

# PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA ATEŞLİ NÖTROPENİ

Tiraje CELKAN\*

Çocukluk çağı malign hastalıklarında kür şansı %77-80'lere ulaşmıştır. Onkolojide acil durumların erken ve etkili tedavi ile ortadan kaldırılması mortalite ve morbiditeyi daha da azaltacaktır. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapiye ikincil gelişen nötropeniye bağlı enfeksiyonlar gerçek onkolojik acillerdir. Yoğun kemoterapi alan hastaların %80'inde nötropeni sırasında ateş gelişmesi beklenir. Kanser ya da kanser tedavisine ikincil gelişen nötropeniye bağlı ateş-enfeksiyon ilişkisi ilk olarak 1960'larda tanımlanmıştır. Başlangıçta daha nadir rastlanılan bu ilişki, sitotoksik ilaçların daha yaygın ve yoğun kullanılmasından sonra ciddi bir klinik tablo olarak tanımlanmış ve geliştirilen kılavuz ve algoritmeler ile tedavi edilmeye başlanılmıştır.

## Mutlak nötrofil sayısı

Toplam lökosit sayısının periferik kan yaymasındaki toplam nötrofil yüzdesi ( nötrofil çomakların toplamı) ile çarpımı sonrasında elde edilen sayıya mutlak nötrofil sayısı ( absolute neutrophil count) MNS denilir. Mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  olan veya  $500-1000/\text{mm}^3$  olup, 24-48 saat içinde MNS'nin  $500/\text{mm}^3$  altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edilir. Mutlak nötrofil sayısı  $<100/\text{mm}^3$  olan olgular ağır,  $100-500/\text{mm}^3$  arasında olanlar daha hafif nötropeni olarak değerlendirilir.

## Ateşli nötropeni

Ateşli nötropeni, nötropeniye ateşin eşlik etmesidir. Türk Pediatrik Ateşli Nötropeni, kılavuzunda ateş koltuk altından bir kez  $>38\text{ C}$  veya en az bir saat süreyle  $>37,5\text{C}$  olarak tanımlanmıştır. Ateş ölçümü olarak rektal yol nötropenik hastalarda enfeksiyon riski açısından önerilmez.

Ateş olmadığı halde şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal apse, sepsis, şok ya da kateteri olup tünel enfeksiyonu olan hastalar ateşli nötropeni tanımına girer. Nötropenik olduğu halde ateş olmasına rağmen ateşli nötropeni kabul edilmeyen bazı durumlarda belirlenmiştir. Nötropenik olan hastalar kan ürünleri ihtiyacı olan hastalardır. Bu nedenle kan ve kan ürünleri transfüze edilmiş ve nötropenik olan hastalarda transfüzyondan sonra ki ilk 6 saat içinde olan ateş ateşli nötropeni olarak kabul edilmez. Ayrıca hastalarda ilk remisyona öncesi dönemde kanser ateşi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

## Ateş nedeni

Ateşli nötropenik hastaların %20-30'unda bakteremi, %20'sinde klinik enfeksiyon, %20'sinde bakteremik olmayan mikrobiyolojik kanıtı enfeksiyon, ve geri kalan %30-40'ında nedeni bilinmeyen ateş saptanır. Enfeksiyon odağı saptanmış olan nötropenik hastaların tedavisi odak saptanmayanlara göre daha zordur. Odak saptanan ateşli nötropenik hastaların %20'si kaybedilirken odak saptanmayanlarda bu oran % 5 civarında kalmaktadır.

## Pediyatrik onkoloji olgularında enfeksiyona eğilim yaratan çeşitli etkenler vardır:

**Altta yatan kanser tipi:** Lösemi, ileri evre lenfoma ve nöroblastoma veya remisyona girmemiş , nüks veya progresyonda olan tümörlü çocukların ateşli nötropeni riski daha yüksektir.

**Aldığı kemoterapi tipi:** Yüksek doz kemoterapi, özellikle yüksek doz sitozin arabinozid, kök hücre transplantasyonu yapılan olgular da ateşli nötropeni riski daha yüksektir.

**Nötropenin ağırlığı ve süresi:** Nötropeni enfeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. Nötrofil sayısı 3 haftadan uzun  $<100/\text{mm}^3$  olan her hastada ateş gelişirken , nötropenik olmayan hastalarda ateş gelişme şansı sadece %20'dir. Antibiyotik yanıtı nötropenin  $<7$  gün olduğu durumlarda % 95 iken, nötropenin  $>15$  gün olduğu hastalarda yanıt % 35'lere düşer. Ayrıca nötrofil fonksiyonları da kanserin kendisi yada verilen kemoterapiden bozuk olarak saptanabilir.

**Normal bariyerlerin harabiyeti:** Deri, solunum, gastro intestinal ve genito üriner sisteme ait koruyucu bariyerlerdeki bozukluklar ateşli nötropeni oluşma riskini arttırır.

**Beslenme durumu:** Malnütrisyon lenfosit, nötrofil, mononükleer hücre ve kompleman fonksiyonlarını etkiler.

**Humoral İmmünite:** Özellikle bu sistem bozuklukları sonucunda kapsüllü bakteri enfeksiyon riski ( S. pneumoniae, H. influenzae, ve N. meningitidis) artar.

**Hücrel immünite:** Bu sisteme ait bozukluklar özellikle virüs, mantar, intra sellüler çoğalan bakteri ( Listeria, Salmonella) eğilim yaratır. Özellikle Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda bu sistem bozuklukları daha sık saptanır. Kemoterapi, radyoterapi ve steroid kullanımı lenfosit fonksiyon bozukluklarına neden olur. Kemoterapi bitse dahi lenfopeni uzun süre devam edebilir.

**Flora:** Çoğu bakteriyel enfeksiyonlar kişinin kendi endojen floralarından kaynaklanır.

\* Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

**Yabancı cisimler:** Vücuda yerleştirilen damar içi kateterler, shuntlar, sonda ve direnler enfeksiyon kaynağı olabilir.  
**Geçirdiği operasyonlar:** splenektomi, kalıcı fistül vb ameliyatlar

### Risk sınıflaması

Ateşli nütropenik hastaların hepsini aynı tetkik ve tedavi yaklaşımı ile değerlendirmenin çok iyi bir yaklaşım olmadığı özellikle erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Hastaların düşük ve yüksek risk olarak belirlenmesinin, olası gereğinden fazla tetkik ve tedaviyi engelleyeceği gibi maliyeti düşürüp hayat kalitesini arttıracığı artık iyi bilinmektedir. Ani gelişen, uzamış (>10 gün) ve ağır nütropeni (< 100/mm<sup>3</sup>), nütropeni ile beraber hücre sel immünite bozukluğu, ciddi mukozit varlığı, hemorajik diyatezin olması ve ilaçlara reaksiyon gelişmesi yüksek risk belirteçleridir. Bu olgularda enfeksiyon komplikasyonu %35 iken, risk faktörü olmayanlarda %3 olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağı ateşli nütropenide en ağır olgular birincil hastalığı henüz remisyona girmeyen yada nüks veya progresyonda olan olgulardır. Yine yaş faktörü özellikle süt çocuklarında ateşli nütropenin daha ağır seyrettiğinin saptanması sonrasında önem kazanmıştır. En önemli risk faktörü nötrofil sayısı- derinliği ve süresidir. Giderek erişkin hasta örnekleri göz önüne alınarak çocukluk çaığında da sistemik enfeksiyon bulguları ve bakteriyel bir odak saptanmayan düşük riskli olgularda parenteral tedavini 3. günü ateşsizlerse, tedavilerine evde oral sefiksim ve ciproflaksosin ile tamamlayabileceğini gösteren çalışmalar artan sayılarda saptanmaktadır. Ancak ülkemizde hasta ve aile bilinçlenmesinin çok iyi olmadığı, tedaviye uyum, hastaneye ulaşım şartları da göz önünde tutularak bilinçli seçim yapılmalıdır.

### Klinik

Tablo 1: Ateşli nütropenide risk belirteçleri

MNS <100/mm <sup>3</sup>
Nütropeni süresi >10 gün
Birincil hastalığın remisyonda olmaması veya nüks varlığı
Birincil hastalığın lösemi olması ve henüz remisyon elde edilmemesi
Yüksek doz kemoterapi ( sitozin arabinozid)
Ağır mukozit varlığı
Organ fonksiyon bozukluklarının varlığı (böbrek, karaciğer, kardiyak)
Şok- hipotansiyon varlığı
Solunum sıkıntısı- ventilatör desteğinde olmak
Mental değişiklikler
Derin doku yada organ enfeksiyonları( Pnömoni, apse vb)
Tiflit varlığı

Enfeksiyona ait bulgular nötrofil sayısı düşük olan olgularda yeterli oluşmadığı için tanı oldukça zordur. Nütropenik ateşli hastada ateş dışında yakınması iyi sorgulan-

malıdır. Perineal ağrı, odinofaji, döküntü, ishal, öksürük önemli ip uçları olabilir. Nütropenik olduğunda ateşlenen olguların %50-60'ında ateşin mikrobiyolojik nedeni saptanmasa da %75'inin geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine cevap vermesi, ateşin nedeninin gizli bakteremi olduğunu düşündürür. Nütropenik dönemdeki ateşlerin çok büyük bir oranı enfeksiyon kaynaklıdır. Ancak ateşli nütropenik atakların sadece %30'unda etken gösterilebilmektedir. İlk enfeksiyonlar genellikle bakteriyel daha sonra oluşanlar ise genellikle mantar, antibiyotiklere dirençli bakteri ya da viral kaynaklıdır. Olguların 1/3'ünde ilk ateş sırasında patojen saptanır, %20-30'unda etken daha sonra saptanabilir ve eğer etken 5 günden daha geç gösteriliyorsa %30-40 olasılıkla mantardır. Nütropenik ateşli hastaların dikkatli bir fizik incelemeden geçirilmesi gerekmektedir. Bu incelemede hekim özellikle enfeksiyon kaynağı olan etkenin ve enfeksiyon bölgesinin ortaya çıkarılması konusunda tüm bilgi ve becerisini kullanmalıdır

Tiflit nütropenik olgularda karın ağrısı, batında distansiyon ve ateş yüksekliği varlığında mutlak düşünülmesi gereken özel bir tablodur. Etiyolojide gastrointestinal sistemin lösemik infiltrasyonu ve kemoterapiye bağlı nekroz rol oynar. Tomografide assendan kolon, çekum duvarında kalınlaşma, submukozal ödem ve pericekal alanda sıvı birikimi görülür. Barsakta perforasyon ve septik şoka neden olabilir. Tedavi edilmez ise mortalite %50-100 arasında değişir. Clostridium septicum nütropenik tiflitli olgularda en sık görülen etkindir. Tedavi anaerob ve P. aeruginosa'yı kapsamalıdır. Tiflitli olgularda nazogastrik dekompresyon, antibiyotik tedavisi ve uygun sıvı replasmanı gerekir. Cerrahi tedavi; persistan gastrointestinal sistem kanaması, intraperitoneal perforasyon, kontrol altına alınamayan sepsis gelişmesi durumlarında önerilir.

### Etkenler

Her geçen gün destek tedavisinin daha iyi konuma gelmesi ise beklenildiği gibi enfeksiyonların azalması ile paralel gitmemiştir. Artan destek tedavi olanakları hekimlerin daha yoğun tedavi vermelerine neden olmuş, enfeksiyonlar azalacağına ya tip değiştirmiş ya da daha ağır olarak karşımıza çıkmıştır. Nütropenik ateşli olguların %60-70'inde en iyi laboratuvar koşullarında bile etken mikroorganizma gösterilememektedir. Ateşli nütropeni kavramının ortaya konulduğu ve çalışmaların başladığı 30-40 yıl önce etkenlerin üçte ikisi Gram- negatif çomaklar, üçte biri Gram-pozitif koklar olarak verilmekte idi. EORTC verilerine göre 1980'lerin ortalarından itibaren gram (+) enfeksiyonlar tekrar artmaktadır. Bu artışa neden olarak sitozin arabinozid gibi güçlü kemoterapötik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit, derin ve uzun süreli nütropeni, uzun süre kullanılan kalıcı damar içi kateterleri, florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi, antiasit ve histamin 2 blokerlerin kullanımı suçlanmaktadır. Yine mukozit sonrasında saptanan viridans streptokoklar en önemli patojenler arasına girmiştir. Kateter uygulamaları ise özellik-

le staphylococcus epidermidis, candida ve Stenotrophomonas spp. etken olarak saptanmasına neden olmuştur. Çok yoğun kemoterapi uygulamaları ile Clostridium perfringens ve septicum, JK bakterileri ve Corynebacterium parvum gibi non-patojen olarak değerlendirilen etkenlerin bile sepsis nedeni olabileceği gösterilmiştir. Anaerobik etkenler ise nadiren ateşli nötropeniye tek başına neden olur ama bakteremilerin %6-13'ünü oluşturan polimikrobiyal üremelerde sık olarak karşımıza çıkar.

Nötropenik ateşli hastaların çoğunda etken hastanın kendi endojen florasyndan (gastrointestinal sistem ya da bozulmuş mukozalardan) kaynaklanan Gram negatif aerob basiller ve kandidalardır. Bu nedenle kemoterapi almış hastalarda beklenen nötropeniden 5 gün önce başlanarak nötrofil sayısının mm<sup>3</sup> de >500 olana kadar bağırsak dekontaminasyonunu öneren yazarlar vardır. Bu amaçla en sık hastalarda trimetoprim-sulfametoksazol TMP-SMZ denenmektedir.

Yüksek mortalite riski olan Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella spp.) ve Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) sık görülen Gram negatif etkenlerdir, Staphylococcus aureus (S.aureus), koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), Streptococcus viridans (S.viridans), Enterococcus spp ve diğer streptokoklar ise sık görülen Gram pozitif etken patojenlerdir.

Nötropenik dönemde virülansı en fazla olan etken Gram (-) bakteriler olup halen en yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. Bunlar sıklıkla Escheichia coli, Klebsiella spp. ve Pseudomonas aeruginosa'dır. Geniş spektrumlu sefalosporin ve karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılması sonucunda giderek, Laktamaz direnci olan Enterobakter ve Stenotrophomonas türevlerinde artış saptanmaktadır.

Nötropenik olgularda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı ve kateter fungal enfeksiyonlarının gelişmesine neden olur. Candida spp yaklaşık %60, Aspergillus spp %30 oranında görülür. Candida albicans (C.albicans) kandidiyal enfeksiyonların çoğunu oluşturur. Nötropenik olgularda C. krusei, C. glabrata, C. tropicalis, C.lusitaniae, C. guilliermondii, C. parapsilosis sıklıkla izole edilen diğer fungal patojenlerdir.

Herpes simpleks primer ya da reaktivasyonu en sık görülen viral enfeksiyondur. Ciddi mukozit sonucu invazyon görülür, lezyonlar oral ülserasyon, gingivitis şeklindedir, ösefagusa kadar ilerleyebilir. Yapılan bir çalışmada influenza, parainfluenza, adenoviruslara %20-30 oranında rastlanılmış, fakat bu etkenlerin gerçek enfeksiyon etkeni olup olmadığının belirlenmesinin güç olduğu belirtilmiştir. Cytomegalovirus (CMV) özellikle lösemi ve transplant yapılan olgularda en sık akciğerler olmak üzere çoklu organ tutulumu ile giden ağır enfeksiyonlara neden olmaktadır. Pneumocystis carinii özellikle pediatrik lösemili olgular başta olmak üzere immünsupresif tedavi alanlarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Sık

lıkla interstisyel pnömoni yapar, riskli olgularda trimetoprim-sülfometaksazol (TPM-SMX) verilmesi enfeksiyondan önemli ölçüde koruduğu görülmüş ve bu uygulama rutin tedavi protokollerine girmiştir.

#### Tanı

Ateşli nötropenik hastada tanı koymak için iyi alınmış anamnez ve detaylı fizik muayene yanında bu bulguları desteklemek için laboratuvar, mikrobiyolojik ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır.

Laboratuvar incelemeleri özellikle tam kan sayımı, böbrek, karaciğer fonksiyon testlerini ve akuz faz yanıt göstericilerini içermelidir. CRP ve son yıllarda kalsitonin hormonunun prekürsör proteini olan prokalsitonin (PCT) bu grup hastalarda önem kazanmıştır. Bakteriyal enfeksiyon ve sepsisin erken tanısında kullanılır. Sistemik enfeksiyonlarda 3-4 saat içinde yükselir ve enfeksiyonun iyileşmesi ile dramatik olarak düşer.

Mikrobiyolojik olarak kan, kateter, idrar, dışkı, lezyon yeri, boğaz-balgam, BOS kültürleri alınabilir. En önemli kültür kan kültürüdür. Her ateşli nötropenik olgudan en az bir kez kan kültürü alınmış olmalıdır. Kan kültürü alırken kan alınacak bölge temizliğine dikkat edilmelidir. Bölge temizliği yapıldıktan sonra en az 1 dakika beklenmeli sonra kültür alınmalıdır. Yoksa bu olgularda üreyen KNS etkenlerinin gerçek ateş etkeni mi yoksa kontaminasyon mu olduğunu değerlendirmede çok zorlanılacaktır. Önerilen her hastadan 2 ayrı venden alınan kanların (en az 1-2 ml) 2 ayrı vasata ekilmesidir. Ancak günlük uygulamalarda bu kurala her zaman uyulamamaktadır. Bu durumda hiç olmazsa alınan kanın farklı 2 şişeye ekilerek olası kontaminasyon değerlendirilmesinin daha kolay yapılmasını sağlamak gerektiği unutulmamalıdır. Kan kültürünün antibiyotik dozundan hemen önce alınması, kültür şişeleri laboratuvara hemen ulaştırılamayacaksa oda ısısında bekletilmesi kültürde üreme şansını arttıracaktır. Ateşin devam ettiği olgularda 3. gün kan kültürünün tekrarlanarak modifikasyona gidilmesi önerilmektedir.

Kateter kanserli hastalarda giderek daha sık kullanılmaktadır. Ateşli nötropenik kateterli hastada kan kültürü haricinde mutlaka kateterden, kateterin tüm lümenlerinden mikrobiyolojik örnekleme yapılmalıdır. Kateterle ilişkili olarak çıkış yeri (kateter çıkış yerinin <2cm çevresinde) cep (port kateter haznesinin üzerindeki ciltte) ve tünel (kateter çıkış yerinin >2cm çevresinde) enfeksiyonları ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Klinik bulgu olmadan sadece kateter kültüründe üreme olması kolonizasyon olarak değerlendirilir. Kateter ile ilişkili sistemik enfeksiyon ise başka klinik enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastada kateter ve periferik venden alınan kültürlerde aynı etkenin saptanması durumudur. Kateter ve periferden alınan kan örneklerinde etkenin üreme süresi önemlidir. Eğer kateterde üreme periferik kandan alınan kana göre 2 saat erken saptanırsa, enfeksiyon nedeni kateter olarak değerlendirilmelidir. Kateter enfeksiyonlarının %75'i antibiyotik tedavisi ile düzelir. Ancak baktereminin düzelmediği, ağır

tünel enfeksiyonlarında mantar, mycobakteri ve ısrarcı gram pozitif ve negatif üremelerde kateterin çekilmesi gerekir. Özellikle yanıtın ilk 3 gün içinde alındığı kateter enfeksiyonlarında, tekrar üreme saptandığında tedavi en az 4 haftaya uzatılmalıdır.

Görüntüleme olarak genellikle ateş saptandığında akciğer radyolojik görüntülemesi ve ateşin sürmesi durumunda toraks BT'si (yüksek çözünürlüklü = HRCT) önerilmektedir. Akciğer grafisi erken dönemde normal olabilir. Ancak bu olguların HRCT'sinde %30-60 oranında pnömoni saptanmaktadır. Hastaların %10-15'inde solunum bulguları varken akciğer grafisi normal olabilir.

Sinüslerin değerlendirilmesinde de BT daha fazla yol göstericidir. Özellikle ateşin sebat ettiği olgularda hepatosplenik kandidiyaz düşünüldüğünde ise batın ultrasonografisi planlanmalıdır.

Hastanın fizik muayenesi bittikten sonra hemen kültürleri alınmalıdır. Özellikle antibiyotik tedavisi başlanılmadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Ancak kültür işlemlerinin bitmesi ile birlikte antibiyotiklerin ilk dozu hemen uygulanmalı gerekirse hasta daha sonra görüntüleme ya da işlemler için bekletilmemelidir. Ateşli nütropenik hastalarda ateşin ilk saptanmasından itibaren ilk antibiyotik verme süresi ne kadar kısa ise tedavi başarısının o denli iyi olduğu unutulmamalıdır.

### Tedavi

Tüm ateşli nütropenik çocuklarda hızlı detaylı fizik muayene yapıp, kan, idrar( ilk antibiyotik dozu özellikle küçük çocuklarda beklenmeden başlanılmalıdır) ve şüpheli tüm odakların kültürü alındıktan sonra hastaneye yatırılarak intravenöz (iv) yoldan ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Seçilecek antibiyotik geniş spektrumlu ve toksisitesi düşük ve uygulanabilirliği kolay olmalıdır. Etki alanı mutlaka *P.aeruginosa*'yı da içermelidir. Ampirik tedavide hastanın klinik seyir ve kültürlerine göre % 20-60 oranında modifikasyon gerekebilir.

Son yıllarda antibiyotik direncinde artış ateşli nütropenik olan hastalarda empirik tedavide kullanılacak ilaç seçimini zorlaştırmaktadır. Bu açıdan her merkezin kendi florası ve direncini bilerek antibiyotik seçimini yapması ve bu direncin dinamik özelliğinin olduğunu ve yıllar içinde değişebileceğini bilmesi gerekir. Gram (+) etkenler içinde antibiyotik direnci en fazla koagülaz negatif stafilokoklarda gözlenmektedir.

Gram (-) basil ve mantar enfeksiyonlarında tanının ve direnç nedeniyle tedavinin zorluğu mortalitenin yüksek olmasına neden olur. Bununla beraber her merkezin enfeksiyon kontrol ve önleme komitelerinin çalışmaları sonucunda ulaşılmış hasta verileri, merkezin flora ve direnç sonuçları, hasta bazında kullanılmış sitotoksik tedavi rejimleri, tedaviye başlama zamanı nütropenik ateşli hasta sonuçlarını en fazla etkileyen özellikler olarak belirlenmektedir. Nütropenik hastada allopurinol, antibiyotik, bleomisin, sitarabin ya da altta yatan hastalığa bağlı ateş olabilir an-

cak tedavi edilmeyen nütropenik ve bakteremisi olan olguların ateş saptanmasını takiben ilk 48 saatte ölüm oranı %40 gibi yüksek bir rakam olduğu için bu tip hastalardaki ateşe aksi ispat edilene ya da nütropeniden çıkıncaya kadar enfeksiyon ateşi gibi yaklaşım yapılır. Tedavinin ateşin saptanmasını takip eden ilk bir saat içinde başlanması ise başarı oranlarını etkileyecektir. Bu uygulamanın yerleşmesi sonucunda enfeksiyonlara bağlı ölümler gram (-)'lerde %10'lara ve gram (+)'lerde % 6'lara gerilemiştir.

Tedavide antibiyotik olarak önerilen sabit bir tip ya da kombinasyon yoktur. Tedavi başarısı kişiye bağlı özellikler, merkezin flora ve direnç durumu, altta yatan hastalık gibi bir çok parametreden etkilendiği için önerilen sabit bir ilaç geçmişte olmadığı gibi gelecekte de olamayacaktır. Antibiyotik seçiminde :

1. En sık olması muhtemel etken,
2. Enfeksiyon bölgesi,
3. İzole edilen etkenin antibiyotik duyarlılık ve dirençleri göz önüne alınarak geniş spektrumlu olan ( gram (-) özellikle *P.aeruginosa* ve gram (+) özellikle *S. aureus* ve *S. viridans* etkili olan ve daha önce var olan organ bozukluğu dikkate alınarak seçilmelidir.

Empirik antibiyotik tedavisinde

1. Geleneksel olarak beta-laktam antibiyotik bir başka beta-laktam ya da aminoglikozid ile olan kombinasyonu
2. Genişletilmiş beta-laktam spektrumu olan bir ilaç ile monoterapi
3. Bu iki seçenekteki ilaçların glikopeptid ile kombinasyonu ilk tedavi seçeneklerini oluşturur.

Tedavi yanıtı %30-70 arasında değişir ve genel sağ kalım oranı %90'ların üzerindedir. Nedeni belli olmayan ateşte modifikasyonsuz başarı %42-84, dokümanente enfeksiyonlarda ise daha düşük %16-67 olarak bulunmaktadır. Aminoglikozid içeren kombinasyonlarda gram (+) spektrumunun sınırlı olması, nefrotoksisite, ototoksisite, hipokalemi gibi yan etkiler içermesi nedeni ile risklidir, ancak hala çoğu hematologun tercih ettiği kombinasyondur. Hastada böbrek fonksiyonları sınırlı ise 2 beta-laktam kombinasyonu tercih edilmelidir. İki beta-laktam kombinasyonunda nütropeniye uzatma etkisi yanında özellikle erişkin yaşlı olgularda daha belirgin sorun olan hipernatremiye dikkat edilmelidir. Günümüzde en sık kullanılan aminoglikozid amikasin ve tobramisin, geniş spektrumlu penisilin piperasilin-tazobaktam, sefalosporin ise seftazidim ve sefepimdir. Giderek maliyet ve yan etki konularının tedavi başarısı kadar önem kazanması ile birlikte mümkün olan en geniş etkiye en az ilaçla ulaşma politikası sonucunda monoterapi seçenekleri ortaya atılmıştır. Tek başına seftazidim kullanımının aminoglikozidle kombine kullanımı ile karşılaştırılmasında belirgin fark saptanmaması ve %15'den daha az oranda aminoglikozid ya da glikopeptid eklenmesinin gerekli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bunu destekleyen meta-analizlerin sonuçları da tekli ilaç kullanımının yaygınlaşmasında etkili olmuştur. Stenotrop-

homonas maltophilia ve non-aeruginosa pseudomonadların etkin olduğu servisler dışında imipenem-cilastatin geniş etki spektrumu ile iyi bir seçenektir. Nadiren kusma ve havalere geçirme yan etkisi olabilir, meropenemde bu yan etkiler daha azaltılmıştır .

Gram (+) etkinliği arttırmak amaçlı vankomisin empirik kullanımı üzerine bir çok araştırma ve çalışma yapılmıştır. Gram (+) olan enfeksiyonların çok azı hızlı gidişli olup fatal sonuçlandığından dolayı, ateşli nötropenik hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisinde vankomisin yeri yoktur. Yapılan EORTC çalışmalarında empirik vankomisin kullanımı ile ateş süresinde azalma olmasına rağmen, sağkayma etkisi olmadığı, karaciğer ve böbrek toksisitesini arttırdığı gösterilmiştir. Empirik vankomisin kullanılmasına diğer bir engel ise giderek artan vankomisin dirençli mikroorganizmaların varlığıdır. Teikoplanin kullanım kolaylığı ve daha az yan etkileri ile vankomisine tercih edilen bir ilaçtır .

**Empirik glikopeptid tedavisi aşağıdaki 6 durumda önerilmektedir ve tedavi başladıktan sonraki 3-4 gün içinde dirençli bir suş saptanmaz ise glikopeptid tedavisi sonlandırılmalıdır.**

1. **Kateter ilişkili ciddi enfeksiyonlar.** Bu enfeksiyonların çoğu %80 oranında ,-laktam antibiyotik direnci olan koagulaz negatif stafilokoklarca oluşur.
2. **Mukoza hasarına ikincil gelişen penisilin dirençli viridans streptokoklar.** Kök hücre transplant alıcılarında mukozal hasar sonucunda oluşan bakteremilerde % 18-29 oranında ,-laktam antibiyotik direnci olan viridans streptokoklar izole edilmiştir.
3. **İlk kan kültür sonuçlarında gram (+) bakteri üremesi,**
4.  **$\beta$ -laktam direnci olan metisilin dirençli *S. aureus* veya VRE ya da pnömokok kolonizasyonu**
5. **Kinolon ya da trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) profilaksisinde olan hastalar.** Bu ilaçların profilaktik kullanımı ile gram (+) enfeksiyon riskinin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir.
6. **Hipotansiyon ve sepsis tablosu olup etkenin saptanmadığı hastalar**

Bir merkezde kullanılan ateşli nötropeni protokolu tüm hastalar için sabit olsa da tüm hastalara tam uygun olmayabilir. Hastaya ait faktörler tedavi seçiminde farklılık yaratır. Etkenin belirlenmiş olması hekimin en uygun ve etkili antibiyotik rejimini seçmesini sağlayabilir.

#### Tedavi süresi

Optimal tedavi süresinin ne olması gerektiği halen tartışmalı konulardan biridir. Tedavi süresini nötrofil sayısına göre belirlemek ise her zaman kullanılan bir parametre olmasa da, çoğu hematolog tedaviyi nötrofil sayısının >500/mm<sup>3</sup> olduğu zamana kadar uzatmayı güvenli bulmaktadır. Önerilen tedavi antibiyotik ateşsiz en az 7 gün sürdürülmesidir. Ateşin düştüğü ve nötrofil sayısının >500/mm<sup>3</sup> olduğu durumlarda, antibiyoterapiyi ateşin düştüğü günden 2 gün sonrasına kadar vermek yeterlidir.

Dokümanente enfeksiyonun saptandığı ataklarda ise tedavi en az 8-15 gün, son kültür negatif saptanıncaya kadar devam etmelidir. Ateşin ve nötropeninin devam ettiği durumlarda hastalara ateşin düşmeye başlamasından sonra en az 4 gün daha antibiyotik vermeyi ve daha sonra kesmeyi önermektedir.

Nitelikli antibiyotik tedavisinin süresi :

1. Nötrofil sayısının düzelmesine
2. Klinik olarak düzelme ve antibiyotik tedavisine verdiği yanıt
3. Enfeksiyon bölgesi ve izole edilen etkene
4. Hastanın ek immünosupresyon ( kortikosteroid) tedavisi almasına göre değişmelidir.

Kan kültüründe üremesi olmayan, son 72 saatte ateşi olmayan ve nötropenisi düzelmiş olguların tedavisi kesilir. Genel olarak çoğu komplike olmamış deri ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları 5-7 gün antibiyoterapi ile düzelir. Çoğu bakteremiler için ise 2 haftalık tedavi yeterlidir. Tedavinin 14.gününde kontrol kan kültüründe üremesi olmayan ve nötropenisi düzelen olgularda enfeksiyon bulguları devam ediyorsa tedavi uzatılır. Ampirik amfoterisin B tedavisi başlanmış, kültüründe üreme olmayan, nötropenisi düzelmiş olgularda, son 5 gündür ateşi yok ve fungal enfeksiyonu düşündüren fizik muayene bulgusu yoksa antifungal tedavi 14 günde kesilebilir.

Kan kültüründe fungal üremesi olan olgularda amfoterisin B tedavisi en az 21 güne tamamlanmalıdır.

Bakteriyel sinüs ya da akciğer enfeksiyonlarında ise 3-4 hafta antibiyoterapi yeterli olurken, eğer etken *Ps. aeruginosa* ya da küf ise süre daha uzun tutulmalıdır .

#### Empirik tedaviye yanıt yoksa

Empirik tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda tedavinin nasıl devam etmesi konusu tam kesinleşmemiştir .

Modifikasyon kararı, devam eden ateşle beraber, doktorun tedaviyi yeterli görmesine, dokümanente enfeksiyonun tipine ( bakteremi, klinik dokümanente ya da nedeni bilinmeyen ateş), saptanan etkene, izole edilen etkenin antibiyotik duyarlılığına , beklenen nötropeni süresine ve saptanabilen enfeksiyonun bulgularına göre farklılık gösterir (Tablo 2) Vital bulgularda kötüleşme ( Tansiyon arteriyel, ventilasyon) Klinik olarak yeni bir enfeksiyon odağı gelişmesi Devam eden nötropeni varlığında klinik bulgularda kötüye gidişTedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan etkenlerin tedavisiyle rağmen sebat etmesi Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan etkenlerin tedaviye dirençli olması ve klinik iyilik halinin saptanmaması Tedavi sırasında yeni bir patojen saptanması Yeni ateş piklerinin ortaya çıkması 5 günden uzun süren nedeni bilinmeyen ateş varlığıEmpirik tedavi çizelgesinde olan antibiyotiklere bağlı yan etki görülmesi Nadir mikroorganizmaların neden olduğu epidemik ( Legionella pneumophila)

Etkenin gösterildiği ve empirik tedaviye yanıtın alınmadığı durumlarda, duyarlı antibiyotiklere geçilmelidir. Klinik



Tablo 2: Empirik tedavi modifikasyonu gerektiren durumlar

1. Vital bulgularda kötüleşme (Tansiyon arteriyel, ventilasyon)
2. Klinik olarak yeni bir enfeksiyon odağı gelişmesi
3. Devam eden nötropeni varlığında klinik bulgularda kötüye gidiş
4. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan etkenlerin tedaviye rağmen sebat etmesi
5. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan etkenlerin tedaviye dirençli olması ve klinik iyilik halinin saptanmaması
6. Tedavi sırasında yeni bir patojen saptanması
7. Yeni ateş piklerinin ortaya çıkması
8. 5 günden uzun süren nedeni bilinmeyen ateş varlığı
9. Empirik tedavi çizelgesinde olan antibiyotiklere bağlı yan etki görülmesi
10. Nadir mikroorganizmaların neden olduğu epidemiy (Legionella pneumophila)

cevap olmasına rağmen üreyen etkenin kullanılan antibiyotiklerden başka ilaçlara duyarlılık gösterdiği durumlarda dirençli organizmaların çoğalmasını engellemek için ilaç değişimini savunan hekimler vardır. Ancak çoğu hekim klinik yanıt aldığında antibiyotik değişimi yapmadan tedavisine devam etmeyi, bir sonraki ateşli nötropeni atağında, bir önceki direnç ve duyarlılık tablolarına uygun antibiyotik seçimini daha doğru bir politika olarak görmektedir.

Tedaviye yanıtızlığın nasıl tanımlanması gerektiği diğer bir tartışmalı konudur. Çoğunlukla klinik olarak hastanın stabil olduğu ancak ateşin devam ettiği ateşli nötropeni ataklarında, tedaviyi başarısız olarak değerlendirmek günlük pratiklerimizde pek olağan değildir. Bakteremilerde etken antibiyotiğe duyarlı ise ateşin düşmesi için gereken sürenin 2-7 gün olduğu bilinmektedir.

Ateşli nötropenik bir hastada empirik antibiyotik kullanımında amaç hastanın ateş başlamasından sonraki ilk 2-3 gün içinde gram (-) çomak ya da *S. aureus*'a bağlı sepsis nedenli kaybedilmesini engellemektir. Genellikle empirik dönemin sonunda %10 olgu kötüleşir, % 25'i iyileşir ve %65'i stabilize olur (18). Tedavi başlangıcında şok saptanan olguların %35'i empirik tedavi ile iyileşirken, şok saptanmayan olguların %70'i yanıt verir. Başlangıç tedavi seçeneği ne olursa olsun bir grup hasta empirik tedaviye yanıt vermez ve modifikasyon gerektirir. Böyle bir hastada baştan planlanmış, her 2-3 günde modifikasyon şartları konulan ve hasta ateşsiz kalıncaya kadar modifikasyonun devam edilmesini öneren şemaların gözü kapalı kullanılması çok doğru değildir. Çünkü her hasta kendi içinde farklı olup, farklı yaklaşımları gerektirmektedir.

Genel toplumda viridans streptokoklar kan kültürlerinde kontaminasyon olarak sık saptanmaktadır. Mukoziti olan ateşli nötropenik olgularda tip olarak *S. mitis* şuşu da üre-

tilmişse mutlaka dikkatli tedavi edilmelidir. Bu grup hastalar septik şok, ARDS gibi tablolarla %60 oranında kaybedilmektedir. Doku hasarı ya da sistemik ve lokal immün sistemde bozukluk olan olgularda streptokok enfeksiyonları sepsise neden olur. Bu klinik duruma alfa-strep sendromları denilmektedir. Bu olgularda modifikasyon olarak yeni bir antibiyotik eklemek ya da değiştirmek yerine tedaviye steroid eklenmesi hayat kurtarıcı olacaktır. Ateşli nötropenik hastalarda özellikle ateşli nötropeni öncesinde yakın zamanda steroid kullanmışsa, gerektiğinde steroidle destek verilmesi son günlerde bu konuda çalışan hekimlerin önerileri arasına girmektedir.

Ateşli nötropenik olan ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastaların takibi ve tedavisi çok sorundur. Böyle bir hastada

1. Antibiyotiklere dirençli enfeksiyon
2. Kan veya dokuda yetersiz antibiyotik düzeyi
3. Damar içi araç (kateter) enfeksiyonu varlığı
4. Kapalı-alan enfeksiyonu ya da apse varlığı
5. Gelişmiş ikinci bir enfeksiyon varlığı
6. Nadiren de yavaş klinik yanıt söz konusu olabilir.

Nötropenik hastalarda ateşin düzelmesinin gecikebileceği de unutulmamalıdır. MD Anderson Kanser Merkezinde yapılan bir çalışmada ateşin düzelmesinin 5-7 gün sürebileceği gösterilmiştir. Sadece %40'dan daha az hasta 5 günden daha kısa sürede aateşli olabilmektedir. Gram (-) bakteremisi olan hastalarda ateş ortalama 6-8 gün sürerken, gram (+) bakteremik hastalarda ateşin düşmesi için geçen süre daha uzun (6.6-12.4 gün) olabilmektedir. Ateşin düşmesinde kullanılan antibiyoterapi kadar enfeksiyon lokalizasyonu ve izole edilen etkenin de önemi vardır.

Ateşin devam ettiği ancak durumu stabil olan hastalarda enfeksiyon varlığı tartışmalı bir konudur. Genel olarak klinik ya da mikrobiyolojik olarak gösterilen enfeksiyonlarda ilk 72 saat içinde tedaviye yanıt vermeleri beklenmez. Çalışmalarda 3. gün ateşi devam eden ancak genel durumu bozuk olmayan hastaların yarısından çoğunda ilk kullanılan antibiyotik tedavisinde modifikasyon gerekmeden ateşlerinin düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle ateşi devam eden ancak kültürlerinde üreme saptanmayan, yeni bir enfeksiyon odağı gösterilemeyen ve genel durumu stabil olan hastalarda modifikasyon yapılması önerilmemektedir.

### Tedavi Modifikasyonu

Antibiyoterapiye rağmen 4-5 gündür ateşi düşmeyen hastalar en baştan tekrar değerlendirilmelidir. Antibiyoterapinin etki spektrumu azamiye çıkartılırken yan etki profilinin de en az olmasına özen gösterilmelidir. Ancak hasta nötropenik kaldığı sürede antimikrobial etkinlik hiçbir zaman sadece gram (+) leri kapsayacak şekilde daraltılmamalıdır, çünkü her an yeni bir gram (-) enfeksiyon oluşma riski vardır. Klinik değerlendirme her gün yapılarak daha önceki kültür sonuçları incelenmeli ve gerekirse daha fazla bölgeden kültür istenmelidir. Gizli enfeksiyon bölgeleri

olan sinüs ve akciğerler çok detaylı ele alınmalıdır. Tedavide ilaç değişimi için hastanın kliniği ve nötropeni durumu önemlidir. Ateşin düşmesi için belli bir zamana ihtiyaç olduğunun bilinmesine rağmen, devam eden ateş, hekimde iyi ve yeterli tedavi verilmemiş bir enfeksiyon varlığı konusunda da şüphe uyandırmalıdır.

Ateş devam eden olgularda antibiyotik değiştirme endikasyonları :

1. Başlangıçtan sonra 5 gün devam eden ateş
2. Klinik kötüleşme
3. Kültürde yeni üreme varlığı durumlarıdır.

**Persistan ateşle birlikte klinik olarak stabil olmayan nötropenik hastada tedavi seçenekleri:**

1. Gram (-) etki spektrumunun güçlendirilmesi: kombine tedavi alanlarda beta-laktamı karbapenemle değiştirmek ya da karbapenemi beta-laktamla değiştirmektir.
2. Empirik glikopeptid eklenmesi
3. Empirik amfoterisin B'nin tedavie eklenmesi olup, biri veya bir kaçı birlikte uygulanabilir.

**Klinik olarak stabil ancak ateşli olgu tedavisi değiştirilmeden sıkı takip edilebilir.** Ancak çoğu hematolog antibiyoteraپیye rağmen 5 günden uzun süren ateşli durumlarda empirik olarak amfoterisin B başlamayı tercih etmektedir. Hatta bu sürenin 4 güne kadar kısaltılmasını önerenler olduğu gibi, mantar enfeksiyonlarının çok az saptandığı Japonya'da ateşli nötropeni kılavuzunda ancak 15. günde ateşi devam eden nötropenik hastalara antifungal eklenmesi önerilmektedir. **Sebat eden ateşi olan olgularda etkili olduğu ispatlanmış en önemli modifikasyon tedavie antifungal eklenmesidir.** Empirik antifungal eklenmesi ile modifikasyon yapılan olguların içinde oranının %50-60 olduğu düşünülen, gereği olmadığı halde fazladan tedavi edilen bir grup hasta olduğunu savunan hekimlerde vardır. Ama nötropenik hastalarda fungal enfeksiyon tedavisi ne kadar erken başlarsa prognoz o kadar iyi olacaktır. Mantar enfeksiyonlarında erken tanısı hem bu nedenle hem de olası toksisitenin ve maddi kayıpların engellenmesi açısından önem kazanmaktadır.

Mantar enfeksiyonları maya ya da küflerin kan kültürlerinde üretilmeleri yanında doku örneklerinde histolojik olarak da saptanabilir. Kültürde üreme oranı Candida enfeksiyonlarında %50, aspergillus enfeksiyonlarında ise %5 gibi düşük oranlardadır. Bu grup hastalarda trombositopeni ve genel durum bozukluğu nedeni ile biopsi ve derin doku örnekleri de pek kolay alınmadığı için mantar antijenlerinin kanda bakılması giderek daha önem kazanmaktadır. Galaktomannan, küf mantarlarının hücre duvar yapısında bulunan bir moleküldür. Kan ya da sekresyonlarda lateks aglütinasyon ya da ELISA yöntemi ile bakılabilir, erişkinlerde duyarlılık % 80-100 ve özgüllük > %90 olarak verilmektedir. Ancak çocuklarda % 10-44'lere varan yalancı pozitiflikten bahsedilmektedir. Duyarlılık ve özgüllük çocukluk çağında sırası ile %80 ve <%90 olarak bildirilmektedir. Klinik olarak hastalık başlamadan orta-

lama 6 (0-14) gün önce testin pozitif saptanması ve erken tedaviye başlanması nedeni ile prognozu çok değiştirmektedir.

Son yıllarda serum yada plazmada bakılan (1,3) beta –glukan düzeylerinin invaziv mantar enfeksiyonlarında tanıya katkısı da incelenmektedir.

Nötropenik hastalarda mortalite Candida enfeksiyonlarında %50, aspergillus enfeksiyonlarında ise %80-100 gibi yüksek oranlardadır. Amfoterisin B en geniş spektrumunu olan anti fungaldır. Son yıllarda bulunan yeni anti fungal etkenlerden ekinokandin ve 2. kuşak triazolollerle amfoterisin B'nin karşılaştırıldığı bir çok çalışma yayınlanmaya başlamıştır. Yan etkilerinin, özellikle nefrotoksitenin daha az olması bir tercih nedeni olabilir. Ayrıca dirençli mantar enfeksiyonlarında kombinasyon tedavileri giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır.

#### Antiviral tedavi

RSV, parainfluenza ve influenza tip A veya B nötropenik hastalarda sorun olabilir. Bu enfeksiyonlara daha fazla olarak kış aylarında rastlanırsa da, nötropenik hastalar mevsimsel olmadan da her dönemde bu etkenlerle enfekte olabilirler. Pnömoni gelişme riski RSV ile enfekte olduğunda %50, parainfluenzada %32, influenzalarla ise daha da düşüktür. Kesin etkili bir tedavi olmamasına rağmen aerosol ribavirin, RSV immünglobulin ve destek tedavisi önerilmektedir.

#### İkincil enfeksiyonlar

Başlangıç değerlendirmesinde olmayan, ya antibiyotik tedavisi sırasında ya da antibiyotik tedavisinden sonraki 1 hafta içinde gelişen enfeksiyonlara ikincil (sekonder) enfeksiyonlar denilir. Genel olarak nötropenik kalma süresi ile ilişkili olup, nötropeni 28 günden kısa olan olguların %20'sinde; 28 günden uzun olanların ise %50'sinde ikincil enfeksiyon gelişir. Çoğunluğunda akciğerde infiltrasyon vardır. İkincil enfeksiyonlar Nucci ve ark çalışmasında %13.8, Serra ve ark çalışmasında %12.3 ve Feld ve ark çalışmasında ise %23.9 oranında saptanmıştır. Akova ve ark EORTC'nin verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında ikincil enfeksiyon oranını %15 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada nedeni belirsiz ateş %30, klinik dokümente enfeksiyon (CDI) %30, bakteremi %11, mikrobiyolojik dokümente enfeksiyon (MDI) %20 ve viral enfeksiyon %9 olarak saptanmıştır. İkincil enfeksiyonlarda %50 oranında gram (+), %8 gram (-) ve % 42 mantar enfeksiyonları gösterilmiştir. Dördüncü günde ANC <100/mm<sup>3</sup> olması, MDI veya FÜO olması ikincil enfeksiyon gelişmesi ile yakın ilişkili olarak saptanmıştır. İkincil enfeksiyon saptanan olgularda 30. günde sağ kalım değerlendirildiğinde, eğer enfeksiyon varsa ölüm oranı %5.4 yoksa %1.4 olarak bulunmuştur.

#### Büyüme faktörleri ve IVIG

Ateşli nötropeni kılavuzlarında ateşli nötropenide antibiyotik tedavisine ek büyüme faktör kullanımı ile ilgili kesin kararlar yoktur. Kemik iliği toparlanmasının gecikebilece-

ğinin düşünülmesi ve ağır enfeksiyon saptanan durumlarda büyüme faktörü kullanılması önerilmektedir. Ağır enfeksiyonlar pnömoni, ciddi sellülit ve invazif mantar enfeksiyonlarını içermektedir. ASCO kemoterapiden sonra ateşli nütropeni riski  $> \% 40$  olan durumlarda büyüme faktör kullanımını önermektedir. Granülosit transfüzyonları ise hala çok sınırlı olgularda kullanılmaktadır. Yine ateşli nütropeni ataklarında IVIG verilmesinin tedavi yanıtına etkisinin olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir .

### Profilaksi

Nütropenik hastalarda antibakteriyel profilaksi konusu tartışmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı profilaksi ile enfeksiyon sıklığının azaldığını gösterirken, diğerleri belirgin bir etkisinin olmadığını vurgulamaktadır. Nütropenik sepsiste etken mikroorganizmaların çoğunluğunun gastrointestinal sistem olmak üzere normal vücut florasının mikroorganizmaları olması nedeniyle enfeksiyondan korunmada profilaktik antibiyotik kullanımı denenmiştir. Bu amaçla ilk olarak bağırsaklardan emilmeyen antibiyotikler oral olarak kullanılmış fakat rezistan Gram negatif ve fungal enfeksiyonlara neden olduğu görülerek terk edilmiştir.

Florokinolonlarla yapılan profilaksi sonuçlarının toplandığı bir meta analizde kemoprofilaksinin gram (-) bakteri enfeksiyonu sayısında azalmaya neden olduğu, ancak ateşli atak sayısını, atak morbidite ya da mortalitesini azaltmadığını vurgulamaktadır. Bu çalışmaların çoğunda çıkan bir diğer sonuçta profilaksi alan hastalarda gram (+) ve fungal enfeksiyonların arttığıdır . Antifungal profilaksi ise sadece kemik iliği transplantasyonlu olgularda önerilmektedir. Profilaktik flukonazol kullanımının C.kru-sei ve C.glabrata gibi dirençli fungal enfeksiyonların artışına neden olduğu saptandığı için çok dikkatli kullanılmalıdır. TMP-SMX profilaktik tedavisi özellikle lösemili olgularda Pneumocystis carinii enfeksiyonunun önlenmesi amacıyla 150 mg/m<sup>2</sup> veya 5 mg/kg/gün dozunda önerilir.

Enfeksiyon takibinde en etkili tedbir enfeksiyon gelişiminin engellenmesidir.

Aşağıda bizim klinikte ateşli nütropenik hasta geldiğinde kullandığımız kılavuz verilmiştir. Yıllar içinde kullanılan antibiyotikler değişmekle beraber genel yaklaşım noktaları benzerdir.

## CERRRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ SERVİSİ KANSERLİ ÇOCUKLARDA KULLANILAN ATEŞLİ NÜTROPENİ TEDAVİ PROTOKOLÜ

### FEBRİL NÜTROPENİK KANSERLİ HASTA KRİTERLERİ:

1. 0-18 yaş arasında olmak,
2. Malignite veya kanser, lösemi,MDS , aplastik anemi ve hemafagositoz tanılarından biri nedeni ile kemoterapi tedavisi altında olmak,
3. Mutlak nötrofil sayısının (MNS) 500/mm<sup>3</sup> olması ve - ya MNS 1000/mm<sup>3</sup> olup, 48 saat içinde MNS'nin 500/mm<sup>3</sup> olmasının beklenmesi ve ateş olması,
4. Ateş tanımı: Aksiller yoldan bir kez  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  veya bir saatten uzun süren  $37.5^{\circ}\text{C}$  vücut ısısı ateş olarak kabul edilmiştir.
5. Ateşin olmadığı ancak nütropenisi olan hastalarda hipotermi ateşten daha tehlikelidir. Özellikle hipotermi ile beraber septik şok ve organ disfonksiyonu varsa durum daha tehlikelidir. Lütfen DİKKATLİ olun

Klinik durumda kötüleşme: aşağıda belirtilen şartlardan en az ikisinin saptanması halinde

- a.  $38.5^{\circ}\text{C}$  üzerinde sebat eden ateş ve titreme varlığı
- b. Hipotansiyon
- c. Taşikardi
- d. Solunum bulguları
- e. Organ disfonksiyonu ( oligo-anüri, karaciğer, kalp, böbrek ve sinir sistemi)
- f. Açıklanmamış asidoz varlığı
- g. Yeni bir enfeksiyon yeri saptanması ya da eski saptanan enfeksiyonda progresyon olması

Her kemoterapi almış ve aplazi beklediğiniz ateşli hasta ile karşılaştığınızda

1. Hemen damar yolunu açın
2. Damar yolu açılırken hemogram, biyokimya, kan kültürü, diğer odak kültürlerini( idrar, anal,deri,boğaz, vb) alın.
3. Tansiyonunu ve genel durumunu iyi değerlendirin, septik şok daima aklınızda olsun. Anal bölge ve ağız içi, kulak muayenesini unutmayın.
4. Hastanın size gelmesi ve ilk antibiyotik dozu arasında 30 dakikadan daha fazla süre OLMAMALIDIR! Bir hayatı erken verdiğiniz antibiyotiklerle kurtarmış olabilirsiniz.
5. İlk antibiyotik dozunun verildiğini gözünüzle görmeden hastanın yanından ayrılmayın.
6. İdrar yapmasını beklemek, antibiyotik bulmak için reçete yazarak getirilmesini beklemek ya da tedavi saatini beklemek gibi bir hatayı SAKIN yapmayın. HASTANIZI KAYBEDEBİLİRSİNİZ:

### MİKROBİYOLOJİK TETKİKLER:

Kültür için öncelikli olarak incelenecek örnekler:

- A. Kan kültürü en az iki ayrı periferik venden (ideal olarak aerob, anaerob ve mantarlar için olan kan kültürü şi-



şelerine) alınmalıdır. Etken tespit edilemediğinde ve ateş devamında kültürler her gün en az bir kez tekrar edilmelidir.

Yenidoğanlarda	1-2 ml
1 ay -2 yaş :	2-3 ml
3-14 yaş	3-5 ml
>14 yaş:	5-20 ml kan alınmasının üreme açısından gerekli olduğunu unutmayın.

B. Kateteri olan hastalardan mutlaka **kateterden** kan kültürü (kateterin her lümeninden ayrı örnek) alınmalıdır. Kateter giriş yeri gözden geçirilerek giriş yerinden de (Tünel enfeksiyonu) gereğinde örnek alınmalıdır.

C. **İdrar kültürü:** şikayet olsun olmasın tam idrar bulguları normal olsa bile, mutlaka her hastadan en az bir kez alınmalı. Ateşin devam ettiği ve klinik bulgu, belirti olan durumlarda kültürü tekrarlayın.

D. **Boğaz kültürü** Klinik şikayet varsa (Erişkinlerde fazla önerilmemesine rağmen çocuklarda kolonize olan bakteriler anlamlı olabilir),

E. **Dışkı kültürü** (ishal varsa) (İshal varsa rutin kültürün yanısıra Clostridium difficile toksini ve ayrıca Rotavirus, Giardia kistleri ve diğer parazitler de araştırılmalıdır.)

Yukarıdaki kültürlere ek olarak:

F. Vücudun herhangi bir yerinde yara olduğunda yara kültürü,

G. Solunum yolu enfeksiyonu kuşkusu varsa, hasta çıkarabiliyorsa balgam kültürü veya bronko-alveolar lavaj (BAL) sıvısı alınarak kültür yapılmalı ve ayrıca Pneumocystis carinii yönünden araştırılmalıdır.

H. Menenjit şüphesi varlığında BOS kültürü

I. Sinüslerde Aspergillus şüphesinde burun sürüntü yayması

## DİĞER TETKİKLER

Akut faz reaktanları febril nötropenide çok yükselmeyebilir. Akut faz göstergelerinin izlemi her zaman bu açıdan size yardımcı olmayabilir. İlk anda yüksek bulunduğu durumlarda belki takibi yol gösterebilir.

Her hastadan klinik şüphe varlığında akciğer düz grafisi çektirin. Batın hassasiyeti varsa tiflit açısından batın ultrasonografisi aklınızda olmalıdır. Enfeksiyon odağını saptayamadığınız ve ateşin devam ettiği her olguda 1. hafta sonunda olası mantar enfeksiyonunu erken tanımak amacı ile yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi planlayın, serolojik olarak galaktomannan araştırın.

## Febril Nötropeni tedavisinde Kullanılan İlaçlar

1. **Ceftriakson:** 100 mg/kg / gün 1-3 doza bölünerek verilebilir. Böbrek ve karaciğer problemi olan hastalarda yakın izlem gerekir.

**Yan etki:** Döküntü, kaşıntı, eritem,, ürtiker, diyare, bulantı, kusma ,trombositopeni, lökopeni, granülositopeni,baş ağrısı, safra yoğunluğunda artış hatta taş oluşumu olabilir.

Rocephin, Unacefin,İsef, Novosef, Cephaxon, Nevakson, Defesin, Cefaday,Cefridem, Forsef 0,5-1 gr flakon

2. **Ceftazidim:** 100 mg/kg / gün 3- 4 doza bölünerek verilebilir. Böbrek ve karaciğer problemi olan hastalarda yakın izlem gerekir.

**Yan etki:** bulantı, kusma,baş ağrısıve yalancı Coomb + liği olabilir.

Fortum, Seftaz, İsetum 0,5-1 gr flakon

3. **Cefoperazon-sulbactam:** 60-80mg/kg / gün 3 dozda kullanılır. Maksimum 2 gr / gün dozunu geçmeyin. Böbrek ve karaciğer problemi olan hastalarda yakın izlem gerekir.

**Yan etki:** Döküntü, kaşıntı, eritem,, ürtiker, diyare, bulantı, kusma ,anemi, nötropeni, eosinofili olabilir.

Sulperazon 0,5-1 gr flakon

4. **Piperacilin / tazobactam:** 400mg/ kg / gün 4 doza bölünerek ( Doz başı 100 mg/kg). 6 ayın altındaki çocuklarda doz 8-10 mg/kg olarak ayarlanmalıdır. 54 kg üzerindeki çocuklarda ise erişkin dozu olan 4 grX4 dozunda kullanılabilir. Kan kreatinin düzeyi 3,5 mg/dl üzerinde ve - veya GFR 20ml/dak altında olan hastalarda kullanılamaz.

( Özellikle enterokok ve streptokoklara karşı etkisi diğer sefolsporinlerden daha iyidir.)50 cc SF içinde 30 dakikalık infüzyonla uygulanır.

**Yan etki:** Döküntü, kaşıntı, eritem,, ürtiker, diyare, bulantı, kusma ,anemi, nötropeni, eosinofili, karaciğer ve böbrek toksisitesi ve uykusuzluk olabilir

Tazocin flk. 2.25-4.5 gr

5.**Sefepim:** 100-150 mg/ kg/ gün dozunda 3-4 doza bölerek ve 30 dakikalık infüzyonla SF içinde verilir.

**Yan etki:** Döküntü, kaşıntı, eritem,, ürtiker, diyare, bulantı, kusma ve tad bozukluğu olabilir.

Unisef 500mg -1 gr flk

Maxipime 500mg -1 gr flk

6. **Amikasin:** 15-20 mg/ kg/ gün dozunda tek doz olarak 30 dakikalık infüzyonla SF içinde verilmelidir. Nefro ve ototoksisiteye dikkat edin. Kan düzeyi bakılacaksa ilaçtan 8 saat sonra <15 mg/l ve pik düzeyi ilaçtan 30 dakika sonra > 50 mg/l olmalıdır.

Amikozit 100 ve 500 mg flk.

Amikaver 100, 250, 500 ampul ve 500 mg flk

Amiketem 100 ve 500 mg ampul

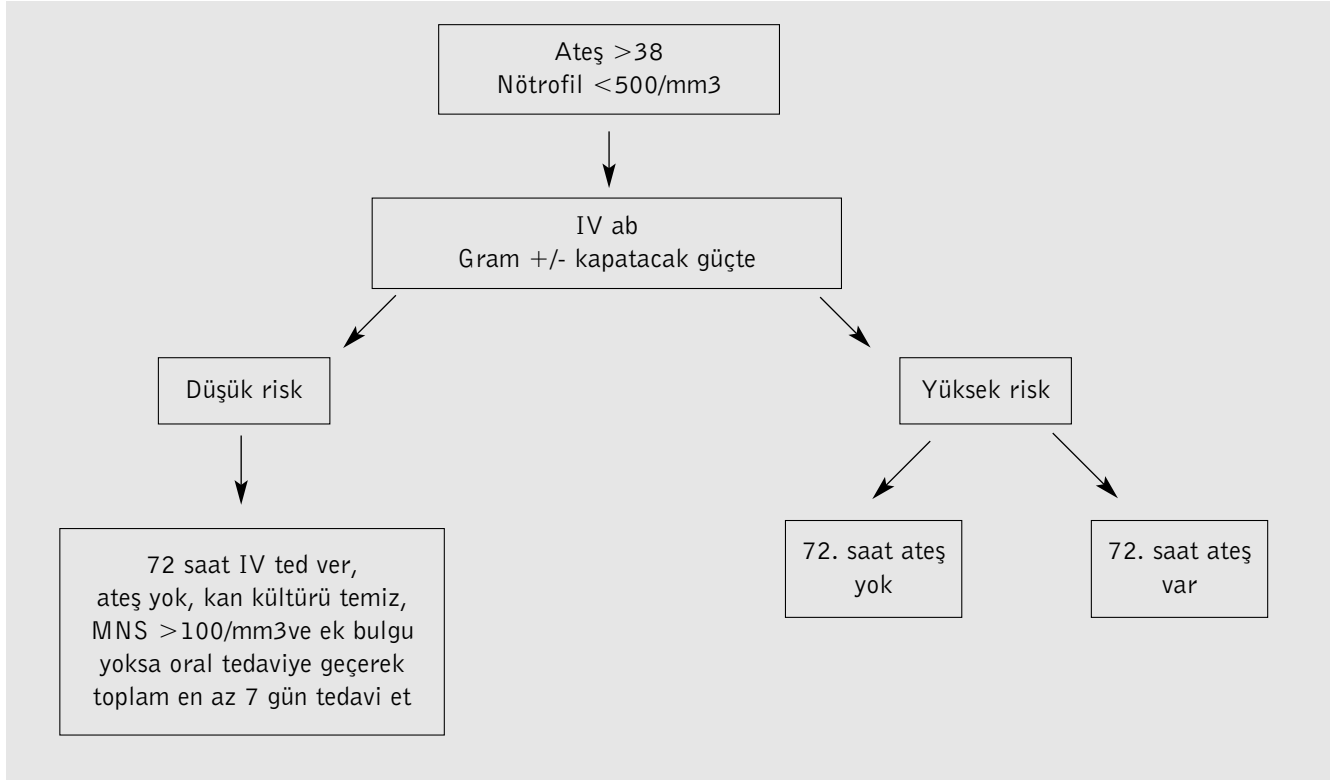
Amiklin 500 mg Flk

Mikasin 100 ve 500 mg ampul

7. **Netilmisin:** 6mg /kg / gün kullanılır. Maksimum 7.5 mg/kg dozunda kullanılmalıdır. Böbrek yetersizliği ve kreatinin yükselmesinde dikkatli kullanılmalıdır. Aminoglikozidler içinde böbrek ve ototoksisitesi en az olandır. Ototoksisite saptandığında ilaç kesilmelidir. Günlük doz 2-3 kezde verilebileceği gibi tek dozun aynı etkinlik sağladığı gösterildiğinden uygulama ve emek yoğunluğu açısından tek doz uygulanması tercih edilmelidir.

Netromycine ampul 50,150,400mg formlar

Şekil 1: Ateşli nötropenik hastada izlem (GD: genel durum, ab: antibiyotik)



**8. İmipenem+ cilastatin** 60-100mg/kg/ gün maksimum 4 gr / gün , 4 doza bölünerek verilir. < 40 kg olgularda 15mg/ kg / doz tercih edin. İnfüzyon en az 30 dakika sürmelidir. Doz başına düşen miktar 1 gr üzerinde ise infüzyon süresini 1 saate uzatın.

Tienam 500mg IV,IM formları

**Yan etki:** Döküntü, kaşıntı, eritem, tromboflebit, ürtiker, diyare, bulantı, kusma ve tad ve bozukluğu, havale geçirme olabilir.

**9. Meropenem** 60-80 mg/ kg/ gün maksimum 3 gr / gün , 3 doza bölünerek verilir. Hepatik toksisiteye dikkat edin.

Meronem 500mg -1 gr IV, 500mg IM formları

**Yan etki:** Döküntü, enjeksiyon yerinde belirtiler, eritem, ürtiker, diyare, bulantı, kusma ve karaciğer fonksiyon testlerinde reversibl değişim olabilir.

#### 10. Glikopeptidler

**Teikoplanin** ilk 3 doz 12 saatte bir, daha sonra dozlar günde bir kez 10 mg/ kg dozdan verilir. maksimum 400 mg / gün verilir. 30 dakikalık infüzyonla verilmesi önerilir. Hepatik toksisiteye dikkat edin.

**Yan etki:** anafilaksi, renal, hepatik ve hematolojik toksisite. Nörotoksik ve nefrotoksik ilaçlarla beraber kullanıma dikkat edin. Döküntü, kaşıntı, diyare, bulantı, kusma, baş ağrısı, alkalin fosfataz ve transaminaz yüksekliği olabilir, eosinofili, trombositopeni lökopeni olabilir.

Targocid 200-400mg flk formları

**Vankomisin:** 15mg/kg başlangıç dozundan sonra, 40mg/kg/gün 4 doza bölünerek uygulanır. Kas ağrısı, serum kreatinin ve BUNda artış, işitme bozukluğu, "red man" denilecek düzeyde deri döküntüsü, trombositopeni kulak çınlaması vb yapabilir. Yavaş infüzyonla verilmelidir. Vancocin, Vancomycin, Vankomisin 0,5-1 g flakon

**11. Amfoterisin B.** 0,2 mg dozda başlayarak giderek artan dozlarda 0,8-1 mg/ kg / gün ( tek doz) dozuna çıkarılır. İnfüzyon şeklinde verilir en az 2 saat sürmelidir. Eğer yan etki görülür yada allerji saptanırsa infüzyon süresini 6 saate çıkarın ve premedikasyon uygulayın. Gerektiğinde lipozomal Amfoterisin, kaspofungin, flukonazol, varikonazol ve itraconazol tedaviye eklenebilir, değiştirilebilir.

**12. Antiviral:** Asiklovir herpes ve Z. Zoster varlığında yada viral enfeksiyon şüphesinde kullanılabilir. Viral enfeksiyon tip ve ağırlığına göre 8-10mg/kg veya 500-1500 mg/m<sup>2</sup> dozları kullanılabilir.

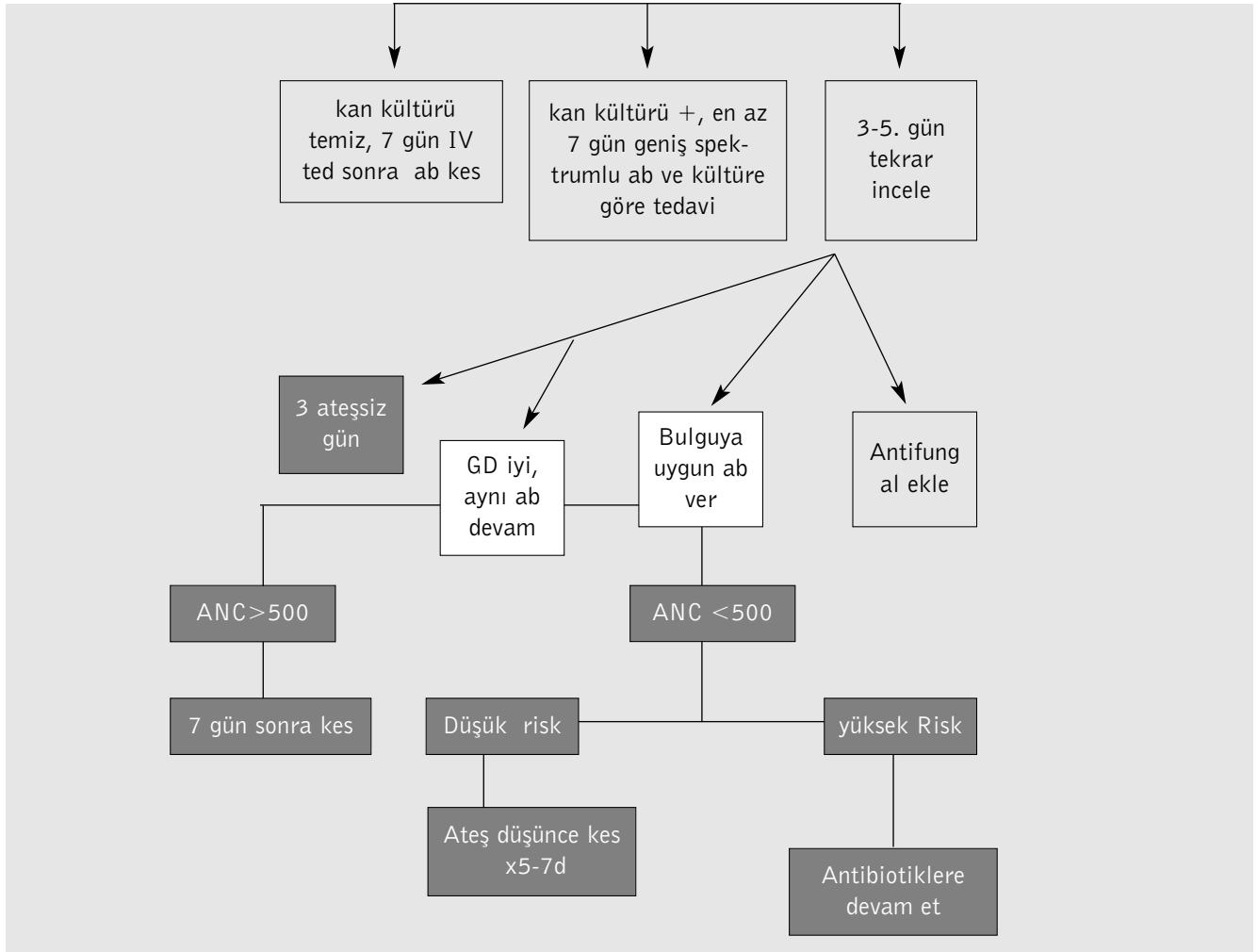
**13. IVIG:** Total İmmün globulin düzeyi <600 veya Ig G <400 mg olduğunda klinik olarak yerine koyma tedavisi önerilir. Destek tedavisi olarak kullanılabilir. 0,5-1 gr / kg dozunda uygulanabilir.

#### Tedavi yanıtı ve ilaç kesimi

Bu konu halen tartışmalı olup kesin sınırlamalar yoktur. Altta belirtilen bölümümüzün yaklaşımıdır (Şekil 2-3).

1. Hastada dökümante edilmiş enfeksiyon özellikle kan kültüründe üreme saptanmışsa hastanın en az 8-15 gün süre ile tedavi edilmesi önerilmektedir. (Üreyen ajan, enfekte bölge, kan kültürünün (-) leşmesi ve nötropeni-

Şekil 2. Antibiyotik kesim kararı



den çıkış bu sürede etkili faktörlerdir.

2. Odak gösterilememiş ya da nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirilmiş olgularda ANC'nin  $>500/\text{mm}^3$  oluncaya kadar tedaviye devam edin. Bakınız tablolar.
  - a. Tedaviye 7 gün süre ya da 4 ateşsiz gün elde edinceye kadar devam edilir. (Nötropeni devam etse de ilaçlar kesilir.) Nötropeni düzelmeden ilaç kesimi olası mantar enfeksiyon riskini azaltsa da bakteriyel süperenfeksiyon riskini arttırır, bu olasılıkları aklınızda tutun.
  - b. Ateşin düşmesinden en az 2 gün geçmeden hastanızı sakın taburcu etmeyin
  - c. Altta yatan hastalık remisyonda olduğunu görmeden febril nötropeni için düzeldi yorumunu yapmayın.
  - d. Kemik iliğinin aplazi çıkışını monosit, trombosit ve nötrofil artışı ile takip edin.
  - e. Her febril nötropeni atağında en az 2 tam gün tam dozdan geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış olun.
  - f. Hastaneye yakın evde oturan, bilinçli ailesi olan ve düşük riskli ve stabil durumda olan hastalarınızı ateşsiz olduğunda evden yakın takibe alabilirsiniz.

**Modifikasyonlar:** Modifikasyonlarda etkili olan faktörler

1. Enfeksiyonun dökümantasyonu
2. İzole edilen patojen

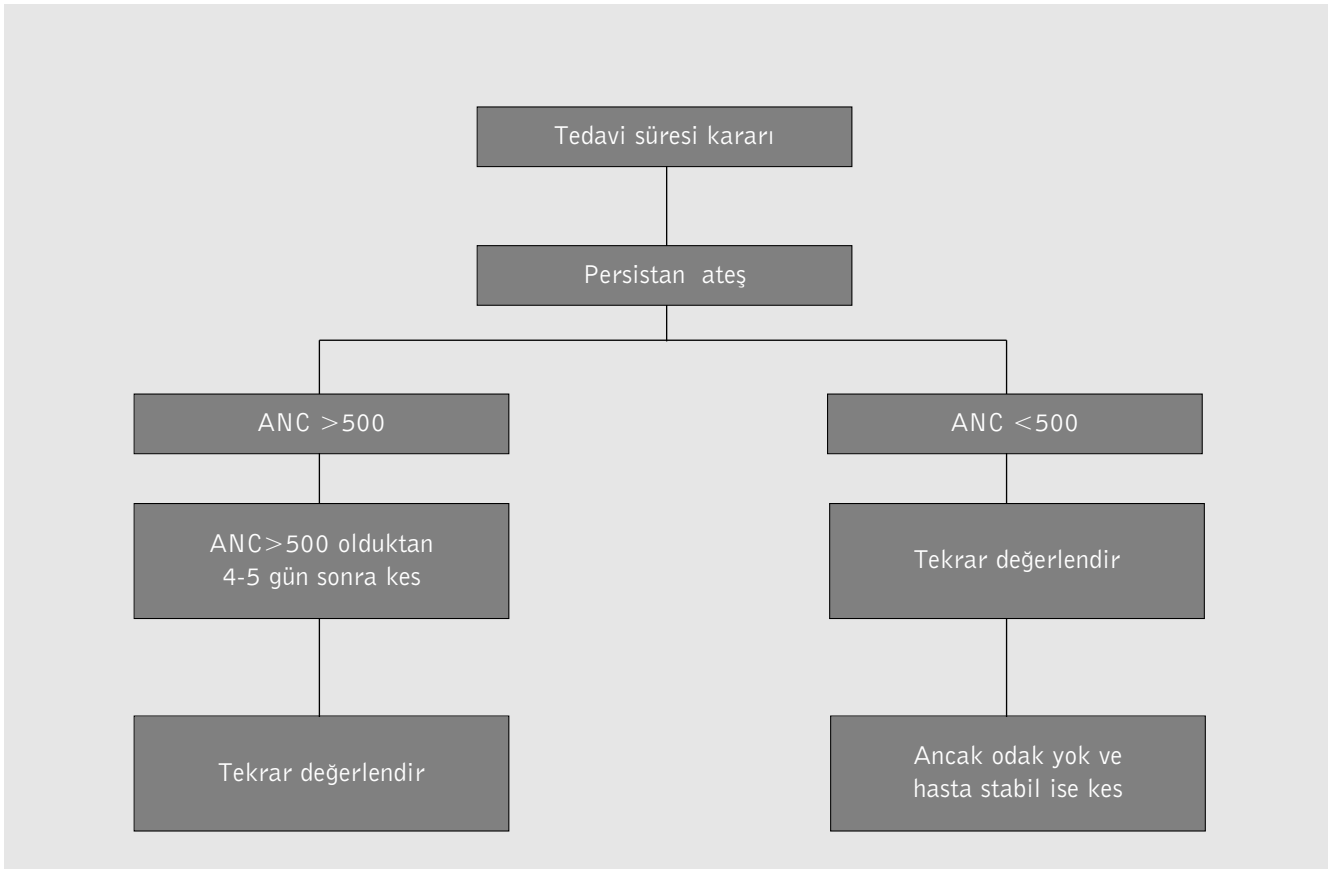
3. Beklenen nötropeni süresi

4. Enfeksiyonun klinik bulguları

5. Hekimin seçimi ve ilaca güveni dir.

1. Antibiyotik değişimi durumunda hastanın kötüleşme kriterleri saptanmış olmalıdır. Bu durumda ampirik başlanılan antibiyotikler etkili olamamıştır. Ancak bazen ateş önce 37-38,5 arasında sebat edip daha sonra düşer , klinik olarak bozulma saptanmayan durumlarda sabırlı olunması önerilir.
2. En önemli ampirik modifikasyon antifungal eklenmesidir. Objektif bir klinik bulgu saptanmasa bile ateş ve nötropeni devamında en önemli konu mantar enfeksiyonlarıdır. EORTC' nin önerisi 4-7 . günlerde antifungal eklenmesidir. Biz 4. gün bitiminde hala devam eden ateşte antifungal olarak amfoterisin başlanmasını öneriyoruz.
3. Bazı çalışmacılar klinik cevap olsa bile dokümente enfeksiyon varlığında kültür antibiogramda duyarlı olduğu antibiyotiğe geçiş önerilmektedir. Bizim politikamız ateş yoksa ve klinik olarak remisyona edilmiş ise ilaca devam edilmesi, ilaç değişimine gidilmemesidir. Ancak bir sonraki FN atağında bu antibiogram duyarlılığını göz önüne alarak ilaç seçimi yapmaktayız.
4. Hiçbir zaman aşağıdaki durumlar haricinde ilaç değişimi 72-96 saatten önce yapılmamalıdır:
  - a. Çok ciddi yan etki olup ilacın alternatifi varlığında

Şekil 3. Antibiyotik devam kararı



- b. Klinik enfeksiyon ve ateş devam ederken antibiogram sonucunda kullanılan ilaçlara direnci olan mikroorganizma izole edildiğinde
- c. Kullanılan ilaçların çok etkili olmadığı ya da açık kaldığı düşünülen bir ajanla ilişkili bir klinik bulgu saptandığında: örneğin kateter ilişkili enfeksiyon düşünüldüğünde glikopeptid, perianal sellülit düşünüldüğünde gram (-) ve anaerobik etki spektrumu ve pulmoner tutulum olduğunda Mycoplasma, legionella ve Pneumocystis carinii enfeksiyonlarına yönelik tedavilerin eklenmesi yoluna gidilir.
3. **Anti Gram (+) aktivite ilavesi:** İlk 48 saat içinde çok nadiren ölüme neden olması ve kolayca kültürlerde üretilmesi nedeni ile glikopeptidin erkenden tedavi protokollerine eklenmesinin tedavi başarısına belirgin katkısı olmadığı görüldükten sonra glikopeptidlerin FN tedavi protokoluna eklenmesinde daha dikkatli davranılmaktadır. Servisimizde kateter kullanımı çok fazla olmadığı için ancak klinik olarak düşünülen ve kültür sonuçlarına göre ilave edilmesi uygundur.
4. **Antifungal ilavesi:** FN'den kaybedilen bir çok olgunun otopsilerinde mantar saptanması ve ampirik antifungal tedavinin invazif mantar enfeksiyonu nedeni ölümleri azalttığına gösterildiği çalışma sayılarının artmasından sonra antifungaller FNP protokollerinin olmazsa olmazları konumuna gelmiştir. Özellikle ağır nötropenik olan hastalarda (ANC < 100/mm<sup>3</sup>) ve nötropeninin > 20 hatta > 10 günden uzun sürdüğü hastalarda mantar enfeksiyon gelişim oranı çok yüksektir. Ateş ve nö-

ropenini devam ettiği olgularda 4. günden sonra ( 5-7. günlerde ) antifungal başlanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Adkins DR, Goodnough LT, Shenoy S, et al. Effect of leukocyte compatibility on neutrophil increment after transfusion of granulocyte colony-stimulating factor mobilized prophylactic granulocyte transfusions and on clinical outcomes after stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3605-12.
2. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C; International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. A European organization for research and treatment of cancer-international antimicrobial therapy group study of secondary infections in ateslie, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 239-45.
3. Ateşli Nötropeni Mezuniyet sonrası eğitim Kurs kitapları , Ankara,.
4. Bishton M, Chopra R. The role of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Br J hematol* 2004; 127: 501-8.
5. Chamberlein JD, Smibert E, Skeen J, Alvaro F. Prospective audit of treatment of paediatric febrile neutropenia in Australasia. ; 2005: 41:598-603.
6. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis.

- Clin Infect Dis 1996; 23: 795-805.
7. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120: 834-44.
  8. De Pauw BE, Dompeling EC. Antibiotic strategy after the empiric phase in patients treated for a hematological malignancy. *Ann Hematol* 1996; 72: 273-9
  9. De Pauw BE, Raemaekers JMM, Schattenberg T, Donnelly JP. Empirical and subsequent use of antibacterial agents in the afebrile neutropenic patient. *J Intern Med* 1997; 242: 69-77.
  10. de Pauw BE. Infections in patients with hematologic malignancies . In: Rolston K, Rubenstein EB. *Textbook of Afebrile Neutropenia* . Martin Dunitz, London, 2001; 111-25 .
  11. Dompeling EC, Donnelly JP, Raemaekers JMM, De Pauw BE. Pre-emptive administration of corticosteroids prevents the development of ARDS associated with *Streptococcus mitis* bacteremia following chemotherapy with high-dose cytarabine. *Ann Hematol* 1994; 69: 69-72.
  12. Dompeling EC, Donnelly JP, Raemaekers JMM, et al. Evolution of the clinical manifestations of infection during the course of afebrile neutropenia in patients with malignancy. *Infection* 1998; 26: 349-54
  13. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response : an outcome of antibiotic therapy of afebrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 21: 3699-706.
  14. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247-59.
  15. Feld R. Organization of clinical trials: problems, controversies, definitions, and methodology related
  16. Hartmann LC, Tchetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1776-80.
  17. Hughes WT, Armstrong D, Bodey P, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
  18. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al . Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Ann Hematol* 2003; suppl 2 : 105-17.
  19. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of afebrile neutropenia. *Critical reviews in oncology/hematology* 2004; 50: 129-46.
  20. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase – negative staphylococcal bacteremia: mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989; 110: 9-16.
  21. Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H, et al. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 1997; 75: 9-16.
  22. Maschmeyer G. Interventional Antimicrobial therapy in afebrile neutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 205-12.
  23. Nucci M, Spector N, Bueno AP, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfectants in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 575-9.
  24. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
  25. Phillips B, Selwood K, Lane S, et al . Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child*. 2007 Feb 6; [Epub ahead of print]
  26. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
  27. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
  28. Ramphal , Bolger M, Oblon DJ, et al . Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for afebrile neutropenic patients receiving ceftazidime- Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1062-7.
  29. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise S, Clark OA, Richards S. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 20; CD004139
  30. Tabriz MS, Riederer K, Baran JR, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 624-7.
  31. Tamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis* 2004; 29: 59-64.
  32. Viscoli C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J hematol* 1998; 102: 879-88.
  33. Wade JC, Rubenstein EB, and the NCCN Guidelines Committee, Clinical practice guidelines for fever and neutropenia. *Oncology* 1999; 13:197-257
  34. Wade JC: Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 293-315.
  35. Walsh TJ, Finberg R, Arndt C, et al . Liposomal amphotericin B is effective for empirical antifungal therapy in cancer atients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-71.
  36. Wenzel RP. Perspective: Attributable mortality- the promise of better antimicrobial therapy. *J Infect Dis* 1998; 178: 917-19.
  37. Wingard Jr, Santos GW, Saral R. Differences between first and subsequent fevers during prolonged neutropenia. *Cancer* 1987; 59: 844-9.