

Akut Lösemili Hastalarda Febril Nötropeni Ataklarının Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri

Dr. Harika ÇELEBİ, Dr. Mehmet TURGUT, Dr. İdris YÜCEL,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Akut lösemili hastalarda infeksiyon en büyük morbidite ve mortalite nedenidir. Biz akut lösemili hastalarda febril nötropeni ataklarını retrospektif olarak inceledik. Çalışmaya 50 hasta alındı. Median nötropeni süresi 15 gündü. Febril nötropenik atakların 27'sinde (%54) bakteriyemi gösterildi. Bakteriyemi nedeni olarak Gram-negatifler 15 (%56), Gram-pozitifler ise 12 (%44)'ü oluşturuyordu. En sık görülen patojenler *E. coli* (8), *Coagulase negative staphylococci* (7), *Enterococci* (6) *Staphylococcus aureus* (6) ve *Candida* (3) idi. Febril nötropeni ataklarının 11'inde (%22) klinik olarak infeksiyon nedeni saptandı. Bütün hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Betalaktam + aminoglikozid kombinasyonu 15 atakta kullanıldı. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden hastalara antifungal tedavi olarak amphoteresin (18) veya flukonazol (6) eklendi. Bu çalışmada infeksiyon komplikasyonuna bağlı altı hasta (%12) öldü. Bizim sonuçlarımız Gram-negatif infeksiyonların hala çoğunlukta olduğunu ve Gram-pozitif infeksiyonlar ile pnömonide yüksek mortaliteye eğilim olduğunu göstermiştir
- Anahtar kelimeler:** Febril nötropeni, infeksiyon, bakteriyemi, akut lösemi

- ✓ **Clinical and Microbial Features of The Episodes of Febrile Neutropenia in Acute Leukemia Patients**
- Infections are the major causes of morbidity and mortality in acute leukemia patients. We retrospectively analyzed the episode of febrile neutropenia in acute leukemia patients. This study included 50 patients. Median neutropenia duration was 15 day. Bacteremia was confirmed in 27 episodes (54%) of which 15 (56%) were caused by Gram-negative bacilli and 12 (44%) by Gram-positive cocci. The predominant organisms were: *E.coli* (8), *Coagulase negative staphylococci* (7), *Enterococci* (6), *Staphylococcus aureus* (6), *Candida* (3). In eleven episodes (22%) clinical infections were diagnosed. All patients were started empirically on antibacterial agents. A combination of betalactams and aminoglycoside were used in 15 episodes. Antifungal therapy with amphotericin B (18) or fluconazole (6) was added because of persistent fever despite broad antibacterial coverage. Six patients died (12%) of infections complications in this study. Our results show that infections with Gram-negative bacteria continue to predominate. A trend toward a higher mortality of infections caused by Gram-positive cocci and pneumonia were noted.
- Key words:** Febrile neutropenia, infections, bacteremia, acute leukemia

GİRİŞ

Yoğun kemoterapi protokollerinin uygulanması hematolojik hastalıklarda yaşam süresini artırırken oluşturdukları ağır myelosüpresyon önemli komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar zamanında ve uygun tedavi uygulanmazsa hastanın ölümüne neden olmaktadır. Tedavi sonrası gelişen nötropeni

hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan infeksiyon gelişiminde birinci etkindir. Nötropenin derinliği ve süresi infeksiyon gelişiminde en önemli faktör olmakla birlikte, cilt ve mukozanın hasar görmesi, hücrel ve humoral immünitenin yetersiz olması gibi diğer faktörler de etkili olmaktadır. Nötropenik hastada bakteriler kadar fungal, viral ve

parazitik mikroorganizmalar da infeksiyon nedeni olabilir. Febril nötropenik hastada ateş kaynağı her zaman saptanamayabilir^(1,2). İnfeksiyon odağı saptanamasa da acilen geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Bu çalışmada akut lösemili hastalardaki febril nötropeni ataklarının klinik ve mikrobiyolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1998 - Ocak 2003 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji servislerine akut lösemi tanısı ile yatırılarak kemoterapi verilen ve febril nötropeni gelişen 50 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastaların klinik değerlendirmesinde fizik muayeneleri günlük olarak yapıldı. Ateşleri günde en az üç defa ölçüldü. Gaita, idrar ve boğaz kültürleri kontamine ajanlar için haftada iki kez alındı. Nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ veya nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup kemoterapiyi takiben 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen ve aksiller bir kez $38.5\text{ }^\circ\text{C}$ veya 12 saat boyunca iki kez $>38\text{ }^\circ\text{C}$ saptanan hastalar febril nötropeni olarak kabul edildi. Hastaların ateşi $>38\text{ }^\circ\text{C}$ olduğunda en az iki defa kan kültürü alındı. Febril hastaların fizik muayeneleri yapıldı, akciğer grafileri çekildi ve bütün hastalara ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Febril nötropeni gelişen hastalar tek kişilik odalarda takip edildi. Beş ateşsiz gün sonrası ve durumu stabil olan hastalarda antibiyotik tedavisi kesildi. Hastaların hiç birine profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmadı. Yaşı 65'den büyük olan hastalara koloni stimulan faktör başlandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın 27'si erkek, 23'ü kadın idi. Median yaş 53 yılı (aralık, 19-71 yıl). Hastaların 44'ü AML, 6'sı ALL idi. Tedavi olarak 29'u indüksiyon, 21'i ise konsolidasyon tedavisi aldı.

Median nötropeni süresi 15 gün (aralık, 5-30 gün), median febril nötropeni süresi ise 4 gündü (aralık, 1-17 gün). Febril nötropeni ataklarının 38'inde (%76) klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak infeksiyon nedeni gösterilirken, 12'sinde (%24) ateş nedeni saptanamadı. Febril nötropenik atakların 27'sinde (%54) bakteriyemi gösterildi (21'i kan kültürü, 3'ü idrar, 3'ü balgam kültüründe). Bakteriyemi nedeni olarak Gram-negatifler 15 (%56), Gram-pozitifler ise 12 (%44)'ü oluşturuyordu. En sık görülen patojenler; *E. Coli* (8), *Coagulase negative staphylococci* (7), *Enterococci* (6), *Staphylococcus aureus*⁽⁶⁾, *Candida* (3)'ü idi. Febril nötropeni ataklarının 11'inde klinik olarak infeksiyon nedeni saptandı. Bunların 11'i (%22) pnömoniydi. Kateter kullanan hasta sayısı 10'du (%20).

Koloni stimulan faktör kullanan hasta sayısı 15'ti (%30) ve hastaların yaşı >60 yılı.

Hastalardan 10'u tekli, 15'i ikili, 11'i üçlü, 12'si dördü ve 2'si ise beşli antibiyotik tedavisi aldı. En çok betalaktam + aminoglikozid kombinasyonu tercih edildi. Median antibiyotik kullanım süresi 14 gün (aralık, 5-30 gün). Ampirik antifungal tedavi genellikle >5 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ve başka bir infeksiyon odağı saptanamayan hastalara başlandı. Antifungal ajan olarak amfoterisin B 18 hastada, flukonazol ise 6 hastada kullanıldı. Median amfoterisin kullanım süresi 10 gündü (aralık, 2-27 gün).

Hastaların 6'sı (%12) infeksiyon nedeniyle kaybedildi. Ölüm nedenleri, pnömoni (2), Gram-pozitif koklar (3) ve kandidemiydi (1).

TARTIŞMA

Son yıllarda destek tedavilerindeki gelişmeler nedeniyle kanser hastalarının yaşam sürelerinde önemli düzelmeler sağlanmış olmakla birlikte, infeksiyonlar kemoterapiye bağlı febril nötropenik hastalarda morbidite ve mortalite nedeni olarak hala önemini korumaktadır⁽³⁾. Nötropenik hastalardaki infeksiyonların pek çoğunun nedeni bakteriyel kökenlidir. 1960-1980 yıllarında Gram-negatif bakteriler asıl etken patojen olarak saptanır-

ken, 1980'in ortalarından itibaren Gram-pozitif bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklığı artmıştır^(4,5).

Gram-pozitif bakteriyemilerin %80-85'inden koagulaz negatif stafilokoklar, enterokok türleri, *Staphylococcus aureus* ve viridans streptokoklar sorumludur. En önemli Gram-negatif etkenler arasında ise *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* bulunmaktadır^(5,6).

Biz çalışmamızda, akut lösemili hastalarda gelişen febril nötropeni atağı sırasında son çalışmaların tersine Gram-negatif bakteri oranını daha yüksek saptadık. En sık saptadığımız Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenler ise *E. Coli*, *Coagulase negative staphylococci*, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*'tu.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Gram-negatif bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden bir artış gözlenmiştir⁽⁷⁻¹⁰⁾. Gram pozitif infeksiyonlar için risk faktörü olarak yüksek doz *cytarabine* tedavisi, proton pompa inhibitörleri, profilaktik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve kateter kullanımı belirlenmiştir^(5,11). Bizim hastalarımızın çoğu düşük doz *cytarabine* içeren indüksiyon tedavisi alıyordu, kateter kullanımı azdı ve hiçbir hastada profilaktik antibiyotik kullanılmadı.

Garcia-Suarez⁽¹²⁾ ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yaşlı hastalarda Gram-negatif, genç hastalarda ise Gram-pozitif infeksiyonlara bir eğilim olduğunu saptarken, infeksiyon sıklığı ve seyrinde ise bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bizim hastalarımızın da yaş ortalaması yüksekti.

Nötropenik hastalarda değişik nedenlere bağlı olarak pnömoni gelişme riski oldukça yüksektir. Pnömoni gelişiminde normal floranın değişmesi, kemoterapi veya radyoterapiye bağlı gastrointestinal ve respiratuvar mukozanın değişmesi ile aspirasyon rol oynar. Nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıtın yetersiz olması pulmoner infeksiyonun semptom ve bulgularını baskılar, bu da tanıda zorluk yaratır⁽¹³⁾. Daha önceki çalışmalarda kemoterapi alan hastalarda pulmoner infeksiyon oranı

%20-24 olarak saptanmıştır^(14,15). Bizim çalışmamızda pulmoner semptom ve bulgusu olan hasta oranı %22 idi. Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan, ateş nedeni açıklanamayan ve akciğer grafisi normal olan nötropenik hastalarda yüksek rezolüsyonlu kompüterize akciğer tomografisi çekilmeli ve gerekirse bronko-alveoler lavaj yapılmalıdır. Bu tanı ve tedaviyi değiştirebilmektedir⁽¹⁶⁾. Yapılan bir çalışmada, nötropeni ve bakteriyemisi olan hastalarda pnömoni, mortalite üzerine etkisi olan prognostik faktörlerden biri olarak saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Bizim ölen hastalarımızdan ikisi pnömoni idi.

Nötropenik hastalarda fungal infeksiyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. İn-vaziv fungal infeksiyon oranı %20'nin üzerinde olup, otopsi çalışmalarında bu oran %40'lara ulaşmaktadır. Nötropenik hastalarda invaziv veya yüzeysel fungal infeksiyonların en sık nedeni *Candida* ve *aspergillosis*'tir. Fungal infeksiyonların erken tanısı oldukça güçtür, bu nedenle de ampirik antifungal tedavi riskli hastalarda erken başlanmalıdır^(5,18). Biz sadece üç hastada bakteriyolojik olarak kandidemi gösterbildik. Ampirik antifungal tedavi ise 24 hastaya başlandı.

Santral venöz kateterler nötropenik hastalarda kan ürünlerinin ve çok sayıda ilacın verilebilmesi için gerekli olmakla birlikte Gram-pozitif bakteriyemi ve kandida için önemli bir risk faktörüdür^(5,19). Akut lösemili olgularda santral venöz kateterle ilişkili infeksiyon sıklığı 6.5/1000 kateter günü'dür. Kateter infeksiyonu, mortalite riskini ve hastanede kalış süresini artırmaktadır. Bizim olgularımızda kateter kullanım oranı düşüktü (%20) ve kateter infeksiyonu saptanmadı.

Febril nötropenide koloni stimulan faktör (KSF) kullanımı, nötropeni süresini kısaltmakla birlikte morbidite, ateş süresi ve antibiyotik kullanım süresini kısaltmadığı için febril nötropeni tedavisinde kullanımı rutin olarak önerilmez. Ancak yaşlı hastalarda kullanımı önerilmektedir^(20,21). Bizim KSF kullanan hastalarımız da 60 yaşın üzerindedir.

Nötropenik hastalarda ateş nedeni çoğun-

lukla infeksiyon olmakla birlikte, infeksiyon dışı nedenleri ayırmak bazen güç olmaktadır. Bu hastalarda infeksiyon oldukça hızlı seyretmekte ve mortaliteside yüksek olmaktadır. İnfeksiyon bulgu ve semptomları olan nötrope-nik hastalarda ateş olmasa bile mutlaka ampi-rik antibiyotik tedavisi başlanılmalıdır⁽¹⁸⁾. Başlangıç antibiyotik tedavisinde seçim her merkezin kendi verilerine göre, en sık infeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Verilecek anti-biyotiklerin antipsödomonal etkinliğinin ol-ması gereklidir. Bizim hastalarımızın çoğunda infeksiyonun kontrolünde betalaktam + ami-noglikozid kombinasyonun yeterli olduğu göz-lendi. Bu tür bir kombinasyonun avantajı Gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik etki-ye sahip olması ve tedavi sırasında direnç ge-lişme olasılığının düşük olmasıdır⁽¹⁸⁾. Erken dönemde geniş spektrumlu ampirik antibiyo-tik tedavi uygulanması remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda infeksiyonla ilişkili mortalite oranı-nı %10'dan daha aza düşürmüştür⁽²²⁾. Bizim olgularımızda da infeksiyonla ilişkili mortalite oranı %12'idi.

SONUÇ

Bizim sonuçlarımız Gram-negatif infeksiyonların hala çoğunlukta olduğunu ve Gram-pozitif infeksiyonlar ile pnömonide yüksek mortaliteye eğilim olduğunu göstermiştir. Bu, ampirik antibiyotik tedavi protokollerinin be-lirlenmesinde önem taşımaktadır.

Geliş Tarihi : 11.04.2003

Yayına kabul tarihi : 15.03.2004

Yazışma adresi:

Dr. Harika ÇELEBİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Hematoloji Bilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Pizzo PA, Meyers JD, Freifeld AG, et.al. Infections in the Cancer Patient. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer. JB Lippincott: Philadelphia. 1993; 2292-2337.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. New Engl J Med 1993; 328: 1323-1332.
3. Karthaus M, Carratala J. Changes in epidemiology of infections in patients with febrile neutropenia. Wien Med Wochenschr 2001; 151: 47-52.
4. de Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infections Disease. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 3090.
5. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, et.al. Infections in neutropenic patient-new views of an old problem. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001; 113-139.
6. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? Current Opinion Infect Dis 2002; 15: 377-382.
7. Hamzeh F, Kanj SS, Uwaydah M. Febrile neutropenia in cancer in a tertiary care medical center in Lebanon: microbial spectrum and outcome. J Med Liban 2000; 48: 136-142.
8. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, et.al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. Med Oncol 2002; 19: 267-272.
9. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, et.al. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episode Med Oncol 2000; 17: 111-116.
10. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M ve ark. Hematolojik malinitesi olan hastalarda febril nötrope-ni etkenleri Klimik Dergisi 2000; 14: 7-9.
11. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G. Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis. 2003 ; 36:149-158.
12. Garcia-Suarez J, Krsnik I, Reyes E, et.al. Elderly hematological patients with chemotherapy-induced

- febrile neutropenia have similar rates of infection and outcome to younger adults: a prospective study of risk-adapted therapy. *Br J Haematol.* 2003; 120: 209-216.
13. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41 Suppl D: 51-55.
 14. Maschmeyer G, Link H, Hiddeman W, et al. Pulmonary infiltration in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 1994; 73: 2296-2304.
 15. Çelebi H, Akan H, Akçağlayan E, et al. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 211-214.
 16. Ramila E, Sureda A, Martino R, et al. Bronchoscopy guided by high-resolution computed tomography for the diagnosis of pulmonary infections in patients with hematologic malignancies and normal plain chest X-ray. *Haematologica.* 2000; 85: 961-966.
 17. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 539-544
 18. Huges WT, Armstrong A, Bodey GP, et. al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34 (15 March)
 19. Karthaus M, Doellmann T, Klimasch T, et. al. Central venous catheter infections in patients with acute leukemia. *Chemotherapy* 2002; 48:154-157
 20. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et. al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10:181-188
 21. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002; 62 suppl 1:1-15.
 22. Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H, et. al. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 1997; 75: 9-16.