



Febril Nötropenik Olgular ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Investigation of Febrile Neutropenic Cases and Risk Factors

Mehmet ÖZDEN¹, Affan DENK², Kutbettin DEMİRDAĞ¹, Tamer ELKIRAN³

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Fırat, Elazığ, Turkey

² Özel Damla Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye
² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Private Damla Hospital, Elazığ, Turkey

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
³ Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, University of Inönü, Malatya, Turkey

ÖZET

Giriş: Kanserli hastalarda gelişen febril nötropeni, morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli faktörlerden biridir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, Ocak 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde takip edilen 100 kanser hastasında gözlenen febril nötropeni atakları retrospektif olarak irdelendi ve her hastanın sadece ilk atağı değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 58'i kadın, 42'si erkekti. Yaş ortalamaları 59.4 ± 13.4 yıl olarak hesaplandı. Otuz olguda altta yatan primer hastalık hematolojik kanser, 70'inde ise solid tümör idi. Risk grubunu belirlemede, "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer" kriterlerine göre hastaların 29'u düşük risk grubunda, 71'i ise yüksek risk grubunda saptandı. Hastaların ortalama mutlak nötrofil sayıları $247.8 \pm 25.2/\text{mm}^3$, ortalama nötropeni süresi 3.3 ± 1.9 gün, ortalama hastanede kalış süreleri 4.4 ± 0.7 gün olarak bulundu. Yüz febril nötropenik atağın; 22'si klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, 39'u mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, 39'u ise nedeni bilinmeyen ateş grubuna dahil edildi. Klinik ve mikrobiyolojik olarak en sık enfeksiyon odakları pnömoni ve piyelonefrit olarak saptandı. İzole edilen suşların 44'ü gram-negatif çomaklar, dördü gram-pozitif koklar ve dokuzu ise *Candida* spp. idi. Bu suşlardan en sık *Escherichia coli* izole edildi. Olgulara başlanan ampirik tedavide monoterapi %61, kombine tedavi %39 olarak hesaplandı. Monoterapide en sık kullanılan antimikrobiyal ajan sefoperazon-sulbaktam idi. Ortalama ateş yanıtı 2.6 ± 0.2 gün olarak bulundu. On beş olgu febril nötropeni atağı sırasında kaybedildi.

Sonuç: Nötropenik ateş olgularında enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik klinik, mikrobiyolojik yaklaşımların özenle yapılması, ampirik antimikrobiyal tedavinin çok hızlı bir şekilde başlatılması, morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, kanser, risk faktörleri

Geliş Tarihi: 01.09.2012 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 27.12.2012 • **Yayınlanma Tarihi:** 04.03.2013

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia is one of the most important factors responsible for morbidity and mortality in cancer patients.

Materials and Methods: In this study, febrile neutropenic attacks seen in 100 patients who were consulted between January 2008 and December 2009 were retrospectively evaluated. Only the first attack of each patient was included in the study.

Results: Fifty-eight of the patients were female and 42 were male. Mean age of the patients was 59.4 ± 13.4 years. Primary malignancies were hematologic malignancy in 30 patients and solid tumors in 70 patients. According to the Multinational Association for Supportive Care in Cancer criteria, 29 of the patients were in the low-risk group, whereas 71 patients were in the high-risk group. Mean absolute neutrophil count, mean duration of the neutropenic period and mean duration of hospitalization were $247.8 \pm 25.2/\text{mm}^3$, 3.3 ± 1.9 days and 4.4 ± 0.7 days, respectively. Of the 100 neutropenic attacks, 22 were clinically defined infection, 39 were microbiologically defined infection and 39 were fever of unknown origin. The most frequent infection sites were pneumonia and pyelonephritis based on the clinical and microbiological findings. Isolated strains included 44 gram-negative bacilli, four gram-positive cocci and nine *Candida* spp. *Escherichia coli* was the most frequently isolated agent in these strains. Empirical treatment of patients included monotherapy (61%) and combined therapy (39%). The most frequently used antimicrobial agents in monotherapy were cefoperazone-sulbactam. Mean fever defervescence time after initiation of empirical treatment was 2.6 ± 0.2 days. Fifteen of the patients died during the febrile neutropenia attack.

Conclusion: Clinical and microbiological approaches should be made carefully in order to determine the focus of infection in patients with febrile neutropenia. Early initiation of empiric antimicrobial treatment seems to be important in reducing mortality.

Key words: Febrile neutropenia, cancer, risk factors

Received: 01.09.2012 • **Accepted:** 27.12.2012 • **Published:** 04.03.2013

GİRİŞ

Kanserli hastalarda gelişen febril nötropeni, morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli faktörlerden biridir. Nötrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Nötropenin şiddeti ve süresi enfeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir^[1,2].

Febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni olarak enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Bu hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi çoğu kez ateş olmakla birlikte, enfeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortaliteyle seyredebilir. Bu gerekçelerle nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır^[2,3].

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde yatan kanserli hastalarda saptanan febril nötropeni atakları irdelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ocak 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında hastanemiz onkoloji kliniğinde yatırılarak takip edilen toplam 100 kanserli febril nötropenik hasta alındı. Bu hastaların ilk febril nötropenik atakları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma kapsamında; aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle

$38.0-38.2^\circ\text{C}$ arası ateşi olan ve mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup da 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar febril nötropeni olarak kabul edildi^[4]. Hastalardan rutin kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü) ve idrar kültürü, gerektiğinde kateter giriş yeri, yara yeri, dışkı, balgam, beyin omurilik sıvısı ve diğer vücut sıvılarından kültür örnekleri ve mikrobiyolojik incelemeler alındı. Hastalarda risk grubunu belirlemede, "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" kriterleri kullanıldı. MASCC skorlamasına göre skorun ≥ 21 olması düşük risk, < 21 olması yüksek risk grubu olarak kabul edildi^[5]. Olgularda risk faktörleri olarak; yaş, cinsiyet, altta yatan primer hastalık (hematolojik kanser veya solid tümör), nötrofil sayısı, nötropeni derinliği (derin nötropeni: nötrofil düzeyi $< 100 \text{ mm}^3$), nötropeni süresi, ateşin devam etme süresi, hastanede kalma süresi, MASCC skoru ve enfeksiyon kategorisi irdelendi.

Hastaların izlemi sırasındaki ateşli ataklar; klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ve nedeni bilinmeyen ateş olmak üzere üç grupta değerlendirildi^[4]. Tedavi şekli monoterapi veya kombine tedavi olarak gruplandırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fischer'in kesin ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p \leq 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların 58'i kadın, 42'si erkekti. Yaş ortalamaları 59.4 ± 13.4 (24-90) yıl olarak hesaplandı. Otuz olguda altta yatan primer hastalık hematolojik kanser, 70 hastada ise solid tümördü. MASCC kriterlerine göre hastaların 29'u düşük risk grubunda, 71'i ise yüksek risk grubunda saptandı. Hastaların ortalama mutlak nötrofil sayıları $247.8 \pm 25.2/\text{mm}^3$, ortalama nötropeni süresi 3.3 ± 1.9 gün, ortalama hastanede kalış süreleri 4.4 ± 0.7 gün bulundu. Yüz febril nötropenik atağın; 22'si klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, 39'u mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, 39'u ise nedeni bilinmeyen ateş grubuna dahil edildi. Olguların demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 1'de sunulmuştur. Klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonlardan en sık pnömoni ve piyelonefrit saptandı. Klinik ve mikrobi-

yolojik olarak tanımlanan enfeksiyonların dağılımı Tablo 2 ve 3'te sunulmuştur. Mikrobiyolojik olarak tanımlanan 39 olguda 57 etken izole edildi. İzole edilen suşların 44 (%77.2)'ü gram-negatif bakteri, 4 (%7)'ü gram-pozitif bakteri, 9 (%15.8)'u ise *Candida* spp. idi. Bu suşlardan en sık *Escherichia coli* ($n=27$, %47.3) izole edildi (Tablo 4). Solid tümörlü olgularda ortalama mutlak nötrofil sayıları $236.9 \pm 37.4/\text{mm}^3$, ortalama nötropeni süresi 3.1 ± 0.9 gün iken, hematolojik kanserlerde sırasıyla 273.5 ± 41.7 ve 3.9 ± 1.1 idi ($p > 0.05$). Solid tümörlü olgularda yüksek risk (48 yüksek/22 düşük) %68.6 iken, hematolojik kanserlerde bu oran (23 yüksek/7 düşük) %76.7 idi ($p > 0.05$). Olgulara başlanan ampirik tedavide monoterapi %61, kombine tedavi %39 olarak hesaplandı. Monoterapide en sık kullanılan antimikrobiyal ajan sefo-perazon-sulbaktam ($n=23$) olurken, bunu sırasıyla karbapenemler (imipenem ve meropenem; $n=19$) ve piperasilin-tazobaktam ($n=16$) takip etti. Modifiye kom-

Tablo 1. Nötropenik ateş olgularının demografik özellikleri ve risk faktörleri

Yaş (ortalama, yıl)	59.4 ± 13.4 (24-90)
Cinsiyet (kadın/erkek)	58/42
Nötrofil sayısı (ortalama, mm^3)	247.8 ± 25.2
Nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$ (olgu sayısı)	40
Nötrofil sayısı $100-500/\text{mm}^3$ (olgu sayısı)	44
Nötrofil sayısı $> 500/\text{mm}^3$ (olgu sayısı)	16
Nötropeni süresi (ortalama, gün)	3.3 ± 1.9
Ateş süresi (ortalama, gün)	2.6 ± 0.2
Hastanede kalış süresi (ortalama, gün)	4.4 ± 0.7
Altta yatan hastalık (hematolojik kanser/solid tümör)	30/70
MASCC skoru (düşük/yüksek)	29/71
Enfeksiyon kategorisi ($n=100$)	
Klinik olarak tanımlanmış	22
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış	39
Nedeni bilinmeyen ateş	39
Tedavi ($n=100$)	
Monoterapi	61
Kombine tedavi	39
Antibiyotik süresi (ortalama, gün)	9 ± 4.5

MASCC: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

Tablo 2. Klinik olarak tanımlanan enfeksiyonların dağılımı

Klinik tanı	Sayı
Pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları	18
Enterit	2
Üst solunum yolu enfeksiyonları	1
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	1
Toplam	22

Tablo 3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonların dağılımı

Mikrobiyolojik tanı	Sayı
Piyelonefrit ve diğer idrar yolu enfeksiyonları	19
Pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları	4
Bakteremi	1
Üst solunum yolu enfeksiyonları	1
Piyelonefrit + Bakteremi	6
Pnömoni + Bakteremi	4
Piyelonefrit + Pnömoni + Bakteremi	1
Piyelonefrit + Pnömoni + Kandidemi	1
Peritonit + Bakteremi	2
Toplam	39

Tablo 4. Febril nötropeni olgularından izole edilen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Kültür materyali							
	İdrar		Kan		Diğer*		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Gram-negatif mikroorganizmalar	26	45.6	12	21.1	6	10.5	44	77.2
<i>Escherichia coli</i>	22	38.6	5	8.8	0	0	27	47.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3.5	3	5.3	3	5.3	8	14
<i>Klebsiella</i> spp.	1	1.7	3	5.3	3	5.3	7	12.4
Diğer **	1	1.7	1	1.7	0	0	2	3.5
Gram-pozitif mikroorganizmalar***	1	1.7	2	3.5	1	1.7	4	7
<i>Candida</i> spp.	1	1.7	1	1.7	7	12.4	9	15.8
Toplam	28	49.1	15	26.3	14	24.6	57	100

* Balgam, kateter, yara yeri.

** *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*.

*** Stafilokok ve streptokoklar.

bine tedavide ampirik glikopeptid veya linezolid tedavisi 17 olguda başlandı. Tedaviye vankomisin eklenen 14 olgunun; altısında pnömoni, ikisinde gram-pozitif bakteremi, kalan altı olguda ise başlangıç ampirik tedaviye rağmen 72. saatte düşmeyen ateş mevcuttu. Teikoplanin eklenen iki olgu pnömoni idi. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle bir olguya linezolid eklendi. Antifungal tedavi, 21 hastada mevcut tedaviye sonradan eklendi. Bu olguların birine kandidemi nedeniyle kaspofungin tedavisi başlandı. Ateş süresi beş ve üzeri olan dokuz olguda tedaviye amfoterisin B eklendi. Geri kalan 11 olguda mukozit ve/veya özefajit saptanması nedeniyle ampirik flukonazol başlandı. Monoterapi alan olgularda mortalite sayısı sekiz iken, kombine tedavi alanlarda yedi idi ($p=0.856$). Yine bu iki grup arasında risk skoru ve ateş yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.423$ ve $p=0.597$). Yine monoterapi alan olguların 44'ü solid, 17'si hematolojik iken, kombine tedavi alanların 26'sı solid, 13'ü hematolojik kanserdi ($p=0.726$). Ortalama ateş süresi 2.6 ± 0.2 gün olarak bulundu. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış hastalarda nötropeni süresinin (4.0 ± 1.2 gün) daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.039$).

Hastaların 15'i febril nötropeni atağı sırasında kaybedildi. Kaybedilen olguların nötropeni sürelerinin (4.2 ± 1.1 gün) diğer olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p=0.03$). Yine kaybedilen olguların mutlak nötrofil sayılarının çoğunlukla $100/\text{mm}^3$ 'ten düşük olduğu gözlemlendi ($p=0.013$).

Kaybedilen olguların 12'sinin yüksek risk grubunda olduğu ve MASCC skor indeksi ile mortalite arasında anlamlı ilişki görüldüğü saptandı ($p=0.003$). Verilerin lojistik regresyon analizi yapıldığında, mortalite yönünden risk faktörleri olarak; yüksek risk grubu [Odds oranı (OR) 7.765; $p=0.019$], mutlak nötrofil sayısı (OR 6.651; $p=0.033$) ve nötropeni süreleri (OR 4.852; $p=0.041$) belirlendi.

TARTIŞMA

Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktör nötropenidir. Mutlak polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü hastalarda enfeksiyon oranı belirgin biçimde artmakta, bu sayı $0-100/\text{mm}^3$ arasında olduğunda ise ciddi enfeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok yükselmektedir. Nötropenin derecesinin yanı sıra devam süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler; mukoza ve deri bütünlüğünün bozulması, altta yatan kanserin kontrolsüz olması, hümmoral immünite defektleri, hüccresel immünite defektleri, uygulanan invaziv işlemler (kalıcı kateterler vb.) ve obstrüktif olaylardır (intrabronşiyal kitleye bağlı obstrüksiyon gibi)^[2,6]. Çalışmamızda yer alan hastaların 44'ünde nötrofil sayısı $100-500/\text{mm}^3$ iken, 40'ında $<100/\text{mm}^3$ idi. Olguların ortalama nötropeni süresi 3.3 ± 1.9 gün iken kaybedilen olgularda bu sürenin anlamlı düzeyde art-

miş ve mutlak nötrofil sayılarının düşük olduğu görüldü. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış hastalarda nötropeni süresinin daha yüksek olduğu saptandı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda febril nötropenik hastalarda prognozu belirlemeye yönelik çeşitli risk faktörleri dikkate alınmıştır^[6-9]. Bu çalışmalar içinde günümüzde en yaygın kabul göreni MASCC tarafından geliştirilen ve hastaları düşük-yüksek riskli olarak ayırt etmede kullanılan risk sınıflamasıdır^[5]. MASCC kriterlerine göre çalışmamızdaki olguların 29'u düşük risk grubunda, 71'i ise yüksek risk grubunda değerlendirildi. Kaybedilen 15 olgunun 12'sinin yüksek risk grubunda olması MASCC skorlama sisteminin duyarlı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Kanserli hastalarda konak savunmasındaki bozukluklar nedeniyle mikroorganizmalara karşı yeterli inflamatuvar yanıt gelişmez. Bu da normalde ortaya çıkması beklenen enfeksiyona ilişkin belirti ve bulguların kanserli hastalarda saptanmamasına neden olur. Kanserli hastalarda enfeksiyona ilişkin en sık saptanan belirti ateştir. Kanserli febril nötropenik hastalarda saptanan ateşin %60-80'inden enfeksiyonlar sorumludur. Yapılan çalışmalarda febril nötropeni olgularının yaklaşık %45-50'si mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %25'i klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon kategorisine alınmış, %25-30'unda ise enfeksiyon odağı saptanamamıştır^[1,10,11]. Kandemir ve arkadaşları, 81 kanserli hastada febril nötropeni ataklarını kategorize ederken %41'ini klinik olarak, %28'ini mikrobiyolojik olarak tanımlamışlar, %31'inde ateşin nedenini bulamadıklarını bildirmişlerdir^[12]. Çalışmamızda ise ateş nedeni olarak hastaların %61'inde klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanmış, %39'unda ateşin nedeni enfeksiyon dışı nedenlere bağlanmıştır. Enfeksiyon odağı olarak en sık alt solunum yolları ve idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır.

Nötropenik hastalardaki fatal enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir^[13]. 1970'li yıllarda gram-negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak gram-pozitif mikroorganizmaların sıklığı artmıştır^[14]. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gram-negatif bakterilerin sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir^[15,16]. 1997-1998 yıllarında ülkemizden beş merkezin (Hacettepe, Ankara, Cerrahpaşa, Marmara ve Karadeniz Teknik Üniversiteleri Tıp Fakülteleri) katılı-

yla yapılan bir çalışmada izole edilen patojenlerin %52'si gram-pozitif etkenler olarak saptanmıştır^[17]. Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, febril nötropeni etkeni olan gram-negatif mikroorganizmalar %50, gram-pozitifler ise %30 oranında bildirilmiştir^[12]. Aynı çalışmada gram-negatiflerden en sık *E. coli* (%28), ikinci sıklıkta ise gram-pozitiflerden koagülaz-negatif stafilocok (%14) izole edilmiştir. Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada; 134 febril nötropeni atağından alınan kan ve diğer kültürlerde toplam 206 bakteri izole edilmiştir. Bu bakterilerin 153 (%74.2)'ü gram-negatif, 53 (%25.8)'ü gram-pozitif saptanmıştır. Gram-negatif izolatlar sıklık sırasıyla *E. coli* (%49.7), *Klebsiella* spp. (%18.9) ve *Pseudomonas* spp. (%11.7); gram-pozitif izolatlar ise stafilocok türleri (%77.3) ve enterokok türleri (%22.7) olarak bildirilmiştir^[18]. Gaytan-Martinez ve arkadaşları %33 oranıyla en sık *E. coli*, ikinci sırada koagülaz-negatif stafilocok (%29) izole etmişlerdir^[16]. Swati ve arkadaşları, febril nötropeni etkeni olarak gram-negatifleri %69.1 (en sık *Klebsiella pneumoniae*; %30.8), gram-pozitifleri %22 (en sık metisiline duyarlı *S. aureus*; %10.2) olarak bildirmişlerdir^[19]. Çalışmamızda, en sık izole edilen etkenler %77.2 oranıyla gram-negatif bakteriler olmuştur. Bunun içerisinde *E. coli* %47.3 oranında birinci sırayı almaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* %14 ile ikinci, *Klebsiella* spp. %12.4 ile üçüncü sırada yer almaktadır. Gram-negatif bakterilerin yüksek oranda (%77.2) saptanması etken izolatların çoğunun (%45.6) idrar kökenli olmasıyla açıklanabilir. Gram-pozitif etkenler %7 oranında saptanmış olup, diğer çalışmalara kıyasla düşük saptanmıştır.

Ateş ve nötropeni saptanan kanser hastalarında, başlangıçtaki ampirik antibiyotik tedavi rejiminin seçimi konusunda son yıllarda önemli değişiklikler meydana gelmiştir^[20]. Bu değişikliklerin başında, bu hasta grubunun uzun yıllar birbirinden farksız homojen bir grup olarak kabul edilip, her hastanın mutlaka hastaneye yatırılıp parenteral, geniş spektrumlu (çoğunlukla antipsödomonal) antibiyotiklerle tedavi edilmesi prensibinden artık vazgeçilmiş olması gelmektedir. Bu yaklaşımın yerine hastaların düşük veya yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmesi ve her grup için farklı tedavi yaklaşımları uygulanması genel kabul görmektedir^[4,6]. Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur. İlki tek başına antipsödomo-

nal beta-laktam uygulaması (monoterapi), ikinci antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğe aminoglikozid eklenmesi (kombine tedavi), diğeri ise başlangıçta ampirik glikopeptid ilavesi içeren kombine tedavinin kullanılmasıdır^[4]. Antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğe ampirik olarak aminoglikozid ya da glikopeptid eklenmesinin ateş yanıtı üzerine etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir^[21,22].

Günümüzde tek başına antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğin kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Yapılan çok sayıda klinik çalışmada ve bu çalışmaların birarada değerlendirildiği meta-analizlerde monoterapinin en az kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir^[23-25]. Ancak giderek artan boyutta bir sorun oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin febril nötropenik hastalarda önemli bir etken olması, seftazidim monoterapisinin artık kullanılmaması gerektiğine işaret etmektedir^[4,9]. Monoterapi ile kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı 7807 hastayı içeren toplam 47 araştırmanın meta-analizinin sonuçlarına göre, ölüm riski monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan grupta benzer bulunmuştur^[25]. Ayrıca iki grup arasındaki fark; hematolojik kanseri olanlar, derin nötropenisi olanlar (PNL < 100/mm³), bakteremik olanlar, kanıtlanmış enfeksiyonu olanlar ve *P. aeruginosa* enfeksiyonu olanlar gibi alt gruplarda da anlamlı bulunmamıştır^[25]. Çalışmamızda yer alan tüm hastalara parenteral ampirik tedavi monoterapi (%61), kombinasyon tedavisi veya glikopeptid eklenmiş kombinasyon tedavisi (%39) başlanmış olup, en sık sefoperazon-sulbaktam, karbapenemler ve piperasilin-tazobaktam kullanılmıştır. Belirli risk faktörlerini (başlangıçta hipotansiyon veya septik şok, klinik olarak tanı konulmuş kateter enfeksiyonu, kan kültüründe henüz tanımlanmamış gram-pozitif bakteri, metisiline dirençli *S. aureus* veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonizasyon) taşıyan hastalarda, başlangıçtaki ampirik tedaviye glikopeptid eklenmesi söz konusudur. Eğer önceden kinolon profilaksisi verilmişse ve seftazidim ampirik tedavi olarak kullanılıyorsa, ağır mukozit gibi durumlarda ampirik glikopeptid uygulaması göreceli bir endikasyon olarak kabul edilmektedir^[4]. Olgularımızın 17'sine, 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 yanıt alınmazsa ve glikopeptid başlama endikasyonları varsa bir glikopeptid eklenmesi; buna rağmen 5-7 gün içinde ateş düşmezse amfoterisin B eklenmesi önerilmektedir^[26]. Yetmiş ikinci saatte yanıt alınamayan olgularımızda tedaviye vankomisin veya teikoplanin eklenmiş, buna rağmen beş gün içinde ateşi düşmemişse kültür sonuçları da gözden geçirilerek amfoterisin B eklenmiştir. Kaybedilen 15 olgumuzun 13'ü klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyona bağlı hastalar olduğundan ölüm nedenlerinin çoğunlukla enfeksiyonlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Hastalarımızın dokuzu hastaneye yattıktan 1-2 gün sonra kaybedilmiştir. Bu olguların geç dönemde hastaneye başvurmuş olabilecekleri düşünüldü.

Sonuç olarak; kanser hastaları, immün sistemi bozulmuş özel hasta grubu olduğundan takip ve tedavileri sırasında febril nötropeni atağı yönünden hastaların yakın izlemi ve tedavi yaklaşımının dikkatle yapılması gerekmektedir. Nötropenik ateş saptandığında enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik klinik, mikrobiyolojik yaklaşımların özenle yapılması, ampirik antimikrobiyal tedavinin çok hızlı bir şekilde başlatılması ve tedavi yanıtının izlenmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli yaklaşımlar olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1988; 21: 71-87.
2. Akova M. Kanserli nötropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1995; 26: 31-6.
3. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. 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.
5. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16: 485-91.
6. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 107-11.

7. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, Meunier F, Feld R, Zinner S. Factors associated with bacteremia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1994; 30: 430-7.
8. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 415-22.
9. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-82.
10. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
11. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ (eds). *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker Inc, 1995: 1-44.
12. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM* 2006; 20: 98-102.
13. Öztürk R. Febril nötropenide yeni etkenler ve antimikrobiklere karşı direnç. 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Özet Kitabı. Ankara, 2004: 15-25.
14. Wislinghoff H, Seifert H, Wenzel P, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10.
15. Akova M. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak gram-negatif bakterilerin dönüşü. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu Program ve Özet Kitabı. Özet no. O-13. Antalya, 2001.
16. 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.
17. Erman M, Akova M, Akan H, Korten V, Ferhanoğlu B, Köksal I, Cetinkaya Y, Uzun O, Unal S; Febrile Neutropenia Study Group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 827-31.
18. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2007; 29: 376-80.
19. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010; 26: 49-55.
20. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: etiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2003; 4: 595-604.
21. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003038.
22. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 436-44.
23. Lindblad R, Rodjer S, Adriansson M, Andreasson B, Backstrom B, Johansson P, Karlsson K, Rhedin C, Turesson I. Empiric monotherapy for febrile neutropenia. A randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 237-43.
24. Ozyilkcan O, Yalcintas U, Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999; 14: 15-9.
25. Paul M, Soares-Weiser S, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326: 1111-9.
26. Ferrara JJ, MacDougall C, Gallagher JC. Empiric antifungal therapy in patients with febrile neutropenia. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 369-85.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ-Türkiye

E-posta: mdozden@yahoo.com