel profilaksi	2
2.1.1 Hematolojik kanserler	2
2.1.2 Nütropenin ve febril nütropenin tanımı	3
2.1.3 Kemoterapi ilişkili nütropenik hastalarda risk faktörleri ve risk sınıflaması	4
2.1.4 Nütropenik hastada risk sınıflaması	5
2.1.5 Nütropenik hastalarda bakteriyel infeksiyon etkenleri	9
2.1.6 Nütropenik hastada antibakteriyel profilaksi	10
2.1.7 Florokinolon profilaksisi	10
2.1.8 Nütropenik ateş sendromları ve tedavi yaklaşımları	12
2.1.9 Nütropenik ateşli hastada tanı ve tedavi	13
2.1.10 Nütropenik Ateşli Hastada Empirik Antibiyotik Tedavisi	14
2.1.11 Nütropenik ateşli hastada tedavi rejimlerinin karşılaştırılması Monoterapi	16
2.1.12 Gram-pozitif kapsayıcı antibiyotik tedavisi ekleme	18
2.1.13 Nütropenik ateşli hastada tedavi modifikasyonları	18
2.1.14 Florokinolon grubu antibiyotikler	19
2.1.15 Florokinolonların etki mekanizması	22
2.1.16 Kinolonlara karşı gelişen direnç mekanizması	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26

3.1 Araştırmanın etik yönü	28
3.2 Çalışmaya alınma kriterleri	28
3.3 Çalışmadan çıkarma kriterleri	28
3.4 Çalışmaya son verme kriterleri	28
3.5 İstatiksel analiz	28
4. BULGULAR	30
4.1. Yüksek riskli hematolojik kanserli (kinolon profilaksisi verilen) hastalarda kinolon dirençli E. coli varlığının saptanması	30
4.2. Levofloksasin profilaksisi alan ve almayan akut lösemi hastalarının karşılaştırılması	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	
Ek 1 Hasta Değerlendirme Formu	



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

i.v.	: İntravenöz
a.b.	: Antibiyotik
AML	: Akut myeloid lösemi
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
MDS	: Myelodisplastik sendrom
LDH	: Laktat dehidrogenaz
AA	: Aplastik anemi
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
GIS	: Gastrointestinal sistem
TMP-SMX	: Trimetoprim-sülfametoksazol
ESBL	: Extended spectrum beta-lactamases
MDR	: Multiple drug resistance
IDSA	: Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
ASCO	: Amerika Klinik Onkoloji Derneği
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Derneği
MASCC	: Çokuluslu, Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KHN	: Kök hücre nakli
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma

## GRAFİKLER DİZİNİ

- Grafik 1.** Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların rektal sürüntü örneklerinden elde edilen 141 adet *QR-E. coli* izolatının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu 32
- Grafik 2.** Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen 15 adet *QR- E. coli* izolatının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu 32

## TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1.</b> Florokinolonların farmakodinamik sınıflaması	21
<b>Tablo-2.</b> Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen 141 adet <i>QR E. coli</i> izolatının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu	31
<b>Tablo-3.</b> Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların kan kültürlerinden izole edilen 15 adet <i>QR E. coli</i> izolatının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu	31
<b>Tablo 4.</b> Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının demografik bilgilerinin karşılaştırılması.	34
<b>Tablo 5.</b> Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının 604 nötropenik atak dönemlerinin karşılaştırılması	36
<b>Tablo 6.</b> Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının karşılaştırılması	38
<b>Tablo 7.</b> Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının 604 nötropenik atak dönemindeki bulguları	39
<b>Tablo 8.</b> Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının 604 nötropenik atak epizod infeksiyon bulguları	40
<b>Tablo 9.</b> Kinolon profilaksisi alan ve almayan hastaların gram-pozitif ve gram-negatif bakteremi gelişen nötropenik atakların karşılaştırılması	41
<b>Tablo 10.</b> Akut lösemi hastalarında gram-negatif bakteremi etkenlerinin ve kinolon direnç durumlarının karşılaştırılması	41
<b>Tablo 11.</b> Akut lösemi hastalarında gram-pozitif bakteremi etkenleri ve üreyen bakterilerin sayıları	42
<b>Tablon 12</b> Akut lösemi hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin risk faktörlerinin çok değişkenli analizi	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

### 1.1 Araştırmanın Amacı

Hematolojik kanserli hastalarda morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenlerinden biri, gastrointestinal sistem kaynaklı mikroorganizmaların kemoterapiye sekonder olarak gelişen nötropenik dönemde sebep olduğu infeksiyonlardır. Bu hastalarda kolonize olan dirençli bakterilerin neden olduğu sistemik infeksiyonlar birçok merkezde büyük sorunlar oluşturmaktadır. Hematolojik kanserli hastalarda kullanılan profilaktik kinolon tedavisinin gram-negatif bakteremi sıklığını azaltmakla birlikte kinolon dirençli gram-negatif bakteri sıklığında artışa neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Birçok çalışmada bu durumun klinik açıdan sorun oluşturmadığının gösterilmesine rağmen, kinolon profilaksisinin sık kullanıldığı bazı merkezlerde *kinolon dirençli Escherichia coli (QR-E .coli)* infeksiyonlarının hastalarda ciddi problemler yarattığı saptanmıştır. Ülkemizde özellikle hastane kaynaklı *QR-E. coli* insidansının yüksek olması göz önünde bulundurulursa bu hasta grubunda kullanılan kinolon profilaksisinin etkisini araştırmak önem taşımaktadır.

Bu amaçla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde Ocak 2006-Nisan 2012 tarihleri arasında hematoloji ve onkoloji servislerinde yatan hematolojik kanserli ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan kinolon profilaksisinin hastalarda nötropenik ateş, ve bakteremi sıklığına, morbidite ve mortaliteye etkisinin yanı sıra kinolon dirençli gram-negatif bakteremi ve gastrointestinal sistem kaynaklı *QR E .coli* oluşumuna etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 1.2 Araştırmanın Hipotezi

Kinolon profilaksisi verilen yüksek riskli hematolojik malignansili hastalarda, profilaksinin bakteremiyi, infeksiyon sıklığını, mortaliteyi ve sağkalımı ne yönde etkilediği, bununla birlikte profilaksinin hastalardaki dirençli gram-negatif bakterilerin kolonizasyonuna ve infeksiyona neden olan patojenler arasında kinolon direnci gelişimine ne yönde etki ettiği araştırılmak istenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Hematolojik kanserler, febril nütropeni, nütropenik hastada risk sınıflaması ve antibakteriyel profilaksi**

Hematolojik kanserli hastalarda kullanılan yoğun sitotoksik kemoterapilerin ortaya çıkardığı immünsupresyon ve uzamış nütropeni hastanede yatan hastalarda ölümcül infeksiyonlara neden olmakta ve yatış sürelerini uzatmaktadır. Günümüzde uygun kemoterapi rejimlerinin kullanımıyla birlikte hastaların primer hastalığa bağlı sağkalım süreleri uzamış ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biri nütropenik dönemde gelişen infeksiyonlar olmuştur. Altta yatan malignansisi kontrol altında olmasına rağmen pek çok hasta, kemoterapiye sekonder gelişen nütropenik dönemde fırsatçı infeksiyonların neden olduğu komplikasyonlardan dolayı yaşamını yitirmektedir.

Uzamış ve ağır nütropeni daha sık olarak akut lösemilerde indüksiyon kemoterapisi sonrasında ve allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda engraftman öncesi dönemde görülmektedir. Bu tür infeksiyonlardan korunmanın bir yolu profektik antibakteriyel, antifungal ve antiviral ajanlar kullanmaktır.

Nütropenik hastalarda inflamasyon yanıtının baskılanmış olmasından dolayı, şiddetli infeksiyonlarda dahi belirti ve bulgular hafif olabilir. Çoğu kez infeksiyonun tek belirtisi ateş olmaktadır. Bu hastalarda infeksiyon hızlı ilerleyerek hipotansiyona ve/veya hayatı tehdit edici komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bundan dolayı nütropenik ateşli hastada empirik geniş spektrumlu antibiyotik başlanması, sepsis ve ağır infeksiyonların ortaya çıkmadan engellenmesini sağlayarak morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır

#### **2.1.1 Hematolojik kanserler**

Hematolojik kanserler, biyolojileri ve davranışları ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Son yıllarda hematolojik kanserlilerin hem primer hastalığa hem de destek tedavilerine yönelik olan gelişmeler, bu hastaların yaşam sürelerinde olumlu değişiklikler sağlamıştır. Ancak hematolojik kansere sahip hastalar hala morbidite ve mortalitesi yüksek ciddi infeksiyon problemleriyle karşılaşmaktadır. Bu hasta grubunda, gerek altta yatan hastalıklarının özellikleri, gerekse tedavileri ile ilişkili

birçok nedene bağlı olarak infeksiyonlara yatkınlık söz konusudur. Altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen nötropeni ve hastalığın biyolojisi gereği hücrel ve humoral bağışıklıkta yetersizlik, hematolojik kanserli hastalarda infeksiyona duyarlılığı oluşturan ana etkenler olarak gösterilebilir. Cilt ve barsağın anatomik bütünlüğünün bozulması, intravenöz (i.v.) kateter kullanımı, çeşitli nedenlere bağlı hastanede yatış sürelerinin uzaması ve *graft versus host* hastalığı bu hastalarda ek risk faktörlerini oluşturur. Lenfoproliferatif hastalığın doğasında immun yetmezlik bulunmakla birlikte, bu grup hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da immün yetmezlik yapabilmektedir. Keza kök hücre naklini takiben uygulanan immunsupresif ilaçların da katkısıyla hücrel immün yetmezlik ortaya çıkmaktadır. Hematolojik malign hastalığın ve konağın özellikleri, nötropeni süresi ve derinliği, uygulanacak ilaçların özellikleri infeksiyon gelişme riski açısından en önemli faktörlerdir. Hastanede yatış süresini ve antibiyotik kullanımını azaltabilmek ve infeksiyonla ilgili risk profilini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Hematolojik malignansili hastalarda esas olan unsur nötrofil düzeyi yüksekliği veya kemik iliğinin remisyonda olup olmadığıdır. Bu hastalar aldıkları kemoterapi, hastalığın seyri ve febril nötropeniye girme yönünden 2 gruba ayrılabilir. Bunlar;

- 1) Yüksek nötropeni riskli hematolojik kanserler (Akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS), kök hücre nakli yapılanlar),
- 2) Düşük nötropeni riskli hematolojik kanserler (Kronik lenfositik lösemi (KLL), kronik myeloid lösemi (KML), multipl myeloma (MM), aplastik anemi (AA), lenfomalar) olarak gruplandırılabilirler.

### **2.1.2 Nötropenin ve febril nötropenin tanımı**

Nötropeni için yaygın olarak kullanılan tanım mutlak nötrofil sayısının  $<500/\text{mm}^3$  olması veya 48 saat içerisinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi olarak tanımlanır. Ağır nötropeni tanımı içinse mutlak nötrofil sayısının  $<100/\text{mm}^3$  olması gereklidir[1].

Febril nötropeni, mutlak nötrofil sayısının  $<500/\text{mm}^3$  olması veya 48 saat içerisinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlarda hastanın tek bir oral

vücut ısısı değerinin 38.3°C ve üzerinde olması veya bir saat süreyle 38°C' nin üzerinde devam etmesi şeklinde tanımlanmaktadır [1].

### **2.1.3 Kemoterapi ilişkili nütropenik hastalarda risk faktörleri ve risk sınıflaması**

Kemoterapi alan kanser hastalarında myelopoezin bozulması ve gastrointestinal sistem mukoza bütünlüğünün zedelenmesinden dolayı, gastrointestinal sistemde kolonize olan bakteriler ve mantarlar sitotoksik tedavi ile bozulmuş olan barsak yüzeyinden kana geçiş yaparak invaziv infeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu hastalarda genel olarak immun sistem baskılandığından, ağır infeksiyonlara yanıt sessiz kalabilmektedir [2]. Çoğu kez ise tek yanıt ateş olmaktadır. Hastaların bu şekilde geç bulgu ve belirti vermesinden dolayı hastaların infeksiyon ortaya çıkmadan önce risk faktörlerine göre risk sınıflaması yapılması önem taşımaktadır

#### **Nütropenik hastada risk faktörleri**

Kemoterapi alan hastalarda nütropenik ateş için risk faktörleri hasta ilişkili, hastalık ilişkili ve tedavi ilişkili olarak 3'e ayrılır [3].

##### Hasta ilişkili risk faktörleri

- Yaş (Özellikle 65 yaş ve üstü olmak) [4, 5]
- Dişi cinsiyet [6]
- Vücut yüzey alanı ölçüm yüksekliği [7]
- Kardiyovasküler, renal, endokrin ve pulmoner hastalık komorbiditeleri nedeniyle olan kötü hasta performansı [6, 8]
- Kötü beslenme durumu [9]

##### Hastalık ilişkili risk faktörleri

- Lenforetiküler hastalığa bağlı LDH yüksekliği [9]
- Myelofitizis (Kemik iliğinin anormal bir dokuyla yer değiştirmesi sonucu yapım yetersizliği) [9]
- Lenfopeni [10, 11]
- Altan yatan hastalığın ileri evrede olması [6, 12]

### Kemoterapi ilişkili risk faktörleri

- Yüksek doz kemoterapi rejimleri [4, 10]
- Hematopoetik büyüme faktörü verilemeyen yüksek riskli kemoterapi rejimi alan hastalar [5, 13]

### **2.1.4 Nötropenik hastada risk sınıflaması**

Kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hematolojik malignansili hastalarda risk faktörlerine göre sınıflama yapmak, hastaların i.v. antibiyotik tedavisi ihtiyacının belirlenmesinde, hastaların hastaneye yatırılmasında ve yatış süresini belirlemede yol gösterici olmaktadır. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), Amerika Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) gibi organizasyonların yayınladıkları kılavuzlara göre hastalar yüksek riskli ve düşük riskli olarak 2 gruba ayrılmaktadır [1, 14-16].

Beklenen nötropeni süresinin  $\leq 7$  gün ve bu süre içinde mutlak nötrofil sayısının  $< 500/\text{mm}^3$  olduğu; ek komorbiditesi, ciddi karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunun olmadığı hastaları düşük riskli olarak tanımlanmaktadır. Bu grup hastalar üzerinde yapılan çok sayıda randomize çalışma ile ciddi komplikasyonlar için düşük riskli oldukları gösterilmiştir [1]. Solid tümör nedeniyle kemoterapi alan hastaların çoğu hastanede yatış veya uzamış yatış gerektiren komplikasyonlar için düşük riskli olarak kabul edilir.

Beklenen nötropeni süresinin  $> 7$  gün süren ve mutlak nötrofil sayısı  $\leq 500/\text{mm}^3$  olan veya devam eden komorbiditesi veya renal veya karaciğer fonksiyon bozukluğu hastalar yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır. Bu değerlendirme yaygın olarak kullanılmakla birlikte IDSA, ASCO kılavuzlarında beklenen nötropeni süresinin  $> 7$  gün süren ve mutlak nötrofil sayısının  $\leq 100/\text{mm}^3$  olduğu veya devam eden komorbiditesi veya karaciğer/ böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır. NCCN kılavuzu farklı olarak hastaları 3 gruba ayırmıştır, yüksek ve düşük riskli grubun dışında, intermediate risk grubu da tanımlanmıştır [14]. Bu kılavuzlarla birlikte Çokuluslu Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği (MASCC) tarafından nötropenik ateşe bağlı gelişebilecek komplikasyon riskini değerlendiren bir skorlama oluşturulmuştur [17-20]. Bu skorlama IDSA ve NCCN klavuzlarının risk değerlendirmelerine alternatif olarak kullanılabilir. Bu



skorlamaya göre 21-26 puan alan hastalar nütropenik ateşe bağlı komplikasyonlar için düşük riskli, 0-20 puan alan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. IDSA, NCCN klavuzlarının risk değerlendirmeleri ve MASCC skorlaması sırasıyla aşağıda detaylı olarak sunulmuştur.

### **IDSA risk sınıflaması**

IDSA klavuzuna göre nütropenik ateş ile gelen hastalar aşağıdaki kriterlere göre düşük riskli veya yüksek riskli olarak değerlendirilir:

#### Yüksek Riskli Grup

- Mutlak nötrofil sayısının  $\leq 100/\text{mm}^3$  ve beklenen nütropeni süresi  $>7$  gün olması
- Klinik komorbid durumlar:
  - Hemodinamik instabilite
  - Yutmayı kısıtlayan veya şiddetli diyareye neden olan oral veya gastrointestinal mukozit
  - Karın ağrısı, bulantı, kusma veya diyare şeklinde gastrointestinal semptomlar
  - Yeni başlayan nörolojik veya mental durum değişikliği
  - İntravasküler kateter infeksiyonu
  - Yeni gelişen pulmoner infiltrasyon veya hipoksi
  - Altta yatan kronik akciğer hastalığının olması
- Karaciğer (karaciğer enzimlerinin 5 kat yüksek olması) veya böbrek (kreatin klerensinin  $<30$  ml/dk olması) fonksiyon bozukluğu

Yukarıdaki kriterlerden biri olması nütropenik durumda ateşi olan hastayı yüksek riskli gruba dahil etmektedir.

#### Düşük Riskli Grup

- Mutlak nötrofil sayısının  $<500/\text{mm}^3$  ve beklenen nütropeni süresinin  $\leq 7$  gün olan, ek komorbiditesi, ciddi karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunun olmadığı hastalar

Ağır sepsis (uç organ hasarı ile birlikte olan sepsis sendromu) ile başvuran hastalar yüksek riskli olarak kabul edilip i.v. empirik antibiyotik tedavisi başlanarak

hospitalize edilmelidir. Septik şokta olan hastalar yoğun bakım imkanı olan hastanelere sevk edilmelidir [21].

### **NCCN risk sınıflaması**

NCCN kılavuzu aşağıdaki kriterlere göre hastaları yüksek ve düşük risk gruplarına ayırmıştır. Ayrıca bu kılavuzda orta (ara) riskli grup olarak üçüncü bir grup oluşturulmuştur.

#### Yüksek riskli grup

- Nötropenik ateşin hastanede yatarken ortaya çıkması
- Önemli medikal komorbidite olması veya hasta klinik olarak instabil olması
- Mutlak nötrofil sayısının  $\leq 100/\text{mm}^3$  ve beklenen nötropeni süresi  $>7$  gün olması
- Karaciğer (karaciğer enzimlerinin 5 kat yüksek olması) veya böbrek (kreatin klerensinin  $<30$  ml/dk olması) fonksiyon bozukluğu
- Tam remisyonda olmayan lösemi hastaları veya 2 kür kemoterapi sonrasında halen progresyon gösteren lösemi dışındaki kanserli hastalar
- Pnömoni ve klinik belirti veren diğer ciddi infeksiyonlar
- Son 2 ayda alemtuzumab kullanılmış olması
- Grade 3-4 mukozit
- MASCC risk skorunun  $<21$  olması

#### Düşük riskli grup

- Nötropenik ateşin hastane dışında gelişmesi
- Hastane yatmayı gerektiren veya yakın takip gerektiren akut komorbid hastalığın olmaması
- Beklenen ağır nötropeni süresinin kısa olması ( $\leq 100/\text{mm}^3$  olan mutlak nötrofil sayısının  $\leq 7$  gün sürmesi)
- Hasta performansının iyi olması (ECOG=0-1)
- Karaciğer fonksiyon bozukluğunun olmaması
- Böbrek fonksiyon bozukluğunun olmaması
- MASCC risk skorunun  $\geq 21$  olması

### Orta (ara) riskli grup

- Otolog kök hücre nakli yapılan hastalar
- Lenfoma
- KLL
- Multiple myelom
- Pürin analogu tedavisi alan hastalar
- Tahmini nötropeni süresi 7-10 gün olan hastalar

### **MASCC risk skorlaması**

MASCC nötropenik ateşli hastada medikal komplikasyon riskinin belirlemek için skorlama geliştirmiştir [17-20]. Bu skorlama IDSA ve NCCN risk sınıflamalarının yerine kullanılabilir.

- Nötropenik ateş çıkış esnasında hastanın semptom durumu
  - Semptom yok veya hafif semptom – 5 puan
  - Orta şiddette semptom – 3 puan
  - Ağır semptom – 0 puan
- Hipotansiyonun (sistolik kan basıncının <90 mmHg ) olmaması – 5 puan
- KOAH olmaması – 4 puan
- Solid tümörlü veya hematolojik malignansili hastada fungal infeksiyon öyküsünün olmaması – 4 puan
- Parenteral hidrasyon gerektirecek düzeyde dehidrasyon olmaması – 3 puan
- Nötropenik ateşin hastane dışında gelişmesi – 3 puan
- Hastanın <60 yaşında olması – 2 puan

Bu skorlamada  $\geq 21$  puan alan hastalar nötropenik ateşe bağlı ciddi komplikasyonlar için düşük riskli olarak değerlendirilir ve bu hastalarda oral ampirik tedavi ile ayaktan tedavi güvenli ve efektif olarak kabul edilir [17]. Skorlama ile <21 puan alan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu hastalar hastaneye yatırılarak empirik i.v. antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu hastalarda beklenen yatış süresi daha uzundur. MASCC risk skorlaması ile hastalar sırasıyla %98 ve %86 doğrulukla yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırılır. Bu skorlamanın sensitivitesi,

spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %95, %95, %98, %86'dır [19].

### 2.1.5 Nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyon etkenleri

1980'li yıllara kadar gram-negatif bakteriler (özellikle *P.aeruginosa*) nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak en sık saptanan patojenlerdi [22]. 1980'li yılların ortalarına doğru gram-pozitif bakteri infeksiyonu sıklığında artış meydana gelerek en sık enfeksiyon etkeni haline gelmişlerdir. Amerika'da 1995 ve 2000 yıllarında 49 hastanenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada tüm kan kültürü üremelerinde saptanan bakterilerin sıklık yüzdesi gram-pozitif bakteriler için yıllara göre sırasıyla %62 ve %76, gram-negatif bakteriler için yine yıllara göre sırasıyla %22 ve %14 olarak saptanmıştır [23]. Bu çalışmada gösterildiği gibi gram-pozitif infeksiyon sıklığı giderek artmaktadır. Sık görülen gram-pozitif etkenler *Staphylococcus epidermidis* (*Staphylococcus aureus* ve streptokok türleridir. Daha az sıklıkla saptanan diğer gram-pozitif bakteriler *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium acnes* ve *Rhodococcus spp* türleridir [23].

Gram-pozitif bakteri sıklığını açıklayan nedenler, daha uzun süreli kullanılan santral venöz kateterler, antibiyotik profilaksisinin gram-negatif ve özellikle *P.aeruginosa*'yı kapsamaması ve yeni kemoterapi rejimleridir.

Yapılan klinik araştırmalar sonucunda nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyonlarla ilgili;

- Bakteriler en sık nötropenik ateş infeksiyon etkenidir [24].
- Gram-negatif bakteriler (örn. *P.aeruginosa*) genellikle daha ciddi infeksiyonlara neden olmaktadır.
- *S.epidermidis* en sık saptanan gram-pozitif patojendir ve yaklaşık olarak gram-pozitif infeksiyonların yarısının etkenidir. Bununla birlikte diğer bakterilere göre daha az virulandır.
- Gram-pozitif bakteriler arasında *S.aureus* ve bazı viridans grubu streptokoklar ciddi infeksiyonlara neden olabilmektedir.
- Anaerobik bakteriler gastrointestinal boşlukta çok bol bulunmasına rağmen, nötropenik ateşe neden olan patojenler arasında daha az sıklıkla

bulunurlar. Buna rağmen nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal sellülit, perirektal sellülit, intraabdominal ve pelvik infeksiyon nötropenik enterokolit (tiflit) patogeneze katkıda bulunabilirler veya anaerobik bakteremiye neden olabilirler.

- Polimikrobiyal infeksiyonlar seyrek görülür, fakat sıklıklarında artış görülmektedir [24].

### **2.1.6 Nötropenik hastada antibakteriyel profilaksi**

Hematolojik malignansili hastalarda kullanılan antibiyotik profilaksisi *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram-negatif bakterileri hedeflemektedir. Bu bakteriler virulansı yüksek olmasından dolayı hayatı tehdit edici infeksiyonlara neden olabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada kemoterapi ilişkili nötropeni gelişen hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımının sağkalımlarına olumlu etkisi saptanmıştır [25].

### **2.1.7 Florokinolon profilaksisi**

Günümüzde yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların metaanalizleri ışığında yüksek riskli hematolojik malignansili hastalarda uygulanan florokinolon profilaksisinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [25]. 2012’de yayımlanan ve 109 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde (hastaların çoğunluğu >7 gün nötropeni süreleri olan hematolojik malignansili ve kök hücre nakli yapılan hastalar) antibiyotik profilaksisi plasebo ile veya profilaksi almayan grupla karşılaştırıldığında bütün sebeplere bağlı mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır (rölatif risk:0.66, %95 güven aralığı:0.55-0.79) [25]. Antibiyotik profilaksisi alan grupta nötropenik ateş sıklığında, klinik ve mikrobiyolojik dökümente edilmiş infeksiyon sıklığında, gram-pozitif ve gram-negatif bakteri infeksiyon sıklığında, bakteriyemi sıklığında ve infeksiyon ilişkili mortalite sıklığında belirgin azalma saptanmıştır.

Yeni IDSA ve NCCN kılavuzlarında, yüksek riskli nötropenik hastalarda (beklenen nötropeni süresinin >7 gün ve mutlak nötropeni sayısının  $<500/\text{mm}^3$  olduğu veya yukarıdaki sınıflamalarda yüksek riskli gruba dahil olan hastalar) kinolon profilaksisi önerilmektedir [1]. Allojeneik kök hücre nakli (KHN) yapılan

hastalar ve indüksiyon kemoterapisi alan akut lösemi hastaları yüksek riskli grupta kabul edilmektedir ve florokinolon profilaksisi önerilmektedir [1, 14]. Ayrıca NCCN kılavuzunda tanımlanan orta riskli gruba da florokinolon profilaksisi önerilmektedir [14].

Florokinolon grubu antibiyotikler geniş-spektrumlu antibakteriyel aktiviteleri, avantajlı güvenlik profilleri ve oral emilimlerinin iyi olması nedeniyle, çok sayıda klinik araştırmada kullanılmışlardır. Levofloksasin (500 mg oral, günde tek doz) ve siprofloksasin (500 mg oral, günde iki doz) florokinolon grubu içerisinde en fazla çalışması yapılan ajanlardır. Siprofloksasin invitro şartlarda *P.aeruginosa*'ya karşı etkinliği levofloksasine göre daha iyi olmasına karşın, levofloksasinin gram-pozitif (örneğin alfa-hemolitik streptokok) etkinliğinin daha iyi olması ve günde tek doz kullanılması onu siprofloksasine karşı avantajlı duruma getirmektedir. Levofloksasin özellikle mukozit ile ilişkili viridans grubu streptokok infeksiyon riskinin arttığı hasta grubunda daha faydalı bulunmuştur [1].

Florokinolon profilaksisinin, nütropenik hastaların sağkalımlarına olumlu katkıları olmasıyla birlikte, yapılan benzer çalışmalarda [26-28], profilaksinin neden olduğu antibiyotik direnci ve toksisite nedeniyle çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda özellikle kinolon direncinin yüksek olduğu hasta populasyonlarında antibiyotik profilaksisinin etkinliğinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bundan dolayı florokinolon profilaksisi uygulayan merkezlerin sistematik bir şekilde gram-negatif bakterilerdeki florokinolon direncini izlemeleri önerilmektedir.

Florokinolon profilaksisi başlanacak hastaların uzamış QT aralığına sahip olup olmadıklarına dikkat edilmelidir. Florokinolonların toksik etkisi ile QT aralığını uzattıkları ve hayatı tehdit edebilecek ventriküler aritmilere neden olduğu bilinmektedir [29]. Bu hastalarda, diğer QT aralığını uzatan ajanların (örn. vorikonazol) kullanımında da dikkatli olunmalıdır. Florokinolon kullanımı ile bildirilen diğer bir yan etki tendon rüptürüdür [30]. Kinolon profilaksisi kullanımına karar verilirken gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerde florokinolon direnci artışına neden olacağı gözönünde tutulmalıdır [27]. *Clostridium difficile* infeksiyonu sıklığında artış ihtimali olsa da, kinolon profilaksisi alan nütropenik hastalarda bu durum kanıtlanmamıştır [27]. Florokinolon direncinin kayda değer yüksek olduğu merkezlerde ve coğrafi bölgelerde bu ajanlarla profilaksinin etkinliği daha düşük

olarak saptanmıştır [28, 31]. Antibakteriyal profilaksi kullanımı merkezden merkeze değişiklik gösterir; bazı merkezler rutin florokinolon profilaksisinden kaçınırlar.

Kemoterapi ilişkili nütropenilerin çoğunluğunda (solid tümörlü standart kemoterapi alan hastalar) nütropeni kısa sürelidir ( $\leq 7$  gün). Bu düşük riskli hasta popülasyonunun büyük olması nedeniyle, yapılan randomize kontrollü bir çalışmada bazı koruyucu etkileri gösterilmiş olsa da [32], kullanılacak profilaktik antibiyotik miktarının çok fazla olması; maliyet artışına, ilaca bağlı yan etkilere, sekonder infeksiyonların (örn. *C. difficile* infeksiyonu) sıklığında artışa [33] ve seçilmiş antimikrobiyal dirence neden olabileceğinden [27, 34], rutin antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir.

Antibiyotik profilaksisinin optimal başlama ve kesilme zamanı konusunda yeterli çalışma mevcut değildir [1]. Birçok araştırmacı antibiyotik profilaksisine kemoterapi protokolü ile aynı gün başlar veya kemoterapinin tamamlandığı günden sonraki gün başlar. Profilaksi çoğunlukla nütropenin düzelmesi ile ya da nütropenik ateş nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasıyla sonlandırılır.

Florokinolon profilaksisine, gram-pozitif bakterilere karşı da etkinlik sağlamak amacıyla ilave bir antibiyotik ile kombinasyon önerilmemektedir [1]. Yapılan çalışmalarda bu yöntemin stafilokok ve streptokok infeksiyonlarının ve nütropenik ateş sıklığını azaltmış olsa da, infeksiyon ilişkili mortalite üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir [35]. Ayrıca benzer çalışmalarda kombine antibiyotik profilaksisinin gram-pozitif ve gram-negatif bakteriyel infeksiyonların insidansında artışa neden olduğu gösterilmiştir [27, 28, 36, 37].

### **2.1.8 Nütropenik ateş sendromları ve tedavi yaklaşımları**

Nütropenik ateşe neden olan etkenler ve hastalarda ortaya çıkan semptomlar bağlamında, nütropenik ateşli hastalar kategorilere ayrılmıştır [44, 45].

- İlk nütropenik ateş; kemoterapi periyodu esnasında ilk ortaya çıkan nütropenik ateş tablosudur.
- Dirençli nütropenik ateş; yüksek riskli nütropenik hastada geniş spektrumlu empirik antibiyotik tedavisi başlanmasına rağmen en az 5 gün devam eden ateş durumu veya düşük riskli hastada bu durumun en az 2 gün devam etmesidir.

- Tekrarlayan nötropenik ateş; geniş spektrumlu antibiyotik tedavisiyle başlangıçta ateşin düşmesiyle birlikte, nötropenik ateşin tekrar ortaya çıkmasıdır.
- Myeloid tekrar kazanım sendromu (*The myeloid reconstitution syndrome*); kemik iliği aplazisinden çıkan hastada, yeni ortaya çıkan inflamasyon veya varolan inflamasyonun odağının progrese olması ile ortaya çıkan nötropenik ateş durumudur.

Uluslararası İmmüno-kompromize Hasta Derneği (The International Immunocompromised Host Society) ise nötropenik ateş tablosunu 3 farklı kategoriye ayırır [45]:

1. Mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyon; nötropenik ateşe neden olan infeksiyon etkeninin saptandığı infeksiyonlardır.
2. Klinik olarak dökümente edilmiş infeksiyon; klinik olarak odağın (örn. pnömoni, sellülit) saptanıp patojenin gösterilemediği nötropenik ateş durumudur.
3. Açıklanamamış ateş; nötropenik ateş ile birlikte, infeksiyon odağının ve mikrobiyolojik etkenin saptanamadığı durumdur.

### **2.1.9 Nötropenik ateşli hastada tanı ve tedavi**

Nötropenik hastada inflamasyon yanıtı baskılanmış olduğundan, ciddi infeksiyonlar minimum belirti ve bulguyla ortaya çıkabilir. Bu hastalarda infeksiyon hızlı bir şekilde ilerleyerek hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Nötropenik hastalarda ateş çoğu kez tek bulgu olduğundan dolayı, nötropenik ateşle gelen hastaya erken dönemde empirik sistemik antibakteriyel tedavi başlamak, yüksek mortaliteye neden olabilecek sepsis sendromuna engel olması açısından kritik öneme sahiptir [1].

Nötropenik ateşle başvuran hastaya yaklaşımda ilk dikkat edilmesi gereken vücut sıcaklığının ve mutlak nötrofil sayısının güvenilir yöntemlerle ölçülüp ölçülmediğidir. Oral veya timpanik ölçüm yapan termometreler kullanılmalıdır.

Hastalar risk faktörlerine göre değerlendirilerek yüksek veya düşük riskli hangi gruba girdikleri saptanmalıdır. Yüksek riskli nötropenik hastalarda nötropenik



ateş durumunda, hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu i.v. antibiyotik başlanması gerekmektedir ve bu hastalarda uzamış hospitalizasyon gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bundan dolayı hastaları gruplandırmak önemlidir. Düşük riskli hastalarda ise, ayaktan başvurularda oral antibiyotik tedavisi (siprofloksasin ± amoksisilin/klavulonik asit) başlanarak hastalar 4-24 saat izlenmeli, oral tedaviyi tolere eden ve klinik olarak stabil olan hastalar ayaktan izlenmelidir.

Nötropenik hastalarda ciddi infeksiyonlar belirtisiz seyredebileceğinden [2, 46], hastalara klinik değerlendirmenin erken evresinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), sepsis ( SIRS ve bilinen infeksiyon odağının olması), ağır sepsis (sepsis ve yeni ortaya çıkan mental durum değişikliği, hipoperfüzyon, hipoksi gibi uç organ disfonksiyon belirtisi) veya septik şok (yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonun düzelmediği ağır sepsis) kriterleri ile triaj uygulanmalıdır [21, 47, 48].

SIRS aşağıdaki koşullardan en az ikisinin saptanması durumudur [49];

- Vücut sıcaklığının  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$  olması
- Kalp atım hızı  $>90/\text{dk}$  olması
- Solunum sayısı  $>20/\text{dk}$  olması
- $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$  olması

### **2.1.10 Nötropenik Ateşli Hastada Empirik Antibiyotik Tedavisi**

Nötropenik ateş acil tıbbi bir durumdur. Kan kültürleri alındıktan sonra en geç 60 dakika içinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının durumuna göre başlanabilecek en yüksek dozdan başlanmalıdır. Bununla birlikte tanısal yöntemler hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Başlanacak antibiyotik bu hasta grubunda en sık saptanan mikroorganizmalara karşı etkin olmalıdır [1]. Aşağıdaki genel prensiplere dikkat edilmelidir;

- Empirik antibiyotik tedavisi öngörülen veya bilinen mikroorganizmalara karşı etkili olmalıdır. Patojen saptandığında sadece o patojene yönelik olarak tedavi daraltılmamalı, olasılık dahilinde olan diğer patojenleri de kapsamalıdır.

- Empirik antibiyotik seçiminde, hastaların hikayesi, allerji öyküsü, semptomları, son zamanlarda kullandığı antibiyotik öyküsü, önceki kültür üremeleri ve tedavi aldığı merkezdeki hastane infeksiyon etkenleri göz önünde bulundurulmalıdır [50].
- Başlanacak antibiyotik bakterisidal etkili olmalıdır.
- Hastanın klinik gidişatı ve alınan örneklerin kültür sonuçları yakın takip edilmelidir ve empirik tedavi bu veriler ışığında tekrar gözden geçirilmelidir [51].

Nötropenik ateşli hastaların vital bulguları (kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı), performans durumları, oral alımlarını bozan gastrointestinal mukozit varlığı yönünden sıklıkla kontrol edilmelidir. Sepsis tablosundaki hastalar stabil duruma gelinceye kadar sistemik kemoterapilerine ara verilmelidir. Ateş, kusma ve ishal gibi dehidratasyon yoluyla sıvı elektrolit dengesini bozan durumlara dikkat edilmelidir. İdrar çıkışının saatte 0,5 ml/kg olması sağlanmalıdır.

IDSA klavuzunda yüksek risli nötropenik hastalara başlanması önerilen antibiyotik rejimi şu şekildedir [1]:

- Sefepim, meropenem, imipenem-silastatin veya piperasilin-tazobaktam gibi anti-pseudomonal beta-laktam monoterapisi başlanabilir. Seftazidim monoterapisinin efektif olduğu gösterilmiştir ve halen bazı kanser merkezlerinde kullanılmaktadır. Fakat çoğu uzman, gram-negatif bakterilerdeki seftazidim direncinin artması ve gram-pozitif bakterilere karşı kısıtlı etkinlik göstermesi nedeniyle seftazidim monoterapisinden kaçınılmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalar için başlanabilecek antibiyotik monoterapisi dozları aşağıda verilmiştir:
  - Sefepim - 2 gr i.v. 8 saatte bir
  - Meropenem - 1 gr i.v. 8 saatte bir
  - İmipenem-silastatin - 500 mg i.v. altı saatte bir
  - Piperasilin-tazobaktam – 4.5 gr i.v. altı saatte bir
  - Seftazidim – 2 gr i.v. sekiz saatte bir
- Empirik başlanan antibiyotiklerle komplikasyon gelişmesi (hipotansiyon ve/veya mental durum değişikliği), yeni infeksiyon odağı saptanan (örn.

pnömoni, sellülit) veya antibiyotik direnci saptanması durumunda, diğer antibiyotikler (aminoglikozid, florokinolon ve/veya vankomisin) tedaviye eklenebilir.

- Vankomisin (veya gram-pozitif koklara özgül etkili diğer antibiyotikler) başlangıç antibiyotik tedavisinde standart olarak önerilmemektedir. Fakat kateter ilişkili infeksiyon, deri veya yumuşak doku infeksiyonlarının varlığında, pnömoni veya hemodinamik instabilite gelişmesi durumunda başlangıç tedavisinde yer alması gerekmektedir.
- Antibiyotik-dirençli mikroorganizma infeksiyonları için risk altında olan hastaların, klinik olarak stabil olmayan hastaların ve kültür üremelerinde dirençli patojen saptanan hastaların başlangıç antibiyotik rejimleri modifiye edilmelidir. Dirençli patojenler için riskli olan hasta grubunu, dirençli mikroorganizma ile infeksiyon veya kolonizasyon öyküsü olan hastalar ve yüksek mikroorganizma direnç oranına sahip merkezlerde tedavi alan hastalar oluşturur.

Ek olarak nekrotizan mukozit ve/veya sinüzit, periodontal sellülit, perirektal sellülit, intraabdominal infeksiyon (örn. tiflit), pelvik infeksiyon veya anaerobik bakteremi durumunda başlangıç tedavi rejimi anaerob patojenleri kapsamalıdır.

### **2.1.11 Nötropenik ateşli hastada tedavi rejimlerinin karşılaştırılması**

#### **Monoterapi**

Nötropenik ateşli hastalarda ampirik tedavide *P. aureginosa*'ya karşı etkinliği olan beta-laktam antibiyotik ile yapılan tedavi sıklıkla kullanılmaktadır ve seftazidim, imipenem-silastatin ve meropenem monoterapisi ile yapılan çalışmalarda kombinasyon rejimleriyle eşdeğer sonuçlar elde edilmiştir [52-54], bununla birlikte monoterapide yan etkiler, kombinasyon rejimine oranla daha az bulunmuştur [55]. Monoterapide yeralan ajanlar yapılan çalışmalar ile birbirleri ile karşılaştırılmıştır:

- Çok merkezli randomize kontrollü 411 hastanın alındığı bir çalışmada, meropenem, seftazidim ile karşılaştırılmıştır. Klinik olarak tanımlanan infeksiyonlar ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş infeksiyonlar açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir [56].

- Sefepim ve imipenem monoterapilerinin kıyaslandığı, 251 hasta ile yapılan bir başka çalışmada [57], tedaviye yanıt sırasıyla %75 ve %68 olarak saptanmıştır. Yan etki profilleri de benzer bulunmuştur.
- Başka bir çok merkezli randomize kontrollü 528 hastanın alındığı çalışmada piperasilin-tazobaktam ve sefepim etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır [58]. Yapılan çok değişkenli analizde, piperasilin-tazobaktam ile tedavinin daha başarılı olduğu gösterilmiştir (rölatif risk, 1.65, 95% CI 1.04-2.64)
- 2007 yılında yayınlanan 57 klinik çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, sefepim monoterapisi başlanan nötropenik ateşli hastaların mortalitesi, diğer beta-laktam antibiyotikleri kullanan benzer hasta grubundan yüksek çıkmıştır [59]. Buna karşın Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 50'den fazla klinik araştırmanın değerlendirildiği bir başka metaanalizde, sefepim monoterapisinin diğer antibiyotikler ile kıyaslandığında mortalite sıklıkları arasında fark saptanmamıştır [60, 61]. IDSA klavuzunda da sefepim alternatif antibiyotik seçenekleri arasında yer almaktadır [1].

Monoterapi hakkında bir görüş, mikroorganizmalarda giderek artan antibiyotik direncinin, ilacın etkinliğini azaltabileceğidir. Tek ajana karşı, özellikle seftazidime karşı tekrarlayan antibiyotik kullanımında direnç sıklığında artış meydana gelmiştir [62]. Bundan dolayı monoterapi kullanılan merkezlerde bu antibiyotiklere karşı gelişen dirence karşı dikkatli olunmalı gereklidir.

### **Kombinasyon tedavisi**

Nötropenik ateşli hastalarda, başlangıç empirik tedavisi olarak kombine antibiyotik rejimi kullanılan birçok çalışmada, monoterapiye üstünlük saptanamamıştır [63, 64]. Bir yaklaşım, geniş spektumlu beta-laktam antibiyotik (örn. seftazidim, piperasilin) ile aminoglikozid kombinasyonudur. Diğer bir yaklaşım, iki beta-laktam antibiyotik kombinasyonu veya beta-laktam ile florokinolon grubu antibiyotiklerin kombinasyonudur. Siprofloksasin/beta-laktam ve aminoglikozid/beta-laktam grubu antibiyotiklerinin karşılaştırıldığı 8 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde, klinik olarak iyileşme ve tüm

sebeplere bağlı mortalite açısından sonuçlar benzer bulunmuştur [64]. Çift beta-laktam antibiyotik kombinasyonu toksisitelerinin üst üste binmesinden dolayı önerilmemektedir.

### 2.1.12 Gram-pozitif kapsayıcı antibiyotik tedavisi ekleme

Nötropenik ateşli hastaya başlangıç empirik tedavisine rutin gram-pozitif etkili antibiyotik ekleme klinik olarak faydalı bulunmamıştır [65, 66]. Yedi tane randomize kontrollü klinik çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, nötropenik ateş gelişen kanserli hastalarda başlangıç empirik tedavisine rutin gram-pozitif etkili antibiyotik eklemenin, tüm sebeplere bağlı mortalitesi üzerinde azaltıcı etkisi gösterilememiştir [67]. *Enterokok* ve *S. aureus* türlerinin geliştirdiği vankomisin direnci, rutin vankomisin kullanımının önündeki en büyük engeldir [1]. Bununla birlikte nötropenik ateşli hastada, aşağıdaki durumlardan herhangi birinin saptanması durumunda başlangıç antibiyotik tedavisine gram-pozitif etkili antibiyotik eklenmesi önerilir [1];

- Hemodinamik instabilite veya ağır sepsis bulgularının varlığı
- Pnömoni
- Kültür üremelerinde gram-pozitif etken saptanması
- Kateter ilişkili infeksiyon odağının olması
- Deri veya yumuşak doku infeksiyonunun varlığı
- Proflaktik olarak kullanan florokinolon tedavisinin streptokok türlerini kapsamadığı ve empirik antibiyotik tedavisi olarak seftazidim başlanan nötropenik ateşli hastalarda ağır mukozit geliştiği durumda, bu hastalar viridans streptokoklarla ile oluşabilecek sepsis ve akut respiratuar distres sendromu için risk artacağından, gram-pozitiflere etkili ajan kullanımı önerilmektedir [68, 69].

### 2.1.13 Nötropenik ateşli hastada tedavi modifikasyonları

Nötropenik ateşli hastada tedavi modifikasyonu aşağıdaki prensipler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır [1];

- Hastaların başlangıç tedavileri, hastanın klinik gidişatına ve alınan örneklerin sonucuna göre değiştirilmelidir.
- Açıklanamayan nötropenik ateş durumu 2-4 gün devam eden hastalar, klinik durumları stabilse takip edilir. Dökümente edilmiş infeksiyon varlığında antibiyotik tedavisi, infeksiyon odağına ve izole edilen patojenin antibiyotik duyarlılığına göre gerekirse değiştirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olan, ateşi 4-7 gün devam eden ve beklenen nötropenik gün sayısının >7 gün olduğu hastalara empirik antifungal tedavi başlanmalıdır. Başlanacak antifungal tedavi bu hasta grubunda en sık saptanan fungal etkenlere (*Candida* ve *Aspergillus* türleri) yönelik olmalıdır. Bu nedenle amfoterisin B, kaspofungin, vorikonazol veya itrakonazol tedavisi önerilmektedir.
- Vankomisin veya diğer gram pozitif etkili antibiyotiklerin uygulaması (Linezolid, daptomisin), 2-3 gün içinde gram pozitif odak saptanamamışsa durdurulmalıdır. Vankomisin'in aşırı kullanımı dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına neden olabilir. (örn. vankomisin dirençli enterokok).
- Nötropenik ateşi devam eden ve hemodinamik olarak instabil olan hastaların başlangıç antibiyotik tedavileri gram-negatif, gram-pozitif, anaerob ve fungusları kapsayacak şekilde genişletilmelidir.
- Oral ülserler, *Herpes simplex virüsü* veya *Candida* türlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Asiklovir ve/veya flukonazol tedavisi bu bulgu saptanırsa tedaviye eklenmelidir.
- Yatan hastalarda gelişen ishal ile birlikte karın ağrısı, bulantı, kusma gibi semptomlar mevcut ise, *Clostridium difficile* için yapılan testler sonuçlanıncaya kadar, empirik metronidazol veya vankomisin tedavisi başlanmalıdır.

#### 2.1.14 Florokinolon grubu antibiyotikler

Florokinolonların ilk üyesi olan nalidiksik asit, 1962 yılında antimalaryal bir ajan olan klorokinin saflaştırılması esnasında ortaya çıkan ara ürün olarak keşfedilmiştir. Nalidiksik asit sadece gram-negatif aerobik çomaklara etkili bulunmuştur. Dar spektrumlu olması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, kullanımını sadece gram-negatif çomakların neden olduğu üriner sistem infeksiyonları

ile sınırlı kalmıştır [70]. Ancak daha sonraki yıllarda nalidiksik asite karşı bakterilerin kolay direnç oluşturmaması ve bu bileşiğin özellikle plazmid kökenli dirence duyarsız oluşu dikkatleri tekrar bu grup üzerine toplamıştır. Özellikle 1980’li yıllardan sonra geliştirilen florokinolonlar veya 4-kinolonlar adı verilen yeni kinolon türevleri nalidiksik asite göre daha geniş etki alanı, daha iyi invitro etkinlik ve daha iyi farmakokinetik özellikleri ile çok değişik enfeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılmaya başlanmış yeni ajanlardır.

Florokinolonlar sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkinliklerine dört gruba ayrılırlar (Tablo 1) [71]. Daha önce belirtildiği gibi; klinik kullanıma ilk giren kinolon olan nalidiksik asit sadece gram-negatif enterik bakterilere etkili ve kullanımı üriner sistem enfeksiyonları ile kısıtlı dar etkili bir ajandır [70]. Florokinolonlar veya 2. kuşak kinolonlar ise (norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, ve siprofloksasin) nalidiksik asite nazaran 100-200 kat daha potent antibiyotik olarak antibakteriyel tedavide çok önemli yer edinmişlerdir. Norfloksasin bu grubun ilk üyesidir. Kinolon molekülüne 6. pozisyonda flor eklenmesi ile elde edilmiştir. Florokinolon ismini bundan dolayı almışlardır. Genel olarak aralarında küçük farklılık olmasına karşın bu gruptaki ajanların tümü *Enterobacteriaceae* ailesine çok iyi etkinlik gösterirler. *P.aeruginosa*’ya karşı en iyi etkinlik siprofloksasinde görülür. Bu grupta siprofloksasin ve ofloksasin solunum yolu patojenlerinden *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve klamidy, mikoplazma ve *Legionella* gibi atipik mikroorganizmalara etkilidir. Üriner sistem enfeksiyonlarıyla birlikte sistemik enfeksiyonların tedavisinde de kullanılabilirler.

İkinci kuşak florokinolonların geniş etki spektrumuna rağmen gram-pozitif etkinliği özellikle *S. pneumoniae*’ya etkinliğinin zayıf olması kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca anaerob bakterilere de etkinlikleri iyi değildir [72]. *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealiticum* gibi nongonokoksik üretrit etkenlerine siprofloksasin orta derecede etkilidir. Siprofloksasin ve ofloksasin *Mycobacterium tuberculosis*’e orta düzeyde etkindir. Kendi aralarında kıyaslandığında siprofloksasin ofloksasinden daha etkindir [73].

Üçüncü kuşak kinolonların (levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin) ortak özelliği *S. pneumoniae*’ye karşı etkili olmalarıdır. 4.kuşak florokinolonlar ile birlikte solunum yolu kinolonları olarak da adlandırılırlar. Kinolon çekirdeğinde C-7

pozisyonunda piperazin grubunda değişiklik ile streptokoksik aktivite kazanmışlardır. *P. aeruginosa*'ya karşı etkinlikleri 2.kuşak üyelere göre düşüktür [74]. Bu gruptaki antibiyotiklerden sparfloksasin ve grepafloksasin yan etkileri nedeniyle kullanımı yasaklanmıştır. 2.kuşak kinolonlara göre yarı ömürleri daha uzundur ve günde tek doz olarak kullanılır.

Dördüncü kuşak kinolonların diğer gruplardan en önemli farkı *Bacteroides fragilis* gibi anaeroblara olan etkinlikleridir. *S. pneumoniae*'ye etkileri 3.grup üyelerine göre daha fazladır [74]. *P. aeruginosa*'ya karşı etkinlikleri 2.kuşak üyelere göre düşüktür. Serum yarı ömürleri uzundur ve günde tek doz kullanılırlar.

**Tablo 1.** Florokinolonların farmakodinamik sınıflaması

Grup	1.Kuşak	2.Kuşak	3.Kuşak	4.Kuşak
Antibiyotikler	Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin	Siprofloksasin Ofloksasin Pefloksasin Norfloksasin Enoksasin Fleroksasin Lomefloksasin	Levofloksasin Grepafloksasin* Sparfloksasin* Temafloksasin*	Moksifloksasin Gatifloksasin Gemifloksasin* Sitafloksasin* Clinafloksasin* Travofloksasin*
Mikrobiyolojik etkinlik	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> Atipik mikroorganizmalar	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> (±) <i>S. pneumoniae</i> Atipik mikroorganizmalar	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> (±) <i>S. pneumoniae</i> Anaeroblar Atipik mikroorganizmalar
Kullanım alanı	Üriner sistem	Üriner sistem Sistemik infeksiyon	Üriner sistem Sistemik infeksiyon	Üriner sistem Sistemik infeksiyon

\* Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

Kinolonların oral emilimleri iyi olup oral biyoyaralanımları bazı ajanlar (ofloksasin, levofloksasin) için %100'e ulaşmaktadır. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin hem oral hem de parenteral formülasyonları bulunmaktadır. Gemifloksasinin ise sadece oral formülasyonu mevcuttur.

Üriner sistem infeksiyonları, cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar, gastrointestinal infeksiyonlar, osteomyelit, alt solunum yolu infeksiyonları ve meningokokal profilaksi, nötropenik hastada profilaksi kinolonların kullanıldıkları önemli alanlardır. Bu denli geniş kullanım alanı olan bir antibiyotik grubunda yoğun kullanıma bağlı direnç gelişimi tedavi başarısını etkileyen en önemli unsurdur.



Antibiyotik direncinin çok yüksek seviyelere çıktığı günümüzde akılcı antibiyotik kullanımı çok büyük önem arz etmektedir .

### **2.1.15 Florokinolonların etki mekanizması**

Florokinolonlar bakteriyel DNA sentezini doğrudan inhibe eden klinik kullanımdaki tek antibiyotik sınıfıdır. Bu etkiyi bakteride DNA replikasyonu için esansiyel ve hayati önemi olan DNA-giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV adlı iki enzimi inhibe ederek yaparlar. Bu iki enzimin ve DNA'nın oluşturduğu komplekse bağlanarak bu kompleksin ilerleyişini durdururlar ve sonuçta DNA sentezi bozulur [75]. Bunun sonucunda bakteri DNA'sı hasar görerek bakterinin ölümüne neden olur. Etkileri doz bağımlı olarak bakterisidaldir.

Bakterilerde zarla çevrili bir çekirdek olmadığından bakteri DNA'sı stoplazma içinde yerleşmiştir. Bakteri DNA'sının stoplazmada daha az yer kaplayarak yerleşmesi için kendi etrafında kıvrımlar oluşturur. Bu durum kromozomun bakteri hücresi içine yerleşmesine yetmez ve kıvrımlar bir RNA çekirdeği etrafına ikinci kez bu defa ters yönde sıkışmaya uğrarlar. Bu olaya *supercoiling* (süper kıvrılma) adı verilir. Bunun sonucunda kromozom ancak bakteri içine yerleşebilir. DNA işlevlerinin devam ettirilebilmesi ve bakterilerin yaşamı için *supercoiling* olayı son derece önemlidir. Bakteri hücresinde bu olayı yöneten, kromozom halkalarını önce açıp daha sık kıvrım yapılmasını sağlayan ve sonra açılan uçları tekrar birbirine bağlayan enzim DNA-giraz enzimidir. Kinolonlar bakteri hücresinde DNA-giraz enzimine bağlanırlar ve enzim fonksiyonlarını inhibe ederler. Bunun sonucunda da DNA'nın negatif yöndeki *supercoiling*'i engellenir ve bölünemeyen bakteriler anormal şekilde uzayarak ölürler.

### **2.1.16 Kinolonlara karşı gelişen direnç mekanizması**

Kinolonlara karşı direnç kromozomal genlerdeki mutasyon veya plazmid mutasyonları yoluyla ortaya çıkabilir [76]. Genlerdeki mutasyon ile;

- DNA-giraz ve topoizomeraz IV enzimlerinin yapısında değişiklik meydana gelerek ilacın enzime bağlanması azalır.

- Stoplazmik membranda ilacı hücre dışına atan pompa üretimi ve ilacı hücre içine geçiren kanalların yapısının değişimi ile hücre içine geçiş azalır.

Hedef enzimde değişiklik oluşması GYR-A genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve yüksek düzeyde kinolon direncine neden olur. Dirençli bakterilerin Gyr-A alt üniteleri ele alındığında, dirence neden olan aminoasit değişimlerinin genellikle amino ucundaki enzim aktif bölgesinde bulunan bir tirozin (Tyr-122) molekülünün çevresinde yer aldığı görülmektedir. Bu tirozin molekülü topoizomerizasyon sırasında kesilmiş DNA uçlarına kovalan olarak bağlanmaktadır. Kristallografik analizler de dirence yol açan aminoasit değişimlerinin kinolonların bağlandığı kısmı oluşturan üç boyutlu bir bölgede toplandığını göstermektedir. Bu bölgeye kinolon direncini belirleyen bölge (*Quinolone Resistance Determining Region*) adı verilmektedir. Özellikle *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *H. influenzae*'da görülen bu tür direnç genellikle tüm kinolonlara karşı oluşmaktadır. GYR-B geninde oluşan mutasyonlara bağlı gelişen direnç ise daha nadir olup tüm kinolonlara karşı olmayabilir [77, 78]. Ayrıca topoizomeraz IV genindeki mutasyonda dirence yol açabilir [78]. Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında değişkenlik göstermektedir. Genel olarak gram-negatif bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA giraz iken, gram-pozitif bakterilerde ise topoizomeraz IV'tür [79, 80].

İlacın hücre içine alımının azaltılması şeklinde gelişen direnç, gram-negatif bakterilerin dış membran porinlerinin yapısında oluşan değişiklikler nedeniyle ortaya çıkar. Dış membran porininin (Omp F proteininin) sentezinin iki genetik lokustaki mutasyonu sonucu dış membran proteinlerinin sentezi değişir [78]. Bu direnç söz konusu olduğunda sadece kinolonlara karşı değil başka grup antibiyotiklere karşı da direnç görülmektedir. Son yıllarda florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir [78]. Bakterilerdeki pompa sistemleri substratları olan ilaçlardan herhangi birinin kullanımı ile indüklenebilir ve tüm substratlara karşı direnç gelişimine neden olur. Florokinolon grubu antibiyotiklerin atılımı ile ilgili pompalar *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S. maltophilia*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* gibi insan sağlığı yönünden önemli birçok türde bulunmaktadır.

Genellikle kinolon direncinin görülebilmesi için pompa sistemlerinin aşırı üretilmesi gereklidir. Bu da pompa proteinlerinin ekspresyonunu arttıran ve genellikle kontrol genlerini ilgilendiren kromozomal bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Pompa sistemlerinin indüklenmesi ile sadece florokinolonlara değil, pompanın substratları olan beta-laktamlar, kloramfenikol, tetrasiklinler, trimetoprim gibi farklı antibiyotiklere karşıda çoğul direnç görülmektedir [81, 82].

Klinikte kullanım sıklığı ile orantılı olarak bütün florokinolonlara karşı bir direnç geliştirdiği bildirilmiştir. Göreceli olarak daha sık direnç kazandığı bildirilen bakteriler *P.aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *S.aureus* ve *E.coli* suşlarıdır. İdrarda genellikle yüksek konsantrasyonda bulduklarından kateterli hastalar hariç, idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi sırasında direnç gelişmesi çok seyrek görülen bir olaydır [83, 84]. Kinolon direnci için risk faktörleri olarak önceden antibiyotik kullanımı, uzun süreli hospitalizasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış, altta yatan hastalığı olmak, bakterinin geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi sayılabilir.

İlk florokinolonların çoğu benzer mutasyonlardan beraber etkilenmektedir. Bu nedenle bu tip bir kinolona dirençli izolatta benzer nitelikteki bir başka kinolona çapraz direnç görülmektedir. Bu tip dirence örnek olarak siprofloksasin ve ofloksasin veya levofloksasin arasındaki direnç verilebilir. Ancak yeni florokinolonların özellikle de C8 metoksi türevlerinin geliştirilmesi ile yeni bir kinolon direnç paterni ortaya çıkmıştır. Bu yeni kinolonların eski türevlere direnç gelişimine neden olan mutasyonlardan eşit derecede etkilenmediği öne sürülmektedir. Özellikle gram-pozitif bakterilerde gözlenen bu durum, dikotom (ayrık) direnç olarak tanımlanmaktadır. Dikotom dirençte iki kinolonun direnç gelişim paterni dallanan bir ağaca benzemekte, oluşan mutasyonlar ajanlardan birini etkilerken diğerini eşit derecede etkilememektedir. Dikotom direncin olası nedenleri arasında ilacın hücredeki primer hedefinin değişik olması, hem DNA giraz, hem topoizomerez IV'e eşit derecede bağlanması, hücredeki letal etkinin fazla olması sayılabilir [85, 86].

Plazmid aracılı direnç *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobakter* ve diğer enterik bakterilerin bazı türlerinde saptanmış olan ve bu bakterilerdeki plazmid tarafından kodlanan Qnr proteinlerinin, kinolona karşı DNA-giraz enzimini korunması ile oluşur [87, 88]. Plazmid ilişkili direnç düşük seviyede kinolon direnci

oluşturur fakat diğer antibiyotik gruplarına karşı dirence neden olabilir. Plazmid ilişkili direnç gelişen bakterilerde beraberinde kromozal mutasyona bağlı direnç gelişmesi, yüksek seviyede kinolon direncinin eşlik ettiği çoklu antibiyotik direncine neden olabilir. Mutasyonların artarak birikmesi bu türlerde yüksek seviyede dirence neden olur.

Robicsek A. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada [89], 1999-2004 yılları arasında toplanan 313 seftazidim dirençli *Enterobacteriaceae* Qnr geni için taranmış ve sonucunda; *K.pneumoniae*'lerin %20'sinde, *Enterobacter spp*'lerin %31'inde ve *E.coli*'lerin %4'ünde Qnr geni saptanmıştır.

Son zamanlarda Qnr proteinleri ile oluşan dirence benzer 2 ayrı plazmid ilişkili direnç gösterilmiştir. Bu direnç genleri diğer antibiyotik direnç genleriyle aynı plazmid üzerindedir:

- İlk direnç vakası, florokinolon modifiye edici enzim, plazmidde kodlanan bir genin mutasyonu sonucu aminoglikozid asetiltransferaza dönüşümü sonucunda siprofloksasine karşı düşük seviyede direnç geliştirmekle birlikte, tobramisin ve amikasin yüksek seviyede direnç geliştirdiği gösterilmiştir [90]. Bu enzim 1999'dan beri bilinmesine rağmen günümüzde *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Enterobacter spp.*'de yaygın olarak bulunmaktadır [91].
- İkinci direnç vakası, plazmid tarafından kodlanan efflux pompası, QepA proteini (norfloksasin ve siprofloksasin gibi kinolonları hücre dışına pompalar) düşük seviyede dirence neden olur[92]. İkinci bir plazmid ile kodlanan efflux pompası OqxAB proteindir ve insan ve domuzlardaki *E.coli* türlerinde saptanmıştır [93].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik araştırmamız 2 bölümden oluşmak üzere tasarlanmıştır. Birinci bölümde Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hematoloji-Onkoloji servislerinde Kasım 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında yatarak takip edilmekte olan yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların (AML, ALL, Burkitt lenfoma, allojenik ve otolog KHN yapılan hastalar), *QR E. coli* ile kolonizasyon sıklığının saptanması ve levofloksasin profilaksisinin bu hasta grubunda barsak florasındaki *QR E. coli* oluşumuna etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 36 ay boyunca merkezimizdeki hematoloji-onkoloji servislerinde yatan 142 hasta (207 episod) prospektif olarak takip edilmiştir. Hastalardan levofloksasin profilaksisi almadan önce bir kez ve aldıktan sonra 4 hafta boyunca haftada birer kez perirektal sürüntü örnekleri alınmıştır. Bu rnekler İnfeksiyon Hastalıkları nitesi Araştırma Laboratuvarı'na taşıma besiyeri içinde taşınmıştır. Laboratuarda en geç 12 saat içinde içinde 1 µg/ml siprofloksasin içeren MacConkey agara ekildikten sonra, *E. coli* olduğu şüphe edilen koloniler API E (Bio Merieux, France) ile tanımlanmıştır. Bakterilerin kinolon direnci disk difüzyon yöntemiyle CLSI nerilerine göre belirlenmiştir.

Her hastanın tek bir atağından, tek bir *QR E. coli* alınarak bu izolatların geşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve ESBL varlığı belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılığı ampicilin, gentamisin, amikasin, sefazolin, sefuroksim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit, sefoksitin, sefotaksim, ertapenem, imipenem, trimetoprim-sülfametoksazol diskleri (Oxoid, UK) ile planmıştır. ESBL varlığı Etest (Bio Merieux, France) kullanılarak saptanmıştır ve ESBL pozitif olduğu saptanan izolatlarda CTX-M varlığı araştırılmıştır. Ertapeneme dirençli olan izolatlarda OXA-48, NDM-1, KPC, IMP, VIM varlığı araştırılmıştır. Aynı işlemler bu hastalardan yatış süresince kan kültürlerinden elde edilen *E. coli* izolatlarına da uygulanmıştır.

Araştırmanın ikinci kısmında, levofloksasin profilaksisinin yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların (AML, ALL, Burkitt lenfoma, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar) morbidite, mortalite, infeksiyon sıklığı ve infeksiyon etkeni olarak izole edilen patojenlere etkisi incelenmiştir. Bu amaçla

Ocak 2006-Nisan 2013 tarihleri arasında (100 ay), levofloksasin profilaksisi almış 80 hasta (vaka grubu, 248 nütropenik atak), levofloksasin profilaksisi almamış olan 103 hasta (kontrol grubu, 356 nütropenik atak) ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların kemoterapi aldıktan sonra, nütropenik döneme girip (mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$ ) tekrar nütropenik dönemden çıktıktan sonra taburcu oldukları veya sonraki kemoterapi aldıkları döneme kadar geçen süre, bir nütropenik atak atağı olarak kabul edilmiştir. Vaka ve kontrol grubundaki hastalar bu ataklardaki klinik özelliklerine ve bulgularına göre karşılaştırılmıştır. Her iki grubun demografik bilgileri, yatış süresince klinik takip bulgu ve belirtileri, hasta dosyalarından, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri online veri sisteminden ve Hacettepe Üniversitesi Erişkin Enfeksiyon Hastalıkları bölümü hasta takip kartlarından elde edilmiştir. Vaka ve kontrol grubu hastalarının yaş, cinsiyet, komorbidite, nütropenik ataklarının gün sayıları, nütropeni gün sayıları, kemoterapi almadan önceki performansları (ECOG), nütropenik atağın başlangıcında hematolojik kanserin durumu (aktif hastalık, remisyon veya kür) ve nütropenik atağın sonundaki kemoterapiye yanıt durumu (tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız), atak sonunda hastanın klinik durumu (tam remisyon, aktif hastalık, exitus) relaps varlığı, levofloksasin kullanım günü, son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü, radyoterapi alıp almadıkları, sistemik kortikosteroid kullanımları, antiviral profilaksi alıp almadıkları, antifungal profilaksi alıp almadıkları, trimetoprim-sulfametoksazol profilaksi alıp almadıkları, yoğun bakım yatış hikayeleri ve kaldıkları gün sayısı, entübasyon hikayesi ve entübe kaldıkları gün sayısı, yoğun bakım ile ilişkili infeksiyon varlığı, *vankomisin dirençli E. coli* ile kolonize olup olmadıkları, nütropenik ateş varlıkları ve nütropenik ateşli gün sayıları, nütropenik ateş nedeni (mikrobiyolojik dökümente infeksiyon, klinik dökümente infeksiyon, odağı saptanamamış nütropenik ateş), nütropenik atakta ortaya çıkan infeksiyonlar (bakteremi, kateter infeksiyonu, fungemi, fungal kateter infeksiyonları, pnömoni, fungal pnömoni, tiflit vb.), kültür üremeleri, kullandıkları antibiyotik ve kullanım gün sayısı, antifungal ve kullanım gün sayısı, antiviral ve kullanım gün sayıları not edilmiştir.

Araştırmada kullanılan perirektal sürüntü örnekleri ve bu örneklerden elde edilen izolatların laboratuvar tetkikleri bu hastalık grubu için rutin istenen bir tetkik değildir. Bundan dolayı araştırmanın maliyetleri için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel

Araştırma Proje Birimi'ne başvurulmuştur. Araştırma projesi bu birim tarafından kabul edilmiş ve harcamalar bu birim tarafından finanse edilmiştir.

### **3.1 Araştırmanın etik yönü**

Araştırmamız prospektif, gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Tüm olguların yazılı onam formu alınmıştır. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun onayı alınmıştır (Etik Kurul Görüşme Tarihi: 12.11.2009, Karar no:12).

### **3.2 Çalışmaya alınma kriterleri**

Yüksek riskli hematolojik kanserli olmak ve kemoterapi sonrası nötropenik döneme girmek.

### **3.3 Çalışmadan çıkarma kriterleri**

Kemoterapi alamayan genel durumu bozuk hastalar veya kemoterapi sonrası nötropeniye girmeyen hastalar.

### **3.4 Çalışmaya son verme kriterleri**

Hastanın altta yatan hastalığına, enfeksiyona veya tedavi sonrası gelişen komplikasyonlara bağlı olarak exitus olması.

### **3.5 İstatiksel analiz**

Çalışma sonucu elde edilen bilgiler “*SPSS 16 for Windows*” (*Statistical Package for the Social Sciences 16*) programına aktarıldı. Yine aynı bilgisayar programı kullanılarak verilerin istatistiği yapıldı. Sayısal değişkenler, normal dağılım varsayımını sağlayanlarda bağımsız guplarda Student's T-testi, normal dağılım varsayımını sağlamayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ki-kare testi uygulandı. 2x2 düzeni için gözelerdeki beklenen değere göre (<25) Fisher ya da (> 25) Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik

olarak normal dağılım gösterenlerde ortalama (*mean*) ve standart sapma kullanıldı. Normal dağılım göstermeyenlerde ortanca (*median*), en düşük (*minimum*) ve en yüksek (*maksimum*) değerler kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Yüksek riskli hematolojik kanserli (kinolon profilaksisi verilen) hastalarda kinolon dirençli *E. coli* varlığının saptanması

Hematoloji-onkoloji servislerinde Kasım 2009-Aralık 2012 yatarak takip edilmekte olan yüksek riskli hematolojik kanserli 142 hasta 207 nütropenik atak döneminde takip edildi. Hastaların yaşının ortanca değeri 49 (17-75) olarak saptandı. Bu hastaların 85'i (%59,9) erkek, 57'i (%40,1) kadındı. Bu hastalardan 29'u (%22,5) ALL, 66'i (%46,4) AML, 2'si Burkitt lenfoma (%1,4), 8'i (%5,6) NHL, 26'sı (%18,3) otolog KHN, 9'u (%6,3) allojeneik KHN hastasıydı. Hastaların tamamı levofloksasin profilaksisi aldı. Takipteki hastaların 142'sinden 60'ında (%42,2) kinolon profilaksisinden önce alınan perirektal sürüntü örneğinde *QR-E. coli* izole edildi. *QR-E. coli* ile kolonize olmayan 82 hastanın 11'inden çeşitli nedenlerden dolayı (ölüm, taburculuk vb.) ikinci örnek alınamadı. Geriye kalan 71 hastanın 33'ünde (%46,4) takipte *QR-E. coli* izole edilirken, 38 hastada (%53,6) kinolon profilaksisine rağmen *QR-E. coli* ile kolonizasyon ortaya çıkmadı. Hastalardan 4'ü başlangıçta (kinolon profilaksisi almadan önce) *QR-E. coli* ile kolonize olmamasına rağmen, ikinci atağında kolonize olup sonraki ataklarda tekrar kolonizasyonları kayboldu. Yine hastaların 8'i başlangıçta *QR-E. coli* ile kolonize iken takipteki ataklarında kolonizasyonları kaybolduğu saptandı. Çalışmanın sonunda toplamda 84 (%59,1) hasta *QR-E. coli* ile kolonize olduğu saptandı.

Bu çalışmada *QR-E. coli* ile kolonizasyon saptanan hastaların her bir atağından tek bir izolat alındı. Toplamda 207 hasta atağından 141 *QR-E. coli* izolatı çalışma için kabul edildi. Bu izolatların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumu belirlendi ve tablo 2 ve grafik 1'de gösterilmiştir. Bu izolatların 57'sinde (%40) ESBL pozitifliği saptandı. ESBL pozitif saptanan 57 izolatın 3'ünde (%5,2) AmpC ve 38'inde (%66) CTX-M pozitifliği saptandı. İzolatların 4'ünde ertapeneme karşı direnç belirlendi. Bu 4 izolatın 3'ünde (%75) OXA-48 pozitif iken, NDM-1, KPC, VIM ve IMP genleri saptanmadı. Çalışmaya alınan 142 hastada yatış süresince 15 *E. coli* bakteremisi gelişti. Bu izolatların tamamı kinolona karşı dirençliydi. Bu izolatların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları tablo 3 ve grafik 2'de gösterilmiştir. Bu izolatların 8'inde (%53) ESBL pozitifliği saptandı. ESBL pozitif

saptanan 8 izolatin 2'sinde (%25) CTX-M pozitif saptanırken hiçbir izolatta AmpC pozitifliği saptanmadı.

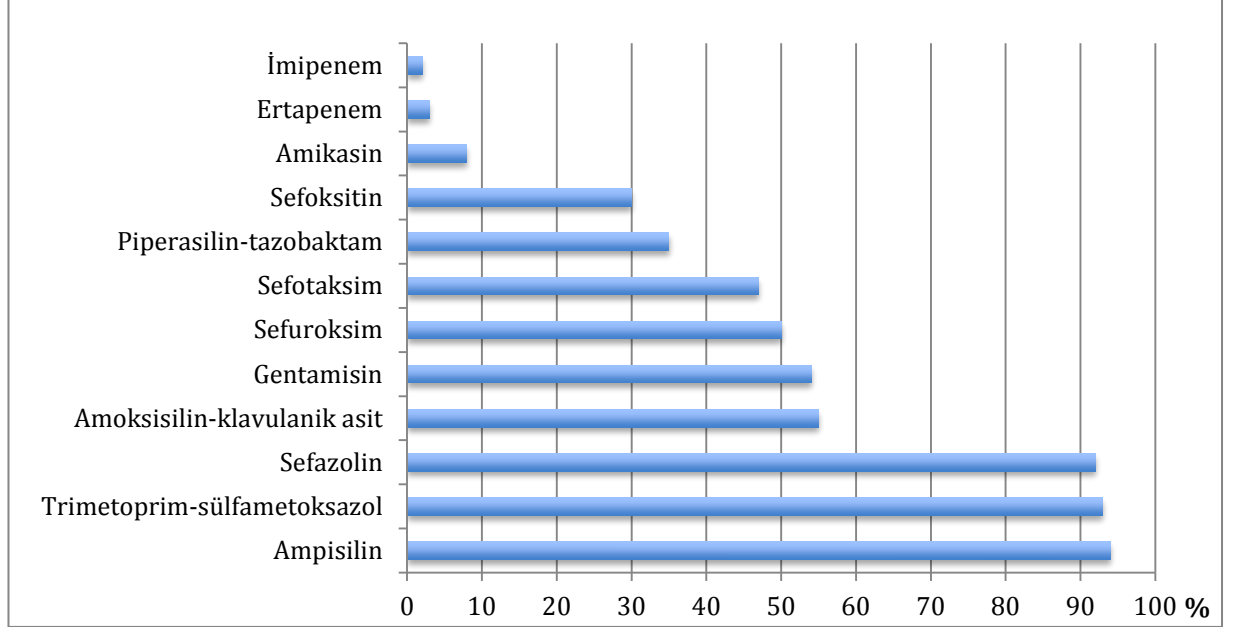
**Tablo-2.** Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların rektal sürüntü kültürlerinden izole edilen 141 adet *QR E. coli* izolatinın çeşitli antibiyotiklere direnç durumu

Antibiyotik	Duyarlı, örnek sayısı (% duyarlı)	Dirençli, örnek sayısı (% direnç)
Ampisilin	8 (5,7)	133 (94,3)
Trimetoprim-sülfametoksazol	10 (7,1)	131 (92,9)
Sefazolin	12 (8,9)	129 (91,5)
Amoksisilin-klavulanik asit	64 (45,4)	77 (54,6)
Gentamisin	65 (46,1)	76 (53,9)
Sefuroksim	70 (49,6)	71 (51,4)
Sefotaksim	75 (53,2)	66 (46,8)
Piperasilin-tazobaktam	92 (65,2)	49 (34,8)
Sefoksitin	100 (70,9)	41 (29,1)
Amikasin	130 (92,2)	11 (7,8)
Ertapenem	137 (97,2)	4 (2,8)
İmipenem	138 (97,9)	3 (2,1)

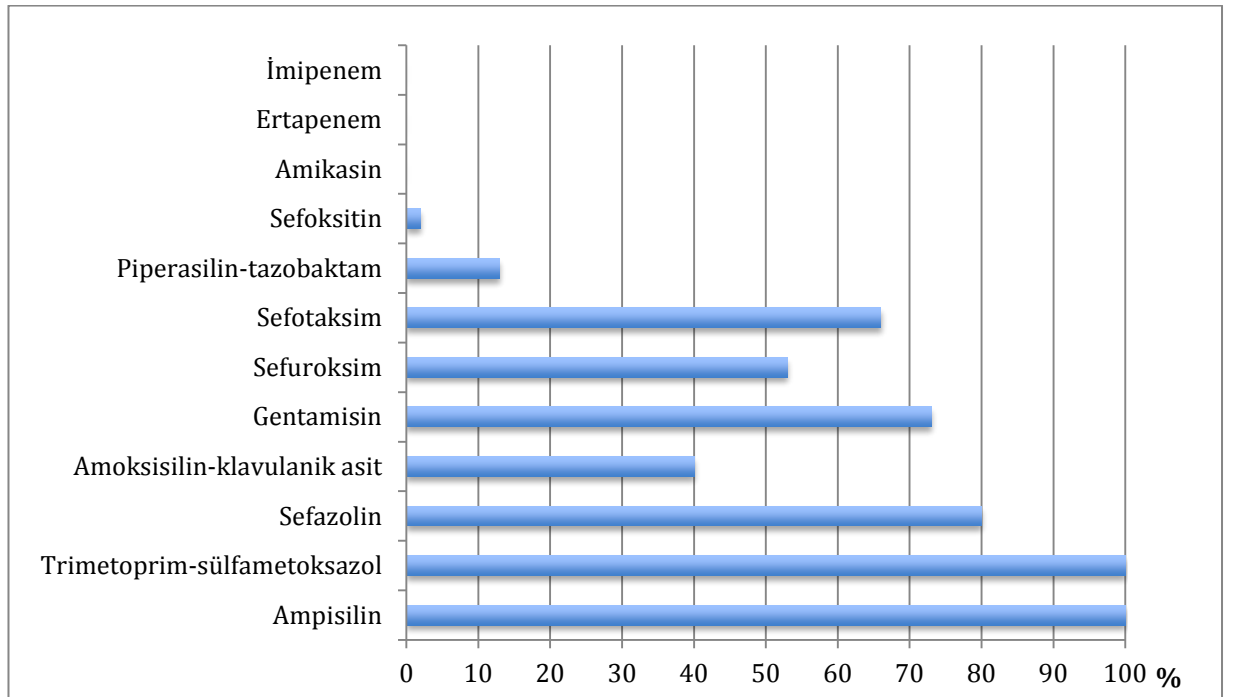
**Tablo-3.** Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların kan kültürlerinden izole edilen 15 adet *QR E. coli* izolatinın çeşitli antibiyotiklere direnç durumu

Antibiyotik	Hassas izolat sayısı (%duyarlı)	Dirençli izolat sayısı (%direnç)
Ampisilin	-	15 (100)
Trimetoprim-sülfametoksazol	-	15 (100)
Sefazolin	3 (20)	12 (80)
Amoksisilin-klavulanik asit	9 (60)	6 (40)
Gentamisin	4 (26,7)	11 (73,3)
Sefuroksim	7 (46,7)	8 (53,3)
Sefotaksim	5 (33,3)	10 (66,7)
Piperasilin-tazobaktam	13 (86,7)	2 (13,3)
Sefoksitin	12 (80)	3 (20)
Amikasin	15 (100)	-
Ertapenem	15 (100)	-
İmipenem	15 (100)	-

**Grafik 1.** Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların rektal sürüntü örneklerinden elde edilen 141 adet *QR-E. coli* izolatının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu



**Grafik 2.** Yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen 15 adet *QR- E. coli* izolatının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu



#### **4.2. Levofloksasin profilaksisi alan ve almayan akut lösemi hastalarının karşılaştırılması**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji servislerinde Ocak 2006-Nisan 2013 tarihleri arasında yatarak kemoterapi alan veya allojeneik KHN yapılan akut lösemili (ALL, AML) 183 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 80 levofloksasin profilaksisi alan hasta (249 nötropenik atak) ve 103 levofloksasin profilaksisi almayan hasta (355 nötropenik atak) dahil edildi. Merkezimizde allojeneik KHN yapılan hastalara rutin kinolon profilaksisi uygulanmaktadır. Akut lösemi hastalarına rutin kinolon profilaksisine ise çalışmamızın başlangıç tarihiyle birlikte başlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızdaki vaka grubunu Ocak 2006-Nisan 2013 tarihleri arasında allojeneik KHN yapılan hastalar ile Kasım 2009- Nisan 2013 tarihleri arasında yatarak kemoterapi alan akut lösemi hastaları oluşturmuştur. Çalışmamıza dahil olan 79 hasta (247 nötropenik atak) prospektif izlenmiştir. Geriye kalan 104 hastanın (357 nötropenik atak) verileri retrospektif olarak elde edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşlarının ortanca değeri 45 (17-86) olarak saptandı. Levofloksasin profilaksisi almış hastaların yaşlarının ortanca değeri 41 (17-77) iken, kontrol grubunun (levofloksasin profilaksisi almamış hastalar) yaşlarının ortanca değeri 47 (17-86) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,024$ ). Hastaların 103'ü (%56,2) erkek, 80'i (%43,8) kadındı. Altta yatan hematolojik kanserleri 56 (30,6) hastada ALL, 127 (59,4) hastada AML idi. Hastaların demografik verileri ve komorbid hastalıkları tablo 4'te gösterilmiştir. Komorbid hastalıklarından diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda 6 AML hastasının MDS öyküsü varken, çalışma grubundaki AML hastalarının hiçbirinde MDS öyküsü yoktu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,036$ ).

**Tablo 4.** Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının demografik bilgilerinin karşılaştırılması.

Karakteristik	Profilaksi alanlar (n=80 )	Profilaksi almayanlar (n=103)	P değeri
<b>Çinsiyet</b>			
Erkek (n=103, %)	47 (45,6)	56 (54,4)	0,553
Kadın (n=80, %)	33 (41,2)	47 (58,8)	0,553
<b>Yaş (Ortanca/Aralık)</b>	41 (17-77)	47 (17-86)	<b>0,024</b>
<b>Kanser tipi</b>			
ALL (n=56, %)	26 (46,4)	30 (53,6)	0,623
AML (n=127, %)	54 (42,5)	73 (57,5)	0,623
<b>Eşlik eden hastalık</b>			
DM (n=17, %)	6 (35,3)	11 (64,7)	0,462
HT (n=24, %)	7 (29,2)	17 (70,8)	0,123
KAH (n=8, %)	2 (25)	6 (75)	0,275
KOAH (n=3, %)	-	3 (100)	0,258
KBY (n=0, %)	-	-	
MDS (n=6, %)	-	6 (100)	<b>0,036</b>
Malignite*	2 (33,3)	4 (66,7)	0,697

AML: akut myeloblastik lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

\*: 1 hastada akciğer kanseri, 1 hastada Non hodgkin lenfoma, 1 hastada over ca, 1 hastada Primitif nöroektodermal tümör (PNET), 2 hastada prostat kanseri,

Hastaların nötropenik atak dönemlerindeki kemoterapi almadan önceki performans durumları, altta yatan hematolojik kanserlerinin hastalık durumları, aldıkları kemoterapi rejimleri, antibiyotik kullanım öyküleri, hematopoetik büyüme faktörü kullanımları, kateter durumları ve levofloksasin dışında kullandıkları profilaksi rejimleri tablo 5'te gösterilmiştir. Levofloksasin profilaksisi alan ve almayan hastaların 565 (%93,5) nötropenik atak döneminde, kemoterapi almadan önceki performansları, ECOG performans skalasına göre 0-1'di ve her iki grup için benzerdi. Hastaların ECOG performans skoru levofloksasin profilaksisi alan hastalarda, 7 nötropenik atak döneminde, almayan hastalarda 20 nötropenik atak döneminde 2'ydi (toplamda 27 nötropenik atak, tüm atakların % 4,4'ü). Bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,012$ ). Hastaların altta yatan hematolojik kanserleri, 224 nötropenik atak döneminde tedavi öncesi aktif hastalık döneminde, 332 nötropenik atak döneminde hastalar kemoterapi sonrası remisyon dönemindeydi. Sonuç olarak toplamda 556 nötropenik atak döneminde (tüm atakların % 92'si) levofloksasin profilaksisi alan ve almayan için altta yatan kanserlerinin durumları benzerdi. Profilaksi almayan hastaların, 12 nötropenik atak döneminde (tüm atakların % 1,9'u) tedaviye yanıtızsız aktif hastalık saptanırken, profilaksi almayan hastalarda saptanmadı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,03$ ). Yine altta yatan hematolojik kanserde remisyon sonrası relaps, profilaksi alan hastaların 21 nötropenik atak döneminde mevcutken, almayan hastalarda remisyon sonrası relaps 15 nötropenik atak döneminde saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,032$ ).

Hastaların tamamı yatarak kemoterapi aldı. Hastalar nötropenik atak dönemlerinin 180'inde indüksiyon kemoterapisi, 365'inde konsolidasyon-idame kemoterapisi, 18'inde relaps sonrası reindüksiyon kemoterapisi aldı. Bu kemoterapilerin oranı (tüm nötropenik atakların % 93,2'sinde) her iki grup için benzerdi. Levofloksasin profilaksisi alan 20 hasta allojeneik KHN hazırlık kemoterapisi alırken, kontrol grubunda 5 hasta allojeneik KHN hazırlık kemoterapisi aldı. Allojeneik KHN hazırlık kemoterapisi toplamda 28 nötropenik atak döneminde verildi. Bu hastaların tümü levofloksasin profilaksisi aldı. Levofloksasin profilaksisi alan hastalar, 56 nötropenik atak döneminde antifungal profilaksi alırken, aynı durum levofloksasin profilaksisi almayan hastalar için 7 nötropenik atak döneminde söz konusuydu.. Antiviral profilaksi, levofloksasin profilaksisi alan hastaların 37 nötropenik atak döneminde verilirken, levofloksasin profilaksisi almayan hastaların 7 nötropenik atak döneminde verildi. Trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi ise, levofloksasin profilaksisi alan hastaların 129 nötropenik atak döneminde kullanılırken, levofloksasin profilaksisi almayan hastaların 19 nötropenik atak döneminde kullanıldı. Sonuçta levofloksasin profilaksisi alan ve almayan hastaların, nötropenik atak dönemlerindeki antifungal, antiviral ve trimetoprim-sulfametoksazol kullanım sıklıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 5.** Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının 604 nötropenik atak dönemlerinin karşılaştırılması

Karakteristik	Profilaksi alanlar (249 nötropenik atak)	Profilaksi almayanlar (355 nötropenik atak)	P değeri
<b>Hastanın performans durumu</b>			
ECOG grade 0 (n=245, %)	108 (44,1)	137 (55,9)	0,239
ECOG grade I (n=320, %)	134 (41,9)	186 (58,1)	0,731
ECOG grade II (n=34, %)	7 (20,6)	27 (79,4)	<b>0,012</b>
ECOG grade III (n=5, %)	-	5 (100)	0,060
<b>Kemoterapi protokolü</b>			
İndüksiyon (n=180, %)	65 (36,1)	115 (63,9)	0,096
Konsolidasyon-idame (n=364, %)	146 (40)	219 (60)	0,450
Relaps sonrası reindüksiyon (n=18, %)	8 (44,4)	10 (55,6)	0,778
KHN hazırlık kemoterapisi (n=28, %)	28 (100)	-	<b>&lt;0,001</b>
<b>Epizod başında hastalık durumu</b>			
Tedavi öncesi aktif hastalık (n=224, %)	84 (37,5)	140 (62,5)	0,153
Tedavi sonrası kür (n=332, %)	144 (43,4)	188 (56,6)	0,236
Tedaviye yanıtız aktif hastalık (n=28, %)	-	12 (100)	<b>0,003</b>
Relaps sonrası aktif hastalık (n=36, %)	21 (51,3)	15 (48,7)	<b>0,032</b>
<b>Antibiyotik kullanım öyküsü (n=303, %)</b>	108 (35,6)	195 (64,4)	<b>0,005</b>
<b>Sistemik kortikosteroid kullanımı (n=390, %)</b>	154 (39,5)	236(60,5)	0,241
<b>GCSF kullanımı (n=524, %)</b>	209 (39,9)	315 (60,1)	0,087
<b>Santral kateter varlığı (n=595, %)</b>	244 (41)	351 (59)	0,379
<b>Radyoterapi (n=38, %)</b>	5 (13,2)	33 (86,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antifungal profilaksisi (n=63, %)</b>	56 (88,9)	7 (11,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antiviral profilaksisi (n=37, %)</b>	37 (100)	-	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tmp-smx profilaksisi (n=145, %)</b>	129 (89)	16 (11)	<b>&lt;0,001</b>

GCSF: Granülosit koloni stimüle eden faktör, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

Çalışmaya alınan hastaların toplam yattığı gün sayıları, toplam takip süreleri (ay olarak), toplam nötropenik kaldıkları gün sayıları, kemoterapiye yanıtları, relaps durumları, çalışmadaki son durumları, mortalite ve etyolojileri tablo 6'da gösterilmiştir. Levofloksasin profilaksisi alan 72 hasta kemoterapi sonrası remisyona girerken, profilaksi almayan 50 hasta kemoterapi sonrası remisyona girdi (p=0,006). Takipte profilaksi alan hastaların 17'sinde , almayan hastaların 11'inde relaps saptandı (p=0,873). Profilaksi alan hastaların 10'u, almayan hastaların 65'inde ölüm

gerçekleşti . Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Her iki grupta en sık ölüm nedeni infeksiyon olarak saptandı. Profilaksi alan hastaların 8'inin ölüm nedeni infeksiyon (3 bakteremi, 4 fungal pnömoni toplamı 7 ediyor), 3'ünün infeksiyon dışı etkendi. Profilaksi almayan hastaların 55'inin ölüm nedeni infeksiyon (11 bakteremi, 5 kateter ilişkili infeksiyon, 5 fungemi, 11 bakteriyel pnömoni, 18 fungal pnömoni, 4 *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, 1 odağı saptanamamış nötropenik ateş), 10'unun nedeni infeksiyon dışı etkenlerdi. Her iki hasta grubunda en sık ölüm nedeni fungal pnömoni olarak saptandı ( levofloksasin profilaksisi alan hastalarda %36,3, almayan %32,7).

Levofloksasin profilaksisi alan ve almayan hastaların, 604 nötropenik atak dönemindeki, klinik bilgileri ve infeksiyon bulgu ve belirtileri tablo 7, 8 ve 9'da gösterilmiştir. Levofloksasin profilaksisinin kullanıldığı nötropenik atak dönemlerinde, hastalarda mikrobiyolojik dökümente ve klinik dökümente infeksiyon sıklığında belirgin azalma saptandı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,010$ ). Profilaksi alan hastaların nötropenik atak dönemlerindeki bakteremi sıklıkları, kateter ilişkili infeksiyon sıklıkları, fungemi sıklıkları ve idrar yolu infeksiyonu sıklıkları, profilaksi almayan hastalara göre daha düşük olarak saptandı. Yine profilaksi alan hastaların nötropenik atak dönemlerindeki bakteriyel pnömoni, fungal pnömoni, tifilit ve sepsis sıklıkları almayan hastalara göre daha düşük olarak saptandı.



**Tablo 6.** Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının karşılaştırılması

Karakteristik	Profilaksi alanlar (n=80 hasta )	Profilaksi almayanlar (n=103 hasta)	P değeri
<b>Toplam yatış günü (ortanca/ (25.-75. persantil))</b>	110 (69,5-175)	64 (24-147)	<b>0,002</b>
<b>Toplam takip süresi* (ortanca/ (25.-75. persantil))</b>	13,5 (6-29,5)	4 (1-23)	<b>0,000</b>
<b>Toplam nötropenik gün sayısı (ortanca/ (25.-75. persantil))</b>	55 (34-82)	37 (19-58)	<b>0,001</b>
<b>Kemoterapiye yanıt (n=122, %)</b>	72 (59)	50 (41)	<b>0,006</b>
<b>Relaps varlığı (n=28, %)</b>	17 (60,7)	11 (39,3)	0,873
<b>Son durum</b>			
Yaşiyor (n=107, %)	69 (64,5)	38 (35,5)	<b>&lt;0,001</b>
Yaşiyor kür (n=96, %)	61 (63,5)	35 (36,5)	<b>&lt;0,001</b>
Yaşiyor aktif hastalık (n=11, %)	8 (72,7)	3 (27,3)	<b>0,045</b>
Ölüm (n=75, %)	10 (14,5)	65 (85,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Exitus etyoloji</b>			
<b>İnfeksiyon (n=63, %)</b>	7 (11,4)	55 (88,6)	0,678
Bakteremi (n=14, %)	3 (21,4)	11 (78,6)	0,080
Kateter ilişkili infeksiyon (n=5, %)	-	5 (100)	<b>0,046</b>
Fungemi (n=5, %)	-	4 (100)	0,075
Bakteriyel pnömoni (n=11, %)	-	11 (100)	<b>0,003</b>
Fungal pnömoni (n=22, %)	4 (18,2)	18 (81,8)	<b>0,010</b>
Pneumocystis jirovecii pnömonisi (n=4, %)	-	4 (100)	0,075
Tifilit (n=2, %)	-	2 (100)	0,210
<b>Odağı saptanamayan ateş</b>	1 (50)	1 (50)	0,247
<b>Kanama (n=9, %)</b>	1 (50)	1 (50)	0,247
<b>Altta yatan hastalık (n=2, %)</b>	1 (11,1)	8 (88,9)	1,0
<b>Kardiyovasküler olay (n=2, %)</b>	1 (50)	1 (50)	0,247

\*:Ay olarak

**Tablo 7.** Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının 604 nötropenik atak dönemindeki bulguları

Karakteristik	Profilaksi alanlar (249 nötropenik atak)	Profilaksi almayanlar (355 nötropenik atak)	P değeri
Atak yatış gün sayısı (ortanca/ (25.-75. persantil))	30 (23-41,5)	29 (23-37)	0,189
Nötropeni süresi* (ortanca/ (25.-75. persantil))	13 (8-22)	12(8-19)	0,128
Nötropenik ateşli atak dönemi (n=453, %)	162 (35,8)	291 (64,2)	<0,001
Nötropenik ateşli gün sayısı* (ortanca/ (25.-75. persantil))	3 (2-7)	6 (3-9)	<0,001
<b>İnfeksiyon</b>			
Mikrobiyolojik dökümente infeksiyon(n=187, %)	48 (25,9)	139 (74,1)	<0,001
Klinik dökümente infeksiyon var (n=208, %)	71 (34,1)	137 (65,9)	<b>0,010</b>
Odak saptanmamış ateş (n=153, %)	69 (46,3)	80 (53,7)	0,146
YBÜ ihtiyacı (n=37, %)	12 (32,4)	25 (67,6)	0,262
VRE kolonizasyonu (n=50, %)	11 (22)	39 (78)	<b>0,004</b>

\* :Gün olarak , YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, VRE: Vankomisin dirençli enterokok

\*\* :Levofloksasin profilaksisi alan hastaların 26 nötropenik atak döneminde, mikrobiyolojik ve klinik dökümente infeksiyon birlikte saptanırken, almayan hastaların 65'inde mikrobiyolojik ve klinik dökümente infeksiyon birlikte saptandı.

Hastaların takiplerinde, levofloksasin profilaksisi alan hastaların 249 nötropenik atak döneminden, 29'unda (%11,6) bakteremi gelişirken, profilaksi almayan hastaların 355 nötropenik atak döneminden, 80'inde (%22,5) bakteremi gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Levofloksasin profilaksisi alan hastaların nötropenik atak dönemlerinin, 25'inde (%10) gram-negatif bakteremi gelişirken, almayan hastaların nötropenik atak dönemlerinin 74'ünde (%20,8) gram-negatif bakteremi gelişti (p<0,001). Gram-pozitif bakteremi ise profilaksi alan hastaların 15 (%6) nötropenik atak döneminde gelişirken, profilaksi almayan hastaların 52 (%14,6) nötropenik atak döneminde gelişti (p=0,001). Levofloksasin alan ve almayan hasta grubunun kan kültürlerinde üreyen gram-negatif bakteriler ve kinolon direnç sıklıkları tablo 9'da gösterilmiştir. Profilaksi alan hastaların kan kültürlerinin 25'inde gram-negatif bakteri izole edilirken, almayan hastaların kan

kültürlerinin 86'sında gram-negatif bakteri izole edildi. Profilaksi alan hastaların kan kültürlerinde üreyen gram-negatif bakterilerin 18'i (%72), almayan hastaların ise 45'i (%52,3) kinolon dirençli olarak saptandı. Profilaksi alan hastaların kan kültürlerinde üreyen *E. coli* suşlarının 14'ünden 12'sinde (%72) kinolon direnci saptanırken, almayan hastaların 30'undan 16'sında (%53,3) kinolon direnci saptandı. Hastaların takiplerinde kan kültürlerinden izole edilen gram-pozitif bakteriler tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Kinolon profilaksisi alan ve almayan 183 akut lösemi hastasının 604 nütropenik atak epizod infeksiyon bulguları

Karakteristik	Profilaksi alanlar (249 nütropenik atak)	Profilaksi almayanlar (355 nütropenik atak)	P değeri
<b>Mikrobiyolojik dökümente infeksiyon</b>			
Bakteremi (n=73, %)	20 (28,4)	53 (71,6)	<b>0,017</b>
Kateter ilişkili bakteremi (n=93, %)	20 (21,3)	73 (78,7)	<b>&lt;0,001</b>
Fungemi (n=10, %)	10 (100)	-	<b>0,008</b>
Kateter ilişkili fungemi (n=11, %)	3 (27,1)	8 (72,9)	0,343
İdrar yolu infeksiyonu (n=76, %)	21 (27,6)	55 (72,4)	<b>0,010</b>
<b>Klinik dökümente infeksiyon</b>			
Bakteriyel pnömoni (n=49, %)	12 (24,5)	37 (75,5)	<b>0,013</b>
Fungal Pnömoni (n=73, %)	19 (26)	54 (74)	<b>0,005</b>
PCP (n=2, %)	-	2 (100)	0,235
Mukozit (n=97, %)	6 (75)	2 (25)	0,051
Kolit – gastroenterit (n=99, %)	15 (41,7)	21 (58,3)	0,956
Tifilit (n=20, %)	4 (20)	16 (80)	<b>0,050</b>
Kandidiyazis (orofarengeal) (n=20, %)	8 (38,1)	12 (71,9)	0,767
Fungal özefajit (n=2, %)	-	2 (100)	0,235
Sellülit (n=23, %)	10 (43,5)	13 (56,5)	0,823
Tromboflebit (n=1, %)	-	1 (100)	0,402
Yara yeri infeksiyonu (n=8, %)	3 (33,3)	6 (66,6)	0,051
Sinüzit (n=1, %)	1 (100)	-	0,232
Fungal sinüzit (n=4, %)	4 (100)	-	<b>0,017</b>
Hepatosplenik kandidiyazis (n=3, %)	1 (33,3)	2 (66,6)	0,781
Menenjit (n=2, %)	1 (50)	1 (50)	0,801
Perianal abse (n=5, %)	3 (60)	2 (40)	0,392
Sepsis (n=25, %)	3 (12)	22 (88)	<b>0,002</b>
<b>Viral infeksiyonlar</b>			
Herpetik lezyon (n=30, %)	15 (50)	15 (50)	0,317
CMV infeksiyonu (n=5, %)	3 (60)	2 (40)	0,392

PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, CMV: Sitomegalovirus

**Tablo 9.** Kinolon profilaksisi alan ve almayan hastaların gram-pozitif ve gram-negatif bakteremi gelişen nötroopenik atakların karşılaştırılması

Bakteremik epizod	Profilaksi alanlar (n=249 nötroopenik atak dönemi )	Profilaksi almayanlar (n=355 nötroopenik atak dönemi)	P değeri
Gram-negatif bakteremik epizod (n=99, %)	25 (25,3)	74 (74,7)	<0,001
Gram-pozitif bakteremik epizod (n=77, %)	15 (22,4)	52 (77,6)	0,001
Toplam bakteremik epizod*	29 (26,6)	80 (73,4)	0,001

\*Levofloksasin profilaksisi alan gruptaki hastaların 11 nötroopenik atak döneminde, almayan gruptaki hastaların 46 nötroopenik atak döneminde gram-pozitif ve gram-negatif bakteremi aynı atak döneminde gelişmiştir.

**Tablo 10.** Akut lösemi hastalarında gram-negatif bakteremi etkenlerinin ve kinolon direnç durumlarının karşılaştırılması

Bakteriler	Kinolon dirençli / Toplam bakteri sayısı (%)	
	Profilaksi alanlar	Profilaksi almayanlar
<b>Gram-negatif bakteriler (n=111)</b>	18 / 25 (72)	45 / 86 (52,3)
<i>Echerichia coli</i>	12 / 14 (85,7)	16 / 30 (54,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 / 7 (42,8)	1 / 18 (5,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2 / 7 (28,5)
<i>Acinetobacter türleri</i>	3 / 3 (100)	13 / 14 (92,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	- / 6 (-)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	- / 1	2 / 4 (50)
Diğer Gram (-) ler *	-	1 / 7 (14,2)

\**Serratia marcescens*: 1, *Aeromonas spp*: 1, *Morganella morganii*: 1, *Brucella spp*:1, *Pseudomonas putida*: 1, *Klebsiella oxytoca*: 2

**Tablo 11.** Akut lösemi hastalarında gram-pozitif bakteremi etkenleri ve üreyen bakterilerin sayıları

Gram-pozitif bakteriler (n=82)	Profilaksi alanlar (n=18)	Profilaksi almayanlar (n=64)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	8
<i>Staphylococcus hemoliticus</i>	-	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	23
<i>Enterococcus faecium</i>	3	11
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	-
<i>Corynebacterium türleri</i>	1	12
<i>Streptokok türleri</i>	-	1
Diğer Gram (+)' ler *	-	3

\**Brevibacterium species*: 1, *Staphylococcus sciuri* : 1, *Staphylococcus caprae*: 1

Hastaların mortalitelerine etki eden risk faktörlerinin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizi tablo 12'de gösterilmiştir. Bu analizde levofloksasin kullanımının (p=0,003, OR:0,14) ve erkek cinsiyetin (p=0,046, OR:0,38) mortaliteyi azalttığı saptandı. Relaps varlığının ise mortaliteyi artırdığı saptandı (p=0,17, OR:4,25).

**Tablon 12** Akut lösemi hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Risk faktörleri	OR	P değeri	95% GA
Levofloksasin profilaksisi	0.14	<b>0.003</b>	0.03 - 0.52
Yaş	0.99	0.979	0.96 - 1.03
Cinsiyet	0.38	<b>0.046</b>	0.15 - 0.98
Tanı	0.94	0.912	0.33 - 2.64
ECOG	1.73	0.200	0.74 - 4.03
DM	1.37	0.684	0.29 - 6.27
Allojeneik KHN	0.99	0.999	0.25 - 3.87
Relaps varlığı	4.25	<b>0.017</b>	1.29 - 14.01
Toplam nötropeni gün sayısı	0.99	0.985	0.98 - 1.01
Fungal infeksiyon öyküsü	2.10	0.155	0.75 - 5.88

OR:odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı

## 5. TARTIŞMA

Hematolojik kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktör nötropenidir. Bu durum altta yatan hastalığın doğası gereği olabildiği gibi daha sıklıkla tedavi amacıyla verilen sitotoksik kemoterapilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü hastalarda enfeksiyon riski belirgin biçimde artmakta, bu sayı  $0-100/\text{mm}^3$  arasında olduğunda ise ciddi enfeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok yükselmektedir. Mutlak nötrofil sayısının düşük olmasının yanı sıra devam süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Hematolojik kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler; mukoza ve deri bütünlüğünün bozulması, altta yatan kanserin kontrolsüz olması, hümmoral immünite defektleri, hüccresel immünite defektleri ve uygulanan invaziv işlemlerdir (santral venöz kateterler vb.) [94].

Yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda nötropeni ile ilişkili enfeksiyon sıklığını azaltmak amacıyla kinolon profilaksisi (siprofloksasin, levofloksasin) önerilmektedir [1]. 2012'de 109 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde antibiyotik profilaksisi plasebo ile veya profilaksi almayan grupla karşılaştırıldığında bütün sebeplere bağlı mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır [25]. Kinolon profilaksisinin başarısını azaltan en büyük sorun, bu hastalarda profilaksi sonrası gelişen gelişen kinolon dirençli gram-negatif bakteremidir. Yapılan çalışmalarda kinolon direncinin kayda değer yüksek olduğu merkezlerde ve coğrafi bölgelerde, kinolon profleksinin etkinliği daha düşük olarak saptanmıştır [28, 31]. Kinolon profilaksisinin faydalı bulunduğu çalışmaların büyük kısmı, kinolon direncinin daha düşük olduğu Avrupa ve Kuzey Amerika'daki merkezlerde yapıldığından, kinolon direncinin yüksek olduğu merkezlerde yapılan benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Türkiye'de son yıllarda yüksek riskli hematolojik kanserli erişkin hastalarda *QR-E. coli* kolonizasyonunu saptayan geniş katımlı bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamız bu hastalardaki kinolon direncini belirlemek amacıyla geniş katımlı hasta popülasyonu ile yapılmış ilk prospektif çalışma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızdaki hastaların kinolon profilaksisi öncesi % 42,2'si *QR E. coli* ile kolonizeydi. Levofloksasin profilaksisi sonrası bu kolonizasyonun % 65,4'e

yükseldiği saptandı. Merkezimizin Türkiye’deki referans hastanelerden birisi olması ve hasta popülasyonunun ülke geneline yayılıyor olmasından dolayı bu direnç oranı, ülkemizdeki yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların, *QR-E. coli* ile kolonizasyon sıklığını yansıttığını söyleyebiliriz. Takipte 142 hastanın 207 nötropenik atak döneminde rektal sürüntülerinden elde edilen *QR-E. coli*’lerin, aynı hastalardaki kan kültürlerinden elde edilen *QR-E. coli*’lere kaynaklık ettiğini, antibiyotik duyarlılıklarının arasındaki benzerliğe dayanarak öne sürmek, kan kültürlerinden izole edilen *QR-E. coli* izolat sayısının az olması nedeniyle mümkün olmamaktadır. Yine de kan kültüründe üreyen *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve ESBL pozitiflik oranları (%50) bu hasta grubunda, nötropenik ateş durumunda ampirik başlanabilecek antibiyotik seçimi hakkında yol gösterici olabilir. İDSA (2011) kılavuzunda bu hasta grubunda nötropenik ateş durumunda ampirik tedavide, piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim veya karbapenem grubu antibiyotik monoterapisi önerilmesine rağmen, çalışmamızdaki % 50 olan ESBL pozitiflik oranı, bu hastalarda karbapenem monoterapisinin daha akılcı olduğunu göstermektedir.

Literatürde kanser hastalarında kinolon profilaksisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Kanserlerin, kemoterapi ilişkili nötropeniye bağlı gelişen infeksiyonlardan bağımsız olarak, hasta morbidite ve mortalitesine olan etkileri farklıdır. Yapılan birçok çalışmada kinolon profilaksisi çok çeşitli kanser tanısına sahip olan hasta grubunda yapılmıştır. Kinolon profilaksisinin benzer prognozlu hasta grubunda veya daha az farklı kanser tanılı hasta grubunda yapılması, profilaksinin etkisini daha net olarak gösterebileceğini düşündük. Bu amaçla çalışmaya kemoterapi sonrası nötropeni süreleri daha uzun olan, altta yatan hastalığın doğası gereği immunsupresif olmaları diğer kanserlere oranla daha olağan olan, bu sebeplerden dolayı infeksiyonlara yatkınlığı daha fazla olan akut lösemi grubu hastaları alındı.

Çalışmaya alınan levofloksasin profilaksisi alan ve almayan hastaların erkek ve kadın cinsiyet oranları, altta yatan hematolojik kanserlerinin oranları, eşlik eden komorbid hastaların sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yalnız profilaksi alan almayan hasta grubunda 6 hasta MDS’ye sekonder AML tanısı varken, almayan grupta yoktu. Ayrıca profilaksi alan hasta grubunda ortalama yaş 41 (17-77) iken, almayan grupta 47 (17-86) olarak saptandı. Bu iki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların performanslarını belirleyen ECOG skorları, 604 nötropenik

atak döneminin 584'ünde (% 96,6) benzerdi. Yine hastalara verilen kemoterapi rejimleri 563 (%93,2) nötropenik atak döneminde her iki grupta benzerdi. Hastaların altta yatan hastalık durumları (aktif veya remisyon) ise 556 (%92) nötropenik atak döneminde her iki grupta benzerken, kalan 48 (%8) nötropenik atak döneminde, kemoterapiye yanıtız hastalar profilaksi almayan grupta, remisyon sonrası relaps gelişen hastalar ise profilaksi alan grupta daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu veriler ışığında her iki gruptaki hastaların büyük oranda benzer olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın tenkit edilebilecek en önemli yönü, çalışmaya alınan hastalardan, allojeneik KHN yapılan hastaların, allojeneik KHN hazırlık kemoterapisine sekonder gelişen nötropenik atak dönemlerinin tamamında levofloksasin profilaksisi alması ve levofloksasin profilaksisi alan ALL hastalarının, levofloksasin profilaksisi almayan hastalara göre daha yüksek sıklıkla trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi kullanmasıdır. Allojeneik KHN yapılan hastalara merkezimizde rutin olarak anti-fungal (flukonazol), anti-viral (asiklovir) ve trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi verilmektedir. Bu nedenlerden dolayı levofloksasin alan hastalarda antifungal, antiviral ve trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi kullanım sıklığının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı.

Araştırmamızın sonucunda levofloksasin profilaksisi alan hastalar, almayanlarla kıyaslandığında mikrobiyolojik dökümente infeksiyon, klinik dökümente infeksiyon, gram-pozitif ve gram-negatif bakteremi atak sıklığı , nötropenik ateş atak sıklığında ve nötropenik ateşli gün sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Literatürde akut lösemi hastaları ile tek başına yapılmış ve kinolon profilaksisin mortaliteyi azalttığı gösterilmiş kapsamlı çalışma mevcut değildir.

Ugarte-Torres ve arkadaşlarının yaptığı, Ocak 2000 ve Aralık 2003 tarihleri arasında 69 akut lösemi hastasını (108 nötropenik atak dönemi) kapsayan çalışmada [95], 46 nötropenik atak döneminde siprofloksasin profilaksisi alan hastalar (27 nötropenik atak döneminde siproflaksasin, 19 nötropenik atak döneminde siprofloksasin ve flukonazol), 62 profilaksi almayan hastalar ile karşılaştırılmış. Bakteremi sıklıklarında ve medyan sağkalım süreleri üzerinde anlamlı fark saptanmamış.



Qin ve arkadaşlarının yaptığı, Mayıs 2007 yılında yayınlanan, 309 nötropenik ateş atak döneminin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada [96], ofloksasin profilaksisi almış 149 akut lösemi hastasının, 149 nötropenik ateş atak dönemi, herhangi bir profilaksi almayan 160 akut lösemi hastasının, 160 nötropenik ateş atak dönemi ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda *E. coli* enfeksiyon sıklığında artış saptanmış. Profilaksi alan grupta sadece üst solunum yolu / tonsillit enfeksiyonu sıklığında azalma saptanmıştır. Gastrointestinal enfeksiyon sıklığında minimal artış saptanmış ve sepsis sıklığında azalma saptanmamıştır.

Bucaneva ve arkadaşlarının yaptığı kanserli nötropenik 760 hastanın olduğu levofloksasin profilaksisi ve plaseboyu içeren karşılaştırmalı bir çalışmada , levofloksasin alan grupta olan hastaların % 65'i nötropenik ateş geliştirirken, plasebo grubundaki hastaların % 86'sı nötropenik ateş geliştirdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca mikrobiyolojik olarak enfeksiyon oranları, profilaksi grubunda % 22, plasebo grubunda %39 olarak saptanmıştır. Ancak gruplar arasında klinik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon ve ölüm oranında fark saptanmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada ise levofloksasin alan hastaların 249 nötropenik atak döneminin 162'sinde (%65) nötropenik ateş saptanırken, profilaksi almayan hastaların 355 nötropenik atak döneminin 291'inde (%81,9), nötropenik ateş saptandı. Profilaksi alan hastaların nötropenik ateş ataklarının % 42,5'inde enfeksiyon odağı saptanırken, almayan hastaların nötropenik ataklarının % 62,5'inde saptandı. Profilaksi alan hastalarda, almayan hastalara göre gram-pozitif ve gram-negatif bakteremik atak sıklığı azalmış olarak saptandı. Her iki hasta grubunda da en sık izole edilen gram-negatif bakteremi etkenleri sırasıyla *E. coli*, *K. pneumonia* ve *Acinetobacter* türleri olarak saptandı. Profilaksi alan hastaların kan kültürlerinden elde edilen 25 gram-negatif bakteri izolatındaki kinolon direnci % 72 olarak saptanırken, almayan hastalarda 86 gram-negatif bakteri izolatının %52,3'ü kinolona dirençliydi. Yine profilaksi alan hastaların kan kültürlerinden elde edilen 14 *E. coli* izolatındaki kinolon direnci % 85,7 olarak saptanırken, almayan hastalardaki 30 *E. coli* izolatındaki kinolon direnci % 54,4 olarak saptandı. Sonuç olarak kinolon profilaksisi alan hastalarda kinolon dirençli gram-negatif bakteremi sıklığı artmasına rağmen, gram-negatif bakteremi sıklığını belirgin olarak azalttığından dolayı mortaliteyi arttırmadığı söylenebilir.

Çalışmaya alınan her iki grupta da en sık ölüm nedeni fungal pnömoni olarak saptandı. Bunun nedeni İDSA kılavuzunda yüksek riskli hematolojik kanserlerde önerilen antifungal profilaksini hastalarımızın 604 nötropenik atak döneminden 63'üne verilmesidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışma sonucunda merkezimizdeki yüksek riskli hematolojik kanserli hastaların yüksek *QR-E .coli* kolonizasyonuna sahip olduğu gösterilmiş oldu. Kinolon profilaksisi alan hastaların bakteremilerinden izole edilen *E .coli* izolatlarının yüksek ESBL pozitifliği nedeniyle, nötropenik ateş durumunda ampirik başlanacak antibiyotik grubunun karbapenemler (imipenem-silastatin, meropenem) olması gerektiği ortaya çıktı. Geçmişte sadece akut lösemi tanılı hastaların alındığı çalışmalarda gösterilemeyen kinolon profilaksisi başarısı, nispeten daha homojen hasta grupları, daha uzun takip süresi ve infeksiyon ve mortaliteye etki eden risk faktörleri daha detaylı olarak tespit edilerek, bu çalışmada göstermiş olduk. Özellikle kinolon dirençli bakteri sıklığının yüksek olduğu merkezlerde, hematolojik kanserli hastalara verilen kinolon profilaksisinin düşük başarılı veya başarısız bulunmasına rağmen, merkezimiz gibi yüksek kinolon dirençli bakteri ile kolonize akut lösemi hastalarında kinolon profilaksisinin belirgin olarak faydalı olduğu gösterilmiş oldu. Yine çalışmamızda merkezimizdeki akut lösemi hastalarının düşük oranda antifungal profilaksisi almış oldukları saptandı ve buna mortalite etyolojisinde fungal infeksiyonlar en sık etken olarak bulundu.

Çalışma sonucunda aşağıdakiler önerilmektedir:

1. Yüksek riskli hematolojik kanserli hastalara levofloksasin profilaksisi önerilmektedir.
2. Yüksek kinolon dirençli gram-negatif bakteri oranlarına sahip merkezlerde kinolon profilaksisi faydalıdır.
3. Yüksek kinolon dirençli gram-negatif bakteri oranlarına sahip merkezlerde, gram-negatif bakterilerde ESBL pozitifliğinin saptanması önemlidir ve doğru empirik antibiyotik seçiminde yol göstericidir.
4. Çalışmamızda levofloksasin profilaksisi verilen ve verilmeyen Akut lösemi hastalarında majör ölüm nedeni fungal pnömoni olarak saptanmıştır. Bundan dolayı bu hasta grubuna, nötropenik oldukları süre içerisinde antifungal profilaksisi başlanması önerilmektedir..

**KAYNAKLAR**

1. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(4): p. e56-93.
2. Sickles, E.A., W.H. Greene, and P.H. Wiernik, *Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients*. Arch Intern Med, 1975. **135**(5): p. 715-9.
3. Bow EJ. The diagnostic approach to the febrile neutropaenic patient: Clinical considerations. In: Infections in Hematology, M.G., Rolston K (Eds), Springer-Verlag, Heidelberg 2011.
4. Lyman, G.H., C.H. Lyman, and O. Agboola, *Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia*. Oncologist, 2005. **10**(6): p. 427-37.
5. Timmer-Bonte, J.N., et al., *Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 7974-84.
6. Lyman, G.H., et al., *Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(21): p. 4302-11.
7. Schwenkglenks, M., et al., *Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment*. Support Care Cancer, 2006. **14**(9): p. 901-9.
8. Voog, E., et al., *Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system*. J Clin Oncol, 2000. **18**(2): p. 325-31.
9. Intragumtornchai, T., et al., *A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2000. **37**(3-4): p. 351-60.

10. Ray-Coquard, I., et al., *Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy*. Br J Cancer, 2003. **88**(2): p. 181-6.
11. Blay, J.Y., et al., *Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia*. J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 636-43.
12. Tjan-Heijnen, V.C., et al., *Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study*. Ann Oncol, 2001. **12**(10): p. 1359-68.
13. Aapro, M.S., et al., *EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours*. Eur J Cancer, 2006. **42**(15): p. 2433-53.
14. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2012*. <http://www.nccn.org> (Accessed on January 03, 2013).
15. de Naurois, J., et al., *Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v252-6.
16. Flowers, C.R., et al., *Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline*. J Clin Oncol, 2013. **31**(6): p. 794-810.
17. Klastersky, J., et al., *Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications*. J Clin Oncol, 2006. **24**(25): p. 4129-34.
18. Paesmans, M., et al., *Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter?* Support Care Cancer, 2011. **19**(7): p. 1001-8.
19. Uys, A., B.L. Rapoport, and R. Anderson, *Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score*. Support Care Cancer, 2004. **12**(8): p. 555-60.

20. Klastersky, J., et al., *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 3038-51.
21. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
22. Bodey GP, J.L., Elting L. , *Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes*. Arch Intern Med 1985; 145:1621.
23. Wisplinghoff, H., et al., *Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(9): p. 1103-10.
24. Pagano, L., et al., *Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry*. Arch Intern Med, 2011. **171**(16): p. 1502-3.
25. Gafter-Gvili, A., et al., *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. CD004386.
26. Baden, L.R., *Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness*. N Engl J Med, 2005. **353**(10): p. 1052-4.
27. Bow, E.J., *Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients*. Curr Opin Infect Dis, 2011. **24**(6): p. 545-53.
28. Wingard, J.R., L. Eldjerou, and H. Leather, *Use of antibacterial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia*. Curr Opin Hematol, 2012. **19**(1): p. 21-6.
29. Kang, J., et al., *Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K<sup>+</sup> channel HERG*. Mol Pharmacol, 2001. **59**(1): p. 122-6.

30. Khaliq, Y. and G.G. Zhanel, *Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(11): p. 1404-10.
31. Ng, E.S., et al., *Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance--an Asian perspective*. J Formos Med Assoc, 2010. **109**(9): p. 624-31.
32. Cullen, M., et al., *Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas*. N Engl J Med, 2005. **353**(10): p. 988-98.
33. Pepin, J., et al., *Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(9): p. 1254-60.
34. Carratala, J., et al., *Emergence of quinolone-resistant Escherichia coli bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(3): p. 557-60; discussion 561-3.
35. *Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin V or placebo combined with pefloxacin. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. JAMA, 1994. **272**(15): p. 1183-9.
36. Bucaneve G, M.A., Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005; 353:977.
37. Rangaraj G, G.B., Jiang Y, et al. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. Cancer 2010; 116:967.
38. Wingard, J.R. and H.L. Leather, *Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient*. Oncology (Williston Park), 2001. **15**(3): p. 351-63; discussion 363-4, 367-9.
39. Gardner, A., et al., *Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2008. **26**(35): p. 5684-8.

40. Cho, S.Y. and H.Y. Choi, *Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten-year autopsy study*. Am J Clin Pathol, 1979. **72**(4): p. 617-21.
41. Garnacho-Montero, J., et al., *Risk factors for fluconazole-resistant candidemia*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(8): p. 3149-54.
42. Oxman, D.A., et al., *Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is Candida speciation predictive of the susceptibility pattern?* J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(7): p. 1460-5.
43. Nucci, M. and E. Anaissie, *Fusarium infections in immunocompromised patients*. Clin Microbiol Rev, 2007. **20**(4): p. 695-704.
44. Bow, E.J., *Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes*. Semin Hematol, 2009. **46**(3): p. 259-68.
45. *From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel*. J Infect Dis, 1990. **161**(3): p. 397-401.
46. Sickles EA, Y.V., Greene WH, Wiernik PH, *Pneumonia in acute leukemia*. Ann Intern Med, 1973. **79**(528).
47. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med, 1992. **20**(6): p. 864-74.
48. Kollef, M.H., et al., *Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients*. Chest, 1999. **115**(2): p. 462-74.
49. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 530-8.
50. Sepkowitz, K.A., *Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia*. Clin Infect Dis, 2005. **40 Suppl 4**: p. S253-6.



51. Lazarus, H.M., R.J. Creger, and S.L. Gerson, *Infectious emergencies in oncology patients*. Semin Oncol, 1989. **16**(6): p. 543-60.
52. Pizzo, P.A., et al., *A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia*. N Engl J Med, 1986. **315**(9): p. 552-8.
53. Cometta, A., et al., *Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program*. Antimicrob Agents Chemother, 1996. **40**(5): p. 1108-15.
54. Leyland, M.J., et al., *A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies*. J Antimicrob Chemother, 1992. **30**(6): p. 843-54.
55. Paul, M., et al., *Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): p. CD003038.
56. Feld, R., et al., *Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial*. J Clin Oncol, 2000. **18**(21): p. 3690-8.
57. Raad, II, et al., *Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime*. Cancer, 2003. **98**(5): p. 1039-47.
58. Bow, E.J., et al., *A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(4): p. 447-59.
59. Yahav, D., et al., *Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(5): p. 338-48.

60. Kim, P.W., et al., *Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(4): p. 381-9.
61. Freifeld, A.G. and K. Sepkowitz, *Cefepime and death: reality to the rescue*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(4): p. 390-1.
62. Johnson, M.P. and R. Ramphal, *Beta-lactam-resistant Enterobacter bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy*. J Infect Dis, 1990. **162**(4): p. 981-3.
63. Peacock, J.E., et al., *Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial*. Ann Intern Med, 2002. **137**(2): p. 77-87.
64. Bliziotis, I.A., et al., *Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(9): p. 1146-56.
65. Pizzo, P.A., *Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia*. N Engl J Med, 1993. **328**(18): p. 1323-32.
66. Vardakas, K.Z., et al., *Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(7): p. 431-9.
67. Aoun, M., *Review: additional anti-gram-positive antibiotics do not reduce all-cause mortality in cancer and febrile neutropenia*. ACP J Club, 2006. **144**(1): p. 3.
68. Karp, J.E., et al., *Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia*. Am J Med, 1986. **81**(2): p. 237-42.
69. Jaffe, D., et al., *Prevention of peritransplantation viridans streptococcal bacteremia with early vancomycin administration: a single-center observational cohort study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(11): p. 1625-32.

70. Blondeau JM. 'A review of the comparative in vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones'. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(B):1-11.
71. Mandell, L.A., et al., *Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society*. *Can J Infect Dis*, 2000. **11**(5): p. 237-48.
72. Davis, R., A. Markham, and J.A. Balfour, *Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability*. *Drugs*, 1996. **51**(6): p. 1019-74.
73. Bilgehan H. 'Nonfermentatif Gram olumsuz Basiller'' *Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 9. Basım. İzmir Şafak Matbaacılık, 1995:161-78.*
74. Zhanel, G.G., et al., *A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections*. *Drugs*, 2002. **62**(1): p. 13-59.
75. Drlica, K. and X. Zhao, *DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones*. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1997. **61**(3): p. 377-92.
76. Hooper, D.C., *Mechanisms of fluoroquinolone resistance*. *Drug Resist Updat*, 1999. **2**(1): p. 38-55.
77. Gür D. 'Antimikrobik tedavide yeni direnç sorunları'' *Modern Tıp Seminerleri 9, Güneş Kitabevi* 2000;63 – 66.
78. Hooper, D.C., *Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones*. *Clin Infect Dis*, 2000. **31 Suppl 2**: p. S24-8.
79. Hooper, D.C., *Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance*. *Emerg Infect Dis*, 2001. **7**(2): p. 337-41.
80. Thomson, C.J., *The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective*. *J Antimicrob Chemother*, 1999. **43 Suppl A**: p. 31-40.

81. Poole, K., *Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-positive bacteria and the mycobacteria*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(10): p. 2595-9.
82. Hooper, D.C., *New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(2): p. 243-54.
83. Hooper DC, "Quinolones". In Mandel G.L, et al. *Principles and Practise of Infectious Diseases, 6 th ed*. NewYork: Churchill Livingstone; 2005:451-73.
84. Martinez-Martinez, L., A. Pascual, and G.A. Jacoby, *Quinolone resistance from a transferable plasmid*. Lancet, 1998. **351**(9105): p. 797-9.
85. Sanders, C.C., *Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones*. Clin Infect Dis, 2001. **32 Suppl 1**: p. S1-8.
86. Tran, J.H. and G.A. Jacoby, *Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(8): p. 5638-42.
87. Pitout, J.D., et al., *Surveillance for plasmid-mediated quinolone resistance determinants in Enterobacteriaceae within the Calgary Health Region, Canada: the emergence of aac(6')-Ib-cr*. J Antimicrob Chemother, 2008. **61**(5): p. 999-1002.
88. Robicsek, A., G.A. Jacoby, and D.C. Hooper, *The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(10): p. 629-40.
89. Robicsek, A., et al., *qnr prevalence in ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae isolates from the United States*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(8): p. 2872-4.
90. Robicsek, A., et al., *Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase*. Nat Med, 2006. **12**(1): p. 83-8.
91. Park, C.H., et al., *Prevalence in the United States of aac(6')-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(11): p. 3953-5.

92. Perichon, B., P. Courvalin, and M. Galimand, *Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. **51**(7): p. 2464-9.
93. Zhao, J., et al., *Prevalence and dissemination of oqxAB in Escherichia coli isolates from animals, farmworkers, and the environment*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. **54**(10): p. 4219-24.
94. M., P., *Risk factors assessment in febrile neutropenia*. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 107-11.
95. Ugarte-Torres, A., et al., *[Fluoroquinolone prophylaxis utility during chemotherapy-induced severe neutropenia in patients with acute leukemia, with fluoroquinolone resistance high prevalence, in a reference hospital in Mexico City]*. *Rev Invest Clin*, 2006. **58**(6): p. 547-54.
96. Qin, T.J., et al., *[Clinical study on fluoroquinolone prophylaxis in neutropenia patients with acute leukemia]*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007. **87**(20): p. 1389-93.



YBÜ yatış tarihi-Yattığı gün sayısı: : / / -

Entübasyon-Entübe olunan gün sayısı:

YBÜ ilişkili infeksiyon varlığı:

#### İnfeksiyonlar ve başlanan antibiyotikler

Tarih	İnfeksiyon odağı	Başlanan antibiyotik-kullandığı gün sayısı
/ /		
/ /		
/ /		
/ /		
/ /		
/ /		
/ /		
/ /		
/ /		
/ /		

#### Kültür Üremeleri

Tarih	İzolat	Mikroorganizma	Antibiyogram
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			

Ek not: