

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

Esma ALTINEL, Neşe YARALI, Pamir IŞIK, Serdar ÖZKASAP, Ali BAY,
Abdurrahman KARA, Bahattin TUNÇ

S. B. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

In this retrospective study, we evaluated 221 febrile neutropenia (FN) episodes in 75 pediatric leukemia cases during empiric antibiotherapy in terms of antibiotic modifications, culture results, treatment period and mortality retrospectively. One hundred and seventeen (52.9%) episodes were microbiologically and/or clinically documented infections. During febrile neutropenia attacks, 14.4% of patients had bacteriemia. Of isolated microorganisms, 73.5% gram-positive, 17.6% were gram-negative and 8.8% fungal pathogens. Fever resolved after mean 7.2 days and mean antibiotic administration time was 13 days. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was used in 102 episodes (46.2%) of FN. Eight patients (%3.6) died during a FN episode.

Keywords: Febrile neutropenia, children, acute leukemia

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Neşe YARALI
S. B. Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji- Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği
ANKARA
e-posta: neseyarali@yahoo.com

ÖZET

Bu çalışmada 75 lösemili çocukta gelişen 221 febril nötropeni (FN) atağı retrospektif olarak incelenerek ampirik antibiyoterapi özellikleri, antibiyotik modifikasyonları, kültür sonuçları, tedavi süreleri ve mortalite-leri değerlendirildi. Mikrobiyolojik ve/veya klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, 117 (%52.9) atakta saptandı. Kan kültüründe mikroorganizma izole edilme oranı %14.4 idi. Bunlardan %73.5'u gram pozitif, %17.6'sı gram negatif ve %8.8'i de fungal patojenlerdi. Ateşin kontrol altına alınma süresi ortalama 7.2 gün ve antibiyotik kullanma süresi ortalama 13 gün idi. Hastalarımızda, granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) 102 FN atağında (%46.2) kullanıldı. Febril nötropeni atağı sırasında sekiz hasta (%3.6) kaybedildi.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, çocuk, akut lösemi

GİRİŞ

Febril nötropeni (FN), yoğun kemoterapi protokollerinin yaşamı tehdit eden önemli komplikasyonlarından biridir. Mortalitesi 1970'lerde %30 iken günümüzde erken tanı ve tedavideki gelişmeler ile %2-10'a kadar düşmüştür (1-2). Febril nötropenide ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile mortalitenin azaltılması amaçlanırken diğer yandan çok sayıda antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların gelişmesine neden olmaktadır (3).

Son yıllarda febril nötropeniye yaklaşım konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Enfeksiyon paterni, çevresel faktörler ve antibiyotik direncindeki değişiklikler tedavi rehberlerinin evrensel uygulanmasına olanak tanımamaktadır. Her merkezin tedavi seçimi, baskın

olan patojenler ve antibiyotik dirençleri göz önüne alınarak yapılmalıdır (4).

Bu çalışmada bir çocuk hastanesinde FN ataklarına neden olan enfeksiyonların klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanma oranlarını, etken patojenlerin profilinin belirlenmesini ve farklı antibiyotik seçeneklerinin uygulanabilirlik durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006- Ocak 2009 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde izlenen 17 yaş ve altındaki 75 akut lösemili hastada gelişen 221 FN atağı retrospektif olarak incelendi. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olan veya 500-1500/

mm³ arasında olup, 24–48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik olarak kabul edildi. Febril nötropeni tanısı ise nötropenik hastalarda ateşin bir kez >38.3°C veya en az bir saat süreyle >38°C olması halinde konuldu (5). Ateşi olmayan ancak pnömoni gibi ciddi enfeksiyon bulgusu saptanan nötropenik hastalar da FN olarak kabul edildi. Başlangıç değerlendirmesinde olmayıp, antibiyotik tedavisi sırasında ya da antibiyotik tedavisinden sonraki bir hafta içinde gelişen enfeksiyonlar ikincil enfeksiyon olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı, en son verilen kemoterapi ve kemoterapi ile ateş arasındaki süre, tanı sırasındaki kan sayımı bulguları, alınan kültürler, görüntüleme yöntemleri, uygulanan antibiyotik tedavileri, G-CSF kullanılıp kullanılmadığı standart bir forma kaydedildi. Tüm hastalardan kan kültürü alındı. Kateteri olan hastalardan ise kan kültürü ile aynı anda kateter kültürü de alındı. Dizüri, pollakiüri şikayeti ya da suprapubik duyarlılığı olan veya ateşi devam ederken enfeksiyon odağı bulunamayan hastalardan idrar kültürü alındı ve ≥ 100.000 CFU/ml bakteri veya ≥ 1000 CFU/ml mantar üremesi anlamlı kabul edildi. İshali olan hastalardan dışkı kültürü ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olanlardan boğaz kültürü alındı. Ayrıca bir hastada endotrakeal tüp değiştirilirken tüp ucundan, bir hastada transtrakeal aspirattan ve bir hastadan da yara kültürü alındı. Posteroanterior akciğer grafisi, ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ise belirti ve bulgularına göre gerekli görülen hastalarda uygulandı. Abdomen USG'de çekum ve çıkan kolon duvarında kalınlaşma, submukozal ödem ve çekum etrafında sıvı birikimi tiftitis lehine yorumlandı. Toraks BT'de ise nodül, halo işareti, hava yarımayı veya kavitasyon görülmesi olası fungal pnömoni lehine değerlendirildi.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen hastalara St. Jude total XIII kemoterapi protokolü, akut miyeloblastik lösemi (AML) tanısı ile izlenen hastalarda AML-BFM 93, AML M3 olgularında AIDA protokolü uygulandı. Relaps veya refrakter lösemili 14 olguda FLAG-IDA protokolü uygulanırken, 4 olguda ise farklı relaps protokolleri uygulanmıştı.

İkiyüzonbeş FN atağı kemoterapi sırasında veya sonrasında gelişirken, altı FN atağı yeni tanı almış fakat kemoterapiye başlanmamış olgularda saptandı. Sekiz hasta ise nötropeni varlığında ateşi olmamasına rağmen fokal veya sistemik enfeksiyon belirti ve bulgularının olması nedeniyle FN olarak kabul edildi.

Febril nötropeni tedavisinde kullanılan antibiyotikler monoterapi veya kombine tedavi olarak uygulandı. Monoterapi olarak sıklıkla antipsödomonal beta laktam (piperasilin tazobaktam, sefepim veya karbapenem) uygulandı. Kombine tedavide ise antipseudomonal beta laktam+aminoglikozit kullanılırken semptom ve bulgulara göre 23 hastada klinik veya laboratuvar endikasyonuna göre üçüncü antibiyotik olarak antifungal, glikopeptid, metronidazol, asiklovir veya klaritromisin eklendi.

Verilerin analizi SPSS Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

SONUÇLAR

Akut lösemi tanısı ile izlenen 75 hastada gelişen 221 FN atağı incelendi. Hastaların 54'ü (%72) ALL, 20'si (%26.7) AML ve biri (%1.3) bifenotipik lösemi tanısı ile izlenmekteydi. Febril nötropeni ataklarının 149'u (%67.4) ALL, 66'sı (%29.8) AML ve 6'sı (%2.7) bifenotipik lösemi olgularında gelişti. Erkek/kız oranı 2.1 idi. Yaş ortanca değeri 6 yaş (1.5 ay-17 yaş), ortalama 7.2 yaş \pm 4.1 olarak saptandı.

Febril nötropeni ataklarının 117'sinde (% 52.9) klinik ve/veya mikrobiyolojik enfeksiyon odağı saptandı (Tablo1). On hastada (%4.5) birden fazla klinik enfeksiyon odağı bulundu. Klinik olarak saptanan enfeksiyon odakları sıklık sırasına göre %15.8 pnömoni, %14.3 ağız içi, burun ve kulak, %8.4 gastrointestinal sistem, % 4.5 yumuşak doku ve kateter giriş yeri enfeksiyonu, %4.9 viral enfeksiyon veya viral enfeksiyon düşündürülen döküntü şeklinde idi. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanan enfeksiyonlar sırasıyla kan kültüründe üreme (%14.4), idrar

Tablo1. Hastalarda saptanan enfeksiyon odakları

Enfeksiyon odağı	Sayı	%
Klinik		
Pnömoni	35	15.8
Oral mukozit	20	9.0
Diş absesi	3	1.3
Tonsillit	6	2.7
Otitis media	3	1.3
Anal fronkül	1	0.4
Gastroenterit	13	5.8
Tiflitis	5	2.2
Kateter enfeksiyonu	6	2.7
Sellülit	4	1.8
Sepsis	3	1.3
Su çiçeği	1	0.4
Zona	4	1.8
Herpes labialis	5	2.2
Herpetik keratit	1	0.4
Mikrobiyolojik		
Kan kültürü	34	14.4
İdrar kültürü	20	6.7
Seroloji	1	0.4
Radyolojik bulgular		
Toraks BT		
Fungal pnömoni şüphesi	24	10.8
Pnömoni	7	3.6
PCP *	4	1.8
Atelektazi	2	0.9
Abse	2	0.9
Plevral effüzyon	4	1.8
Paranasal sinüs BT		
Sinüzit	1	0.4
Abdominal USG		
Tiflitis	5	2.2
Doppler USG		
Tromboflebit	2	0.9

*PCP düşündürülen bulgular

kültüründe üreme (%6.7) ve Parvovirüs IgM pozitifliği (%0.4) şeklindeydi (Tablo1). Parvovirüs B19 IgM pozitifliği saptanan hasta ALL tanısı ile izlenmekte olup ateş, yanıklarda kızarıklık, gövdede ve ekstremitelerin proksimalinde dantela şeklinde makülopapüler dö-

Tablo 2. Kan ve idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar

Mikroorganizma türü	Sayı
Kan kültürü	
Koagulaz negatif stafilokok	15
Streptococcus viridans	6
Staphylococcus aureus	2
Streptococcus pneumoniae	1
Beta hemolitik streptokok (A/D değil)	1
Escherichia coli	2
Stenotrophomonas maltophilia	1
Acinetobacter spp.	1
Enterobacter cloacae IBL	1
Klebsiella pneumoniae	1
Candida spp.	3
İdrar kültürü	
E. Coli	8
Enterokok (vankomisin duyarlı)	4
Klebsiella pneumoniae	4
Proteus spp.	3
Candida	1
Toplam	54

küntü mevcuttu. Kan kültürlerinde üreme saptananların 25'ini (%73.5) gram pozitif bakteriler, 6'sını (%17.6) gram negatif bakteriler ve üçünü (%8.8) *Candida* spp. oluşturmaktaydı (Tablo 2). Gram pozitif etkenler içinde en sık koagulaz negatif stafilokok (KNS) izole edildi. Koagulaz negatif stafilokok izole edilen 15 FN atağının 14'ünde kan kültürü periferik kandan alınırken, kateteri bulunan bir olguda hem kan hem de kateter kültürü alındı ve bunların 11'inde tek kan kültüründe, dördünde ise iki kan kültüründe üreme saptandı. Atakların 172'sinden (%77.8) idrar kültürü alındı ve bunların %11.6'sında üreme saptandı (Tablo 2). En sık üreyen mikroorganizma *Escherichia coli* idi.

Atakların 29'unda (%13) fungal enfeksiyon lehine bulgu saptandı. Üç hastanın kan kültüründe, bir hastanın ise idrar kültüründe *Candida* spp. izole edilirken, bir hastaya histopatolojik olarak kutanöz aspergillozis tanısı konuldu.

Febril nötropeni sırasında %20.8 oranında ikincil enfeksiyon gelişti. Sıklık sırasına göre %41 alt solunum

Tablo 3. Febril nötropenik olgularda gelişen ikincil enfeksiyonlar

İkincil enfeksiyon türü	Sayı	%
Alt solunum yolu enf.	21	41
Viral enfeksiyon	7	13.7
Oral mukozit	8	15.6
Gastroenterit	7	13.7
Tiflitis	5	9.8
Özofajit	1	1.9
Kateter enfeksiyonu	1	1.9
Kutanöz aspergillozis	1	1.9
Toplam	51	100

yolu enfeksiyonu, %15 oral mukozit, %13 gastroenterit, %9.8 tiflitis, %13 viral enfeksiyon, %1.9 kateter enfeksiyonu, %1.9 özofajit ve %1.9 kutanöz aspergillozis saptandı (Tablo 3).

Görüntüleme yöntemleri olarak atakların %88'inde akciğer grafisi, %35'inde USG ve %40'ında BT uygulandı. Akciğer grafilerinin %31'inde, akciğer BT'lerin ise %60'ında alt solunum yolu enfeksiyonu bulgusu saptandı. Bilgisayarlı tomografi çekilen olgulardan etrafında halo bulunan nodül, hava yarımamı veya kavitasyon görülen 24 olguda (%34) bulgular muhtemel invaziv fungal enfeksiyon lehine değerlendirildi. Dört olguda (%5.6) ise akciğer BT incelemesinde yaygın buzlu cam manzarası, retikülönodüler infiltrasyon, interlobuler septal kalınlaşma görülmesi ile pneumocystis pnömonisi düşünüldü.

Mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ olması için geçen süre ortalama 13 ± 16 (1-153) gün idi. Atakların %46.2'sinde G-CSF kullanıldı. G-CSF kullanım süresi ortalama 8 ± 7.4 (1-38) gün idi. Febril nötropeni tedavisinde %90 kombine antibiyotik tedavisi, %10'unda ise monoterapi uygulandı. Kombine tedavide en sık antipseudomonal beta laktam ve aminoglikozit kullanıldı ve çoğunlukla üçüncü-dördüncü kuşak sefalosporin+amikasin tercih edildi. Atakların 23'ünde ise üçlü antimikrobiyal tedavi başlanmış olup antipseudomonal beta laktam+aminoglikozit kombinasyonuna ek olarak en sık antifungal daha az olarak da teikoplanin veya metronidazol tedavileri kullanıldı. Monoterapide ise üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin tercih edildi. Anti-

yotik kullanım süresi ortalama 13 (4–84) gün idi. Ortalama ateş süresi $7.2 \text{ gün} \pm 10.3$ olup hastaların %45.7'sinde ateşin beş günden daha kısa sürdüğü saptandı.

Ataklar sırasında dördü ALL, dördü AML olmak üzere toplam sekiz hasta (%3.6) kaybedildi. Kaybedilen hastaların tamamında MNS $<500 \text{ mm}^3$ idi. İki hasta tiflitis ve iki hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Sepsis nedeniyle kaybedilen iki hastadan birinin kan kültüründe *Acinetobacter* spp. ürerken, diğer hastadan alınan iki kan kültüründe de koagülaz negatif stafillokok ürediği görüldü. Hastalardan ikisi tedaviye dirençli AML tanısıyla izlenmekteydi.

TARTIŞMA

Nötropenik hastalarda enfeksiyon riskini etkileyen önemli faktörler nötropeni süresi ve mutlak nötrofil sayısıdır (6,7). Bu hastalarda, konak savunmasının bozuk olması nedeniyle mikroorganizmalara karşı yeterli yanıt yoktur ve akut faz reaktanları ve endojen pirojenler yeterince oluşturulamadığı için enfeksiyon tablosu silik belirtilerle seyretmektedir. Bu durum dökümanente enfeksiyon oranını da etkilemektedir. Nötropenik çocuklarda erişkinlere kıyasla daha az dökümanente enfeksiyon saptanmaktadır ve bu oran farklı çalışmalarda % 40–60 arasında değişmektedir (8- 11). Enfeksiyon odağı olarak sıklıkla oral mukozit, yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni ve gastroenterit bildirilmektedir (11,12). Çalışmamızda FN ataklarının %52.9'unda klinik ve /veya mikrobiyolojik enfeksiyon odağı saptanmıştır. Klinik olarak en sık pnömoni, bunu ağız, burun ve kulak enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları takip etmiştir.

Son çalışmalar FN'li bakteriyemik çocuklardaki mikroorganizma spektrumunun gram negatif bakterilerden gram pozitif bakterilere doğru kaydığını göstermiştir. Özellikle KNS'ye bağlı bakteriyemilerde giderek artış görülmektedir. Gram pozitif bakteriyemi açısından risk faktörleri uzun süre kateter kullanımı, yüksek doz kemoterapiye bağlı mukozit ve antibiyotik profilaksisidir (13–16). Castagnola ve ark çalışmasında gram pozitif bakteriler %46, gram negatif bakteriler ise %41 bulunmuştur (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada febril nötropenik hastalardan alınan 3342 kan kültürü incelen-

miş ve bunların 625'inde (%18.7) üreme saptanmıştır. Üremelerin %69'unda gram pozitif bakteriler, %31'inde ise gram negatif bakteriler saptanmıştır (16). Ancak hala bazı çalışmalarda gram negatif basillerin ilk sırayı aldıkları görülebilmektedir. Lai ve ark. çalışmasında FN ataklarının %71'inde gram negatif bakteriler, %29'unda gram pozitif bakteriler saptanmıştır (17). Çalışmamızda ise FN ataklarının %14,4'ünde bakteriyemi saptanırken gram pozitif bakteriler çoğunluğu oluşturmaktaydı ve bunlar arasında da en sık KNS izole edildi. İdrar kültürlerinde ise sık *E.coli* üremiş olup literatürle uyumlu idi (18). Febril nötropeni başlangıçtaki enfeksiyonun başarılı kontrolünü takiben % 25 oranında ikincil bir enfeksiyon gelişebilmektedir (4,19,20). Nötropeni derecesi ve süresinin ikincil enfeksiyon açısından tek risk faktörü olduğu bildirilmektedir (19). Çalışmamızda ise %20.8 oranında ikincil enfeksiyon saptanmıştır ve bunların da çoğunu pnömoni oluşturmuştur.

Uzamış ve ağır nötropeni invaziv aspergillozis için de major risk faktörüdür. İnvaziv pulmoner aspergillozis enfeksiyonunda antifungal tedaviye rağmen mortalite oranı %50-80 arasındadır (21,22). Erken tanı ve tedavi prognozu büyük oranda etkilemektedir. Tanı için standart bir tetkik yoktur ve genellikle kültür veya biyopsi gibi invaziv işlemler gerekmektedir. Yüksek riskli hastalarda balgam veya bronkoalveolar lavaj sıvısında aspergillus üremesi ve radyolojik görüntülemeye karakteristik olan konsolidasyon bölgesinde halo, hava yarımaya bulgusu veya kavite görünmesi yüksek olasılıklı pulmoner aspergillozis tanısı koydurmaktadır (23). İnvaziv pulmoner aspergillozis tanısında BT'nin duyarlılığı %72-82 arasındadır (24,25). Bu nedenle nedeni açıklanamayan ateş veya fungal enfeksiyon düşünülen olgularda BT önerilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 57 immun-suprese hastaya çekilen akciğer BT bulguları incelenmiş ve fungal enfeksiyonlar febril nötropeni hastalarda en sık rastlanan enfeksiyon olarak belirlenmiştir (26). Çalışmamızda atakların %13'ünde fungal enfeksiyon lehine bulgu saptandı. Fungal enfeksiyon tanısı konulan üç hastanın kan kültüründe, bir hastanın ise idrar kültüründe *Candida* spp. izole edilirken bir hastaya histopatolojik olarak kutanöz aspergilloz tanısı konuldu. Çalışmamızda akciğer BT ile değerlendirilen olguların %60'ında alt solunum yolu enfeksiyonu, 24 olguda (%34) ise invaziv fungal enfeksiyon lehine bulgu saptandı.

Febril nötropeni hastalarda tetkik sonuçlarını beklemeden, ampirik antibiyotik başlanmasındaki amaç hastanın ateş başlamasından sonraki ilk 2-3 gün içinde gram negatif basil ya da *Staphylococcus aureus*'a bağlı sepsis nedeniyle kaybedilmesini engellemektir. Başlangıç antibiyotik seçeneği ne olursa olsun hastaların bir kısmı ampirik tedaviye yanıt vermez ve modifikasyon gerektirir. Febril nötropenin ampirik tedavisinde antipsödomonal beta laktam ve aminoglikozit kombinasyonu %60-70 yanıt vermektedir. Seftazidim, sefepim, meropenem, imipenem ve piperasilin/tazobaktamın monoterapide kullanımı ile ilgili çalışmalarda ise beta laktam+aminoglikozit kombinasyonu ile karşılaştırıldığında eşit oranda etki gösterdikleri saptanmıştır (27-29). Farklı antibiyotik rejimlerinin kullanıldığı çalışmalarda %42-61 tedavi modifikasyonu bildirilmektedir (30-33).

Yapılan çalışmalarda FN'de G-CSF kullanımının nötropeni süresini azalttığını göstermektedir, ancak morbidite ve mortalitenin azalmasına önemli bir etkisi olmamaktadır (34). FN ataklarında rutin G-CSF kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur ve hastanın kötüleşme durumuna göre klinik olarak karar verilmelidir (6,34). Çalışmamızda atakların % 46.2'sinde G-CSF kullanıldı ancak G-CSF'in mortalite ve morbitiye etkisi değerlendirilmedi.

Febril nötropeniye bağlı mortalite oranı farklı çalışmalarda %2-10 arasında bildirilmektedir. Çocuklarda invaziv bakteriyel enfeksiyonlar ölüm açısından büyük risk taşımaktadır (1-2). Çalışmamızda ise FN ilişkili mortalite oranı %3.6 bulundu. Sepsis veya bakteriyemide ölüm riski 10 kat daha fazladır. Pnömonide 8 kat, fungal enfeksiyonlarda ölüm riski 5 kat daha fazladır. Nötropenin derecesi ve hastalığın remisyonda olup olmaması da mortalite açısından büyük risk taşımaktadır (10,35-37). Çalışmamızda kaybedilen hastaların hepsi ağır nötropeni idi.

Sonuç olarak; febril nötropenide standart bir tedavi protokolü yoktur ve tedavi başarısı kişiye bağlı özellikler, enfeksiyonun tipi, merkezin flora ve direnç durumu, alta yatan hastalık, beklenen nötropeni düzelme süresi gibi birçok faktöre bağlıdır. Başlangıç tedavisi ne olursa olsun hastalar tedaviye yanıtızlık, ikincil enfeksiyon ve yan etkiler açısından takip edilmeli, gerektiğinde mo-

difikasyon kararı için gecikmemelidir. Seçilecek antibiyotiklerin ekonomik ve kolay uygulanabilir olması da önemlidir. Her merkezin kendi florasını, antibiyotik duyarlılık durumunu bilerek antibiyotik seçimini yapması ve direnç durumunun yıllar içerisinde değişebileceğini göz önüne alarak aralıklı durum değerlendirmesi yapması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):176-89.
2. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Laosombat V, Wongchanchai M. Clinical outcome of febrile neutropenia in children with cancer using ceftazidime and aminoglycosides. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:595-606.
3. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary infections in febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005;40(2):239-45.
4. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103(6):1103-13.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
6. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):457-82.
7. Çelebi S. Çocuklarda Febril Nötropeni. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;29(2):35-41.
8. Hann L, Viscoli C, Paesmans M, Goya H, Glauser M and IATCG of EORTC. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997;99(3):580-8.
9. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35(6):678-83.
10. Lex C, Körholz D, Kohlmüller B, Bönig H, Willers R, Kramm CM, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma—a rationale for tailored supportive care. *Support Care Cancer* 2001;9(7):514-21.
11. Yılmaz S, Oren H, Demircioğlu F, Irken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatric Hematol Oncol* 2008;25(3):195-204.
12. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(5):385-92.
13. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J, et al. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(6):469-73.
14. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J* 2007;9(6):424-9.
15. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Diseases* 2007;45(10):1296-304.
16. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaptan K, Ataergin S, Başustaoglu AC. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gulhane Med J* 2007;49(3):168-72.
17. Lai HP, Hsueh PR, Chen YC, Lee PI, Lu CY, Lu MY, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36(3):197-202.
18. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F, Ogunc D, Gultekin M, Yesilipek A, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(3):217-29.
19. Serra P, Santini C, Venditti M, Mandelli F, Martino P. Superinfections during antimicrobial treatment with betalactam-aminoglycoside combinations in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Infection* 1985;13 Suppl 1:115-22.
20. Feld R, Goodman PJ, Higgins B, et al. Prognostic factors for the development of superinfections in febrile neutropenic cancer patients (abstract 1695). In: Program and abstracts of the 32th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Anaheim). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992:393.
21. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):139-47.

22. Saugier-Weber P, Devergie A, Sulahian A, Ribaud P, Traore F, Bourdeau-Esperou H, et al. Epidemiology and diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in bone marrow transplant patients: result of a 5-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(2):121-4.
23. Weber C, Maas R, Steiner P, Kramer J, Bumann D, Zander AR, et al. Importance of digital thoracic radiography in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with bone marrow transplantation during aplasia. *Rofo* 1999;171(4):294-301.
24. Baron O, Guillaume B, Morcau P, Germaud P, Despins P, De Lajarte AY, et al. Aggressive surgical management in localized pulmonary mycotic and nonmycotic infections for neutropenic patients with acute leukemia: report of eighteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(1):63-9.
25. Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, Dalquen P, Bernet F, Schläpfer R, et al. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158(3):885-90.
26. Demirkazık FB, Akın A, Uzun Ö, Akpınar MG, Arıyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol* 2008;14(2):75-82.
27. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rostein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(8):1704-8.
28. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero 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):1108-15.
29. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin/tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1295-301.
30. Çorapçıoğlu F, Sarıalioğlu F, Olgun N, Uysal KM. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21(6):535-43.
31. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heler G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;77(4):791-8.
32. Chamberlain JD, Smibert E, Skeen J, Alvaro F. Prospective audit of treatment of paediatric febrile neutropenia in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2005;41(11):598-603.
33. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, et al. Time to clinical response; an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000;18(21):3699-706.
34. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3558-85.
35. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N ve ark. Pediatrik febril nötrope-ni kılavuzu. *Flora* 2004;9(2):73-105.
36. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatrics* 2005;5(1):10.
37. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7958-66.