Hematolojik Maligniteli Hastalarda Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients

Müge ASLAN¹, Yasemin ÖZ², Meltem Olga AKAY³, Filiz AKŞİT^{2*}

¹ Yozgat Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Yozgat, Türkiye

¹ Laboratory of Microbiology, Yozgat State Hospital, Yozgat, Turkey

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³ Department of Hematology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

*Emekli öğretim üyesi

ÖZET

Giriş: Hematolojik malignite hastalarında gelişen febril nötropeni, hastanede yatış gerektiren ve ölümlle sonuçlanabilen en sık komplikasyondur. Nedeni açıklanana kadar enfeksiyona bağlı olduğu kabul edilir. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım gerektirmekte ve medikal bir acil olarak tedavi edilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımlarıyla enfeksiyona bağlı ölüm oranları azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların klinik özelliklerinin, risk faktörlerinin, izole edilen patojenlerin dağılımının ve mortalite üzerine etkili faktörlerin prospektif olarak araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında hastanemizin hematoloji servisinde takip ve tedavi edilen 99 hematolojik maligniteli hastanın 161 febril nötropeni epizodu incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, alta yatan hastalık, aldıkları kemoterapi, takipleri sırasındaki kan sayımı sonuçları, görüntüleme yöntemlerindeki bulgular, uygulanan antibakteriyel veya antifungal tedavileri kaydedildi. Hastalardan rutin kan ve idrar kültürü, gerektiğinde diğer steril vücut sıvılarından kültür örnekleri alındı ve mikrobiyolojik açıdan incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 50.7 ± 15.9 yıl olarak bulundu. Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 29.7 ± 14.9 gün, ortalama nötropeni süresi ise 14.6 ± 5.7 gündü. Değerlendirilen epizodların, %21'inde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %40'ında klinik olarak saptanmış enfeksiyon, %39'unda ise nedeni bilinmeyen ateş saptandı. Toplam 47 izolat elde edildi. İzole edilen mikroorganizmaların dağılımları değerlendirildiğinde; tüm kültürlerde %40 gram-pozitif, %47 gram-negatif, %13 mantar üremesi saptandı. En sık saptanan mikroorganizmalar; %31 ile koagülaz-negatif stafilokok ve %22 ile *Escherichia coli* idi. Kan kültürlerinde ise %58 gram-pozitif bakteriler, %32 gram-negatif bakteriler ve %10 mantar üremesi vardı.

Merkezimizde febril nötropeni tedavisinde en sık olarak karbapenem monoterapileri kullanılmıştır. Mortalite oranı %25 olarak saptandı. Nötropeni süresi ve düzeyi mortalite riskini artıran faktörler olarak belirlendi.

Sonuç: Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni ölümcül seyredebilen bir komplikasyondur. Nötropenik ateş saptandığında enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik mikrobiyolojik ve klinik yaklaşımların hızla ve özenle yapılması, ampirik antimikrobiyal tedavinin hızlı bir şekilde başlatılması, tedavi yanıtının izlenmesi morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli yaklaşımlar olacaktır. Febril nötropenik hastaların takip edilerek, mikroorganizma dağılımı ve antibiyotik direnç profillerinin periyodik olarak belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, hematolojik malignite, enfeksiyon

Geliş Tarihi: 16.09.2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 22.12.2014 • **Yayınlanma Tarihi:** 31.12.2014

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia, developing in hematological cancer patients, is a common complication requiring hospitalization and resulting in death. It is assumed that it is caused by infection until its reason is clarified. Hence, it requires a multidisciplinary approach and treatment as a medical emergency. For these patient groups, most of whom are at high risk, death caused by infection is attempted to be minimized by continuously updating treatment approaches. This study aimed to determine clinical characteristics, risk factors, distribution and frequency variance of isolated pathogens and impact in mortality of hematological cancer patients with febrile neutropenia prospectively.

Materials and Methods: In this study, 161 febrile neutropenia episodes of 99 patients with hematological cancer monitored between January 2012 and January 2013 in the Department of Hematology in the Hospital of our Medical Faculty were evaluated. Age, gender, underlying disease, chemotherapy regimens, hematologic and radiologic findings, antibacterial and fungal therapeutic regimens were recorded. Routine microbiological blood and urine cultures were performed. When necessitated, cultures from other sterile body sites were taken.

Results: Mean age of the patients in the study group was 50.7 ± 15.9 . Mean duration of hospitalization was 29.7 ± 14.9 days. Meanduration of neutropenia was 14.6 ± 5.7 days. In 21% of the evaluated episodes, microbiologically defined infection was found, where clinically defined infection was determined in 40% and fever of unknown origin was determined in 39%. A total of 47 isolates were isolated in total. When distribution of all isolated microorganisms, in all cultures was evaluated, 40% were gram-positives, 47% were gram-negatives and 13% were fungi. The most frequently observed microorganisms were coagulase negative staphylococci with 31% and *Escherichia coli* with 22%. In blood cultures, 58% were gram-positives, 32% were gram-negatives and 10% were fungi.

The most frequent febrile neutropenia treatment used in our center was carbapenem monotherapy. Mortality rate was 25.4%. Neutropenia duration and stage were the most important factors increasing mortality risk.

Conclusion: Febrile neutropenia is a complication which may result in mortality in patients with hematological cancer. In order to define treatment models, each center is supposed to determine its center's microorganism spectrum and antibiotic resistance profiles periodically.

Key words: Febrile neutropenia, hematological malignancy, infection

Received: 16.09.2014 • **Accepted:** 22.12.2014 • **Published:** 31.12.2014

GİRİŞ

Son yıllarda kanser tedavisinde kemoterapi protokollerinin gelişmesi tedavi başarısını arttırmakla birlikte ortaya çıkan immünsüpresyon ve febril nötropeni (FEN), yaşamı tehdit eden önemli komplikasyonlardan biridir. Mortalite oranları 1970'lerde %30 iken günümüzde erken tanı ve tedavideki gelişmeler ile %2-10'a kadar düşmüştür^[1]. Febril nötropenide ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile mortalitenin

azaltılması amaçlanırken diğer yandan çoklu antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların gelişimine neden olabilmektedir.

Nötrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte nötropenin şiddeti ve süresi enfeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir. Özellikle nötropenin derin ($< 100/\text{mm}^3$) ve süresinin uzamış olması (> 10 gün) enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Bu hasta grubunda

fagositik savunma işlevlerindeki bozukluklar, hücrel ve humoral immün yanıt bozukluğu, anatomik bariyerlerdeki bozukluklar, primer hastalığa bağlı obstrüktif olaylar, medikal tedaviler ve aletsel girişimler de enfeksiyon gelişimi açısından önemli risk faktörleridir^[2].

FEN tablosundan sorumlu tutulan başlıca etkenler şunlardır: gram-pozitif bakterilerden koagülaz-negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklar; Gram-negatif bakterilerden ise *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Candida ve Aspergillus gibi etkenlerin neden olduğu fungal enfeksiyonlar ise nötropeninin uzadığı daha ileri dönemlerde gözlenmektedir^[3].

Son yıllarda FEN'e yaklaşım konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Enfeksiyon paterni, çevresel faktörler ve antibiyotik direncindeki değişiklikler tedavi rehberlerinin evrensel uygulanmasına olanak tanımaktadır. Her merkezin tedavi seçimi, baskın patojenler ve direnç paternleri göz önüne alınarak yapılmalıdır^[4].

Bu çalışmada, hastanemiz hematoloji servisinde yatan hematolojik maligniteli hastalarda saptanan FEN atakları irdelenmiştir. Mikrobiyolojik açıdan FEN ataklarına neden olan enfeksiyonların kanıtlanma oranlarını, etken patojenlerin belirlenmesi ve farklı antibiyotik seçeneklerinin uygulanabilirlik durumlarını değerlendirmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında hastanemizde izlenen 99 hematolojik maligniteli hastada gelişen 161 FEN atağı prospektif olarak incelendi. Nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$ olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda ateşin bir kez $> 38.3^\circ\text{C}$ veya en az bir saat süreyle $> 38^\circ\text{C}$ olması FEN olarak tanımlandı^[5].

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, aldıkları kemoterapi, takipleri sırasındaki kan sayımı sonuçları, görüntüleme yöntemlerindeki bulgular, uygulanan antibakteriyel veya antifungal tedavileri, granulosit colony stimulating factor (G-CSF) kullanımı durumları kaydedildi. Hastalardan rutin kan ve idrar kültürü, gerektiğinde kateter giriş yeri, yara yeri, dışkı, boğaz, balgam ve diğer vücut sıvılarından kültür örnekleri alındı ve mikrobiyolojik açıdan incelendi. Koagülaz negatif stafilokok gibi cilt flora bakterileri üre-

tildiğinde en az iki kan kültüründe aynı etkenin üretilmesi anlamlı olarak kabul edildi.

Posteroanterior akciğer grafisi, ultrasonografi (USG) ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) gibi görüntüleme yöntemleri ise gerekli görülen hastalarda uygulandı. YRBT'de nodül, halo işareti, hava yarımaya veya kavitasyon görülmesi olası fungal enfeksiyon açısından anlamlı olarak değerlendirildi. Olgularda risk faktörleri olarak; yaş, cinsiyet, altta yatan primer hastalık (hematolojik kanser), nötrofil sayısı, nötropeni düzeyi (derin nötropeni: nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$), nötropeni süresi, hastanede kalış süresi değerlendirildi.

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar; kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlar. Klinik olarak saptanmış enfeksiyonlar; klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilemediği enfeksiyonlar, nedeni bilinmeyen ateş ise ateşi olan nötropenik hastada kültürlerin steril kalıp, üçüncü günde henüz tanıya ulaşamadığı, etken ve odağın belirlenemediği enfeksiyonlar olarak tanımlandı. EORTC/MSG kriterlerine göre kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon (İFE); doku örneklerinde histopatolojik invazyonun gösterilmesi ve/veya kültürde *Aspergillus* türlerinden birinin üremesi; yüksek olasılıklı İFE bir konak faktörü, bir klinik ve bir mikrobiyolojik faktörün varlığı; düşük olasılıklı İFE için ise mikrobiyolojik bulgu olmadan bir konak ve bir klinik faktörün varlığı arandı^[5,6]. Pneumocystis pnömonisi klinik (pulmoner infiltrat), radyolojik (interstisyel opasite, septal kalınlık artışı) ve mikrobiyolojik faktörlerin (birden fazla mikrobiyolojik örnekte etkenin saptanması) pozitifliği varlığında kanıtlanmış olgu şeklinde tanımlanmaktadır^[7].

FEN tedavisinde kullanılan antibiyotikler monoterapi veya kombine tedavi olarak uygulandı. Semptom ve bulgulara, klinik veya laboratuvar endikasyonuna göre üçüncü antibakteriyel veya antifungal tedaviye eklendi.

Verilerin analizi için SPSS Windows 20 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Karşılaştırmalı analizlerde kategorik değişkenlerde Chi-kare (χ^2) testi, anlamlı risk faktörlerini çok değişkenli incelemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı, diğer değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

BULGULAR

Hematoloji servisinde takip edilen 99 hastada gelişen 161 FEN atağı değerlendirildi. FEN ataklarının %46.5'i akut myeloblastik lösemi (AML), %16.1'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), %10.5'i hodgkin lenfoma (HL), %3.1'i aplastik anemi (AA), %6.2'si myelodisplastik sendrom (MDS), %2.4'ü immün nötropeni, %7.4'ü non hodgkin lenfoma (NHL), %3.7'si multiple myelom (MM), %3.7'si kronik lenfositler lösemi (KLL) ve kronik myelositer lösemi (KML) olgularında gelişti. Erkek/kadın oranı 1.47 idi. Yaş ortanca değeri 50.7 ± 15.9 olarak saptandı. Hastaların ortalama mutlak nötrofil sayıları $209.1 \pm 10.7/\text{mm}^3$, ortalama nötropeni süresi 14.6 ± 5.7 gün, ortalama hastanede kalış süreleri 29.7 ± 14.8 gün olarak saptandı. FEN ataklarının %39.9'u klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %21.1'i mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %39'u ise nedeni bilinmeyen ateş grubuna dahil edildi. Olguların demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 1'de görülmektedir.

Toplam 161 FEN atağının 145'inde kemoterapi veya kök hücre nakli tedavisi uygulanmış olup, 100 FEN atağı kemoterapi sırasında veya sonrasında gelişirken, 45 atak yeni tanı almış fakat kemoterapiye başlanmamış olgularda saptandı.

161 epizodun 31 (%19.2)'inde bakteremi ve üçünde de kandidemi saptanmıştır. Klinik olarak saptanan enfeksiyon odakları sıklık sırasına göre %15.3 pnömoni, %13.6 oral mukozit, özofajit, %5.8 gastroenterit, %4.2 yumuşak doku ve kateter giriş yeri enfeksiyonudur. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanan enfeksiyonlar sırasıyla kan kültüründe üreme %8.0 (31/383), idrar kültüründe üreme %5.9 (8/134) olarak saptandı. Kan kültürlerinde üreme saptananların %58 (18/31)'ini gram pozitif bakteriler, %32 (10/31)'sini gram negatif bakteriler ve %9.6 (3/31)'sini *Candida* türleri oluşturmaktaydı. Gram-pozitif etkenler içinde en sık koagülaz negatif stafilokok (KNS) izole edildi. Atakların 118'inden (%73.2) idrar kültürü alındı. En sık üreyen mikroorganizma *E.coli* olarak belirlendi (Tablo 2).

İki hastanın kan kültüründe, bir hastanın kan ve idrar kültüründe *Candida* türleri izole edilirken, bir hastada maksiller sinüsten elde edilen operasyon materyalinin mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve etkenin (*A. flavus*) kültürde izole edilmesiyle invaziv aspergilloz tanısı konuldu.

Tablo 1. Nötropenik ateş olgularının demografik özellikleri ve risk faktörleri

Yaş (ortalama, yıl)	50.7 $\pm$ 15.9
Ortanca	54
Cinsiyet (kadın/erkek)	40/59
Nötrofil sayısı (ortalama/mm ³)	209.1 $\pm$ 10.7
Nötrofil sayısı < 100/mm ³ (atak sayısı)	91
Nötrofil sayısı 100-500/mm ³ (atak sayısı)	70
Nötropeni süresi (ortalama gün)	14.6 $\pm$ 5.7
Hastanede kalış süresi (ortalama gün)	29.7 $\pm$ 14.8
Alta yatan hastalık	
AML	75
ALL	26
Lenfoma	29
KML	4
KLL	2
AA	5
MDS	10
İmmün nötropeni	4
MM	6
Enfeksiyon kategorisi (n= 161)	
Klinik olarak tanımlanmış	69
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış	34
Nedeni bilinmeyen ateş	58
Tedavi (n= 157)	
Monoterapi	16
Kombine tedavi	141

AML: Akut miyeloblastik lösemi, AA: Aplastik anemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KML: Kronik miyelositer lösemi, KLL: Kronik lenfositler lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom, MM: Multipl miyeloma.

FEN ataklarının %80'inde akciğer grafisi, %15'inde USG ve %75.1'inde YRBT uygulandı. Atakların %75.15'inde en az bir kez YRBT uygulandı. YRBT'de en sık patolojik görünüm erken dönem bulgularından olan nodül ve/veya buzlu cam (%31.9) görünümü olmuştur. YRBT'de etrafında halo bulunan nodül, hava yarımayı veya kaviteye gibi bulgular muhtemel invaziv fungal enfeksiyon olarak değerlendirildi. 15 atakta (% 9.3) ise retikülodümler infiltrasyon, interlobuler septal kalınlaşma görülmesi gibi radyolojik bulgular nedeniyle pneumocystis pnömonisi düşünüldü. Pneumocystis enfeksiyonundan şüphelenilen olguların mikrobiyolojik örneklerinde üreme saptanmamıştır.

Atakların 18 (%11.1)'inde G-CSF, %9.9'unda 1 mg/kg'ın üzerinde steroid kullanıldı. Tedavide %90.5 kombine antibiyotik tedavisi, %9.5'inde ise monoterapi uygulandı. Kombine tedavide en sık antipseudomonal betalaktam ve aminoglikozit kullanıldı. Atakların 49'unda ise üçlü antimikrobiyal tedavi başlanmış olup

Tablo 2. Febril nötropeni ataklarında izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	Kültür materyali			Toplam Sayı (%)
	İdrar Sayı (%)	Kan Sayı (%)	Diğer* Sayı (%)	
Gram-negatif mikroorganizmalar	7	10	5	22
<i>Escherichia coli</i>	5 (55.5)	4 (12.9)	1 (14.2)	10 (21.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	2 (28.4)	2 (4.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (22.2)	4 (12.9)	-	6 (12.6)
Diğer**	-	2 (6.4)	2 (28.4)	4 (8.4)
Gram-pozitif mikroorganizmalar***	1 (11.1)	18 (58)	-	19 (40.4)
<i>Candida albicans</i>	1 (11.1)	1 (3.2)	1 (14.2)	3 (6.3)
<i>Candida glabrata</i>	-	1 (3.2)	-	1 (2.1)
<i>Candida kefyr</i>	-	1 (3.2)	1 (14.2)	1 (2.1)
<i>Aspergillus flavus</i>	-	-	-	1 (2.1)
Toplam	9	31	7	47

* Balgam, boğaz.

** *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.*** Koagülaz-negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*.

anti pseudomonal beta-laktam + aminoglikozit kombinasyonuna ek olarak en sık antifungal daha az olarak da teikoplanin veya vankomisin tedavisi uygulandı.

Antifungal tedavi (ampirik/preemptif); 106 (%65.8) febril nötropenik atakta mevcut tedaviye sonradan eklendi. Yedi atakta kaspofungin, 13 atakta lipozomal amfoterisin B kullanılırken 3 atakta amfoterisin B deoksikolat, 22 atakta mukozit ve/veya özofajit saptanması nedeniyle ampirik vorikonazol tedavisi başlandı (Tablo 3).

Ataklar sırasında toplam 41 hasta (%25.4) kaybedildi. Mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla mortalite ile cinsiyet, yaş, yatış süresi, nötropeni süresi, ampirik antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4).

Tablo 3. Febril nötropenik ataklardaki ampirik antibiyoterapi

Ampirik tedavi	Sayı	%
Piperasilin-tazobaktam + Amikasin	28	17.3
*Piperasilin-tazobaktam + İmipenem	37	22.9
**Piperasilin-tazobaktam + İmipenem + Amikasin	7	4.3
Piperasilin-tazobaktam veya Sefoperazon-sulbaktam	16	9.9
Amikasin + İmipenem/Meropenem	12	7.4
+ Antifungal (profilaksi/tedavi)	106	65.8
+ Vankomisin/Teikoplanin/Linezolid	27	16.7

*Piperasilin - tazobaktam + imipenem + Amikasin

** Piperasilin - tazobaktam + imipenem tedavide ardışık olarak kullanılmıştır.

Yedi hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Sepsis nedeniyle kaybedilen hastalardan birinin kan kültüründe *C. albicans* ve *C. glabrata* ürerken, iki hastanın kan kültüründe de metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok, iki hastada genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) pozitif *E.coli*, bir hastada ESBL pozitif *K. pneumoniae*, bir hastada ise *Acinetobacter baumannii* ürettiği görüldü.

TARTIŞMA

Nötropenik hastalarda enfeksiyon riskini belirgin arttıran faktörler nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin uzaması ve nötrofil sayısıdır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler; mukoza ve deri bütünlüğünün bozulması, altta yatan malignitenin kontrolsüz olması, hümmoral ve hücrel immünite defektleri, uygulanan invaziv işlemlerdir^[2,8].

FEN tanısı konulan hasta enfeksiyon odakları açısından değerlendirilmeli ve enfeksiyon kaynağını ortaya koymak amacıyla mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Bu hastalarda enflemasyona ait semptom ve bulgular görülemeyebilir. Konak savunmasının bozuk olması nedeniyle mikroorganizmalara karşı akut faz reaktanları ve endojen pirojenler yeterince oluşturulmadığı için enfeksiyon tablosu silik seyretmektedir. Enfeksiyona ilişkin saptanan tek belirti çoğunlukla ateşin varlığıdır. Bu durum saptanan enfeksiyon oranını

Tablo 4. Febril nötropenik ataklarda morallite ile ilişkili risk faktörleri

	Sağ	Exitus	P(x ²)	OR (CI %95)	P (Lojistik regresyon)	OR (CI %95)
Cinsiyet						
Erkek	32	27	0.696		0.378	
Kadın	26	14				
Yaş						
< 50	31	9	0.174		0.062	
≥ 50	27	32				
Yatış süresi						
< 20 gün	26	13	0.252		0.124	
≥ 20 gün	94	28				
Nötropeni süresi						
< 10 gün	16	12	0.030	1.195 (0.971-2.617)	0.012	0.009 (0.004-0.321)
≥ 10 gün	104	29				
Nötropeni düzeyi						
< 100/mm ³	70	21	0.036	0.673 (0.418-0.825)	0.024	0.021 (0.009-0.721)
≥ 100/mm ³	50	20				
Tedavi						
Monoterapi	16	0	0.047	0.916 (0.564-1.243)	0.106	0.052 (0.021-0.926)
Kombine tedavi	100	41				

da etkilemektedir. Klinik olarak saptanan enfeksiyon odağı olarak sıklıkla oral mukozit, yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni ve gastroenterit bildirilmektedir^[3,9,10,11].

FEN'li hastaların %20-25'inde bakteriyemi, %25'inde bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, %25'inde klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ateşin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır^[12]. Hastaların %20-25'inde ise ateş nedeni ilaç kullanımı, kan transfüzyonu ve tümör nekrozu gibi enfeksiyon dışı sebepler de olabilir. Bununla birlikte, akut lösemili hastalarda, ağır gram-negatif bakteri enfeksiyonu riski artmışken, kronik lenfositler lösemi ve multiple miyelom vakalarında stafilokoklar, streptokoklar ve pnömokoklar gibi invaziv bakterilere karşı duyarlılık artmıştır. Bunun tersine lenfoma hastalarında hücrel immünite hasarlı olduğundan viral ve fungal enfeksiyon riski artmıştır^[13]. FEN'li hastalarda enfeksiyonların epidemiyolojisi ve başlıca enfeksiyon etkenleri sürekli değişmekte ve bakteriyel direnç oranı da artmaktadır. Yetmişli yıllarda gram-negatif bakteriler daha sık enfeksiyonlara neden olurken, seksenli yıllarda koagülaz negatif stafilokoklar başta olmak üzere gram-pozitifler ön plana çıkmıştır.

Doksanlı yılların sonlarında gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler benzer oranlarda izole edilirken 2000'li yılların başında tekrar gram-negatif etkenler ön plana çıkmıştır^[9]. Gram-pozitif bakteriyemi açısından risk faktörleri uzun süre kateter kullanımı, yüksek doz kemoterapiye bağlı mukozit ve antibiyotik profilaksisidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada febril nötropenik hastalardan alınan 3342 kan kültürünün 625 (%18.7)'inde üreme saptanmıştır. Üremelerin %69'unda gram-pozitif, %31'inde ise gram-negatif bakteriler saptanmıştır^[14,15].

Çalışmamızda atakların %21.1'inde bakteriyemi tespit edilmiş olup, literatür ile uyumlu bulunmuştur^[16,17]. Klinik ve/veya mikrobiyolojik enfeksiyon odağı atakların % 64.4'ünde saptanmıştır. Klinik olarak en sık pnömoni, mukozit ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları tanımlanmıştır. Kandemir ve arkadaşları, 81 febril nötropeni atağını değerlendirdikleri çalışmada enfeksiyonların %41'ini klinik olarak, %28'ini mikrobiyolojik olarak tanımlamışlar, %31'inde ateşin nedenini bulamadıklarını bildirmişlerdir^[3]. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gram-negatif bakterilerin sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir^[18,19]. Kandemir ve arkadaşlarının çalışmasında, FEN etkeni

olan gram-negatif mikroorganizmalar %50, gram-pozitifler %30 oranında bildirilmiştir. Gram-negatiflerden en sık *E. coli* (%28), gram-pozitiflerden koagülaz negatif stafilokok (%14) izole edilmiştir. Gaytan-Martinez ve arkadaşları da %33 oranıyla en sık *E. coli*, ikinci sırada koagülaz-negatif stafilokok (%29) izole etmişlerdir^[3,18].

Çalışmamızda, en sık izole edilen etkenler %46.8 gram-negatif bakteriler olmuş ve ilk sırada *E. coli* (%22.2) en sık izole edilirken gram-pozitif etkenler %42.2 oranında saptanmış olup ilk sırada koagülaz-negatif stafilokoklar (%31.1) yer almaktadır. İdrar kültürlerinde ise en sık *E.coli* üretilmiş olup literatürle uyumludur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda FEN'li hastalarda prognozu belirlemeye yönelik çeşitli risk faktörleri dikkate alınmıştır. Bu çalışmalar içinde günümüzde en yaygın kabul göreni "Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" tarafından geliştirilen ve hastaları düşük-yüksek riskli olarak ayıran risk sınıflamasıdır^[19]. Ataklarımız bu sınıflamaya göre gruplandırılmamıştır.

Hastalarda uzun süren ciddi nötropeni atakları ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı giderek artan boyutta sorun oluşturan bir diğer mikroorganizma grubu olan mantarların sıklığında da artışa zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda fungal enfeksiyon tanısı konulan üç hastanın kan kültüründe, bir hastanın ise idrar kültüründe *Candida* spp. izole edilirken bir hastaya mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak invaziv aspergilloz tanısı konuldu. Bu hastalarda mortalite oranı 4/5 (%80) olarak saptanmıştır.

Kandidanın yol açtığı mukozal enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak flukonazol tercih edilmekle birlikte vorikonazol ve diğer triazoller de alternatif olarak önerilmektedir. Literatürde karşılaştırmalı çalışmalarda hem etkinlik hem de tolere edilebilirlik açısından flukonazol ve vorikonazol benzer sonuçlar sergilemişlerdir^[20-22]. Ancak özellikle hematolojik maligniteli hastalarda *C. krusei*'de intrensenk flukonazol direncinin bulunması ve başta *C. glabrata* olmak üzere çeşitli *Candida* suşlarında flukonazole direnç saptanması, albicans dışı *Candida* türlerindeki sıklığın son yıllarda artışı, flukonazolun aspergillus gibi küf mantarlarına etkisiz olması göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubu için mukozal kandida enfeksiyonlarının empirik tedavisinde vorikonazol daha iyi bir alternatif olabilir.

FEN hastalarında en sık görülen viral etkenler HSV (Herpes Simplex Virüs), VZV (Varicella Zoster Virüs) ve CMV (Cytomegalovirüs)'tür. Kemoterapi alan hastalarda HSV'ye bağlı gelişen özafajit makroskopik olarak Kandida enfeksiyonuna benzer, histopatoloji-kültür ile ayırt edilebilir. CMV pnömonisi özellikle kemik iliği tranplantasyonu yapılan hastalarda önemli bir etkindir. Antijen tayini ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi yöntemler ile hızlı tanı konulabilmektedir.

Febril nötropenide ampirik antibiyotik tedavi rejiminin seçiminde hastaların düşük veya yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilip her grup için farklı tedavi uygulanması kabul görmektedir. Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur. Bunlardan ilki tek başına antipsödomonal beta-laktam uygulaması (monoterapi), ikincisi antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğe aminoglikozid eklenmesi (kombine tedavi), diğeri ise tanımlanmış risk faktörlerini içeren olgularda dirençli gram-pozitiflere etkili glikopeptid ilave edilmiş kombine tedavinin kullanılmasıdır^[5,23].

Çeşitli antibiyotiklerin monoterapide kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise bu yaklaşımın kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir^[24]. Çalışmamızda yer alan hastaların parenteral ampirik monoterapi (%9.5), kombinasyon tedavisi veya glikopeptid eklenmiş kombinasyon tedavisi (%90.5) başlanmış olup, kombinasyon tedavisinde en sık antipseudomonal penisilinler ve aminoglikozidler kullanılmıştır.

Tanımlanmış risk faktörlerini (başlangıçta hipotansiyon veya septik şok, kateter enfeksiyonu şüphesi veya varlığı, kan kültüründe henüz tanımlanmamış gram-pozitif bakteri, metisiline dirençli *S.aureus* veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonizasyon) taşıyan hastalarda, ampirik tedaviye glikopeptid eklenmesi önerilmektedir. Yirmi yedi atakta, 72. saatte tedaviye rağmen düşmeyen ateş, pnömoni ve deri-yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle tedaviye glikopeptid veya linezolid eklenmiştir. Kombine ampirik antibiyotik tedavisi başlanan yüksek riskli hastalarda 48-72 saatte yanıtsız tedaviye glikopeptid eklenmesi; buna rağmen 5-7 gün içinde ateş düşmezse amfoterisin B eklenmesi önerilmektedir. Yetmiş ikinci saatte yanıt alınamayan olgularda tedaviye vankomisin veya teikoplanin eklenmiş, buna rağmen beş gün içinde ateşi düşmemişse

kültür sonuçları da dikkate alınarak tedaviye amfoterisin B eklenmiştir^[5,23,25]. Atakların %34.1'inde ateşin 5 günden kısa sürdüğü saptanmıştır.

G-CSF kullanımının nötropeni süresini, antibiyotik kullanımı ile hastanede yatış süresini ve ateşli gün sayısını kısalttığına dair yayınlar çoğunluktadır. Febril nötropeni riskinin %20'nin üzerinde olduğu kemoterapi rejimlerinin kullanılacağı durumlarda klinik olarak yarar sağlar. Özellikle FEN riski yüksek hastalarda profilaktik kullanımı FEN tedavi kılavuzlarına geçmiştir^[5,26-28]. Çalışmamızda atakların %11.1'in de G-CSF kullanıldı ancak G-CSF'in mortalite ve morbiditeye etkisi değerlendirilmedi.

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların değerlendirildiği çalışmalarda %5-42 gibi geniş bir aralıkta mortalite oranı rapor edilmiştir^[9,16,17,27]. Çalışmamızda febril nötropeni ile ilişkili mortalite oranı %25.4 olarak saptandı. Kaybedilen 41 olgumuzun 14'ü klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonları olduğundan ölüm nedenlerinin çoğunlukla enfeksiyonlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Çalışmamızda febril nötropeni ataklarının 71'inde nötrofil sayısı 100-500/mm³ iken, 90'ında < 100/mm³ idi. Olguların ortalama nötropeni süresi 14.6 ± 5.7 gün iken kaybedilen olgularda bu süre 18.4 ± 1.2 gün olarak saptanmış olup çoğunlukla derin nötropenik oldukları görüldü. Bu nedenle hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni süresinin uzadığı durumlarda enfeksiyon gelişiminin engellenmesi amacıyla korunma ve kontrol önlemleri özenle uygulanmalıdır. Enfeksiyon kontrolüne yönelik nötropenik hastaların tek kişilik odalarda izlenmesi önerilir. Hastanın vücut sıvılarıyla temas edilmesi beklenen her durumda standart önlemler gereği eldiven takılmalı ve çıkarıldıktan sonra eller yıkanmalıdır. Nötropenik hastalar da el hijyeninin önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca allojeneik kemik iliği alıcıları için hazırlanan odalardaki havalandırma sisteminde "High-Efficiency Particulate Air (HEPA)" filtreleri bulunmalıdır^[29].

Merkezimizde tek kişilik odaların sayısı sınırlı olup, odalarda ortak lavabo kullanılmakta, HEPA filtre bulunmamaktadır. El yıkama, maske ve enfeksiyon kontrol hemşiresi gözetimi gibi önlemler alınmakta olup fiziksel şartlardaki yetersizliklerin mortalite oranındaki yükseklikte etkili olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak; hematolojik maligniteli hastalar; immünsüpresif özel hasta grubu olduklarından takiple-ri sırasında FEN atağı yönünden yakın izlemeleri gereklidir. FEN'de farklı tedavi yaklaşımları bulunmakla birlikte, başarı enfeksiyonun tipi, merkezin florası ve direnç durumu, altta yatan hastalık gibi birçok faktöre bağlıdır. Nötropenik ateş saptandığında enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik mikrobiyolojik ve klinik yaklaşımların dikkatle yapılması, ampirik antimikrobiyal tedavinin hızlı bir şekilde başlatılması, tedavi yanıtının izlenmesi morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli yaklaşımlar olacaktır. Febril nötropenili hastaların takip edildiği kliniklerde bu çalışmaların sürdürülmesi ve elde edilen verilerin dökümanite edilerek, olası etkenlerin ve direnç profili tahmininin ampirik tedavide yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: Risks, consequences and new directions for its management. *Cancer* 2004;100:228-37.
2. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology* 2010;1:115-22.
3. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen enfeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2006;2:98-102.
4. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103:1103-13.
5. Pauw de B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
6. Özsüz H. İmmünsüpresif konakların değerlendirilmesi ve görülen enfeksiyonlar. In: Akova M, Akan H (Eds). *Febril Nötropeni*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010; 9-41.
7. Roux A, Canet A, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A et al. *Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS France*. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1490-7.
8. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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;52:56-93.

9. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl 4):S240-S5.
10. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:87-9.
11. Pehlivan M, Demirkan F, Özsan H, Yılmaz U, Ündar B. Sitotoksik tedavi veya kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen 148 febril nötropeni epizodu. *Klinik Derg* 1999;12:93-6.
12. Celkan T, Diren Ş, Ozyılmaz İ, Karaman S, Canbolat A, Özkan A, Apak H, Yıldız İ. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Derg* 2006;20:4-9.
13. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, Özsüt H, Atay K, Avşar N, ve ark. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri. *Klinik Derg* 2009;22:88-91.
14. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1): S25-S31.
15. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaptan K, Ataergin S, Başustaoğlu AC. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gulhane Med J* 2007;49:168-72.
16. Savaş L, Yıldırım T, Önlen Y, Çetmeli GT, Savaş N, İris NE, Şimşek F. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2005;19:32-35.
17. Saçar S, Kabukçu Hacıoğlu S, Keskin A, Turgut H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *J Infect Developing Countries* 2008;2:359-63.
18. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-92.
19. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, 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;18:3038-51.
20. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan Akdagli S, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl 7): S53-S67.
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
22. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
23. Ferrara JJ, MacDougall C, Gallagher JC. Empiric antifungal therapy in patients with febrile neutropenia. *Pharmacotherapy* 2011;31:369-85.
24. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111-9.
25. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv in Infect Dis* 2013;1:37-43.
26. Timmer-Bonte JN, Tjan-Heijnen VC. Febrile neutropenia: highlighting the role of prophylactic antibiotics and granulocyte colony stimulating factor during standard dose chemotherapy for solid tumors. *Anti-cancer Drugs* 2006;17:881-9.
27. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febril neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66.
28. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. 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;42:2433-53.
29. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000;49:1-128.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Uzm. Dr. Müge ASLAN

Yozgat Devlet Hastanesi,
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Yozgat/Türkiye

E-posta: drmucu@hotmail.com