

# Febril Nötropenik Olgularda Ajan Patojen Profili ve Tedavi Sonuçları

Mustafa Yaylacı<sup>1</sup>, Sabahattin Gül<sup>1</sup>, Ahmet Öztürk<sup>2</sup>, İrfan Özperçin<sup>3</sup>, Orhan Türken<sup>3</sup>, Mesut Başak<sup>1</sup>, Necdet Üskent<sup>2</sup>

**Özet:** Febril nötropenik 25 kanserli hastada infeksiyon etkenleri ve empirik tedavilere yanıt incelendi. Altısı (% 24) bakteriyemili, yedisi (% 28) bakteriyemisiz olmak üzere toplam 13 (% 52) hastada sorumlu mikroorganizma saptanmıştır. Saptanan infeksiyonların çoğundan Gram-pozitif koklar sorumlu bulunmuştur (7 hasta, % 54). Empirik tedaviye yanıt 16 (% 64) olguda alınırken, 5 (% 20) olgu antibiyograma uygun ilaca geçiş ya da antifungal ilaç ilavesiyle tedavi edilmiştir. Dört (% 16) olgu tedavilere rağmen kaybedilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Empirik tedavi, febril nötropeni

**Summary:** Profile of causative agents in febrile neutropenia and results of treatment. Infectious agents and responses to empiric therapy were investigated in 25 cancer patients with febrile neutropenia. Causative microorganism was identified in 6 patients with bacteremia and in 7 patients without bacteremia. Gram-positive cocci were found responsible for the majority of infections (7 patients, 54%). While 16 patients were cured with empiric therapy, 5 patients had to be given antibiotics or an antifungal agent according to the sensitivity test results. Despite all attempts, 4 patients died.

**Key Words:** Empiric therapy, febrile neutropenia.

## Giriş

Kanserli hastalarda granülositopeni gelişimi infeksiyon riskini önemli derecede artırmaktadır (1,2). Granülosit sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün altında iken infeksiyon riski çok artmaktadır. Bu sayı 100'ün altında ise bakteriyemi kliniğe sıklıkla ilave olmaktadır (3-5). Bu nedenle gerek kemik iliği infiltrasyonu gerekse myelosüpresif ilaçlara bağlı olarak, kanserli hastalarda gelişen nötropeniye bağlı infeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (4,6-8).

Febril nötropenik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda % 20 oranında bakteriyemi saptanmıştır. % 20 hastada bakteriyemi olmadan kültürlerde mikroorganizma üretilmiştir. % 20 hastada ise bakteri üretilmeden klinik olarak infeksiyon olduğu gösterilmiştir (1,9).

Granülositopenik hastalarda infeksiyon, sıklık sırasına göre gastrointestinal sistem, solunum yolları ve ciltten kaynaklanmaktadır (9-11). Önceleri bakteriyemide en sık Gram-negatif bakteriler sorumluyken giderek Gram-pozitif koklarla daha sık karşılaşılmaktadır. Son zamanlarda koagülaz-negatif stafilokoklar da önemli problem oluşturmaktadır (7,9,12-14). Mantar infeksiyonları özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanılmasına bağlı olarak febril nötropeniden % 20-65 oranında sorumlu tutulmaktadır (1,5, 6,15).

Febril nötropeni sağaltımında kültürlerin alınmasını takiben empirik antibiyotik uygulanması önerilmektedir. Antibiyotik seçimi yapılırken Gram-pozitif ve negatif bakterilere karşı etkin olması, bakterisid etki oluşacak kadar yüksek dozda verilmesi önerilir. Genellikle bir aminoglikozid (gentamisin, amikasin, tobramisin, netilmisin) ile geniş spektrumlu bir anti-*Pseudomonas* penisilin (karbenisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin) ya da üçüncü kuşak sefalosporinlerden biri (sefotaksim, sefoperazon, seftazidim) kombine edilir.

## Yöntemler

Bu çalışma Ocak 1994-Ekim 1994 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Onkoloji Kliniği ve İç Hastalıkları Yo-

ğun Bakım Ünitesi'nde yatan kanserli hastalar arasında gerçekleştirildi. Hastalar kemoterapi almaktaydılar. Mutlak granülosit sayıları 500/mm<sup>3</sup>'ün altında idi. 24 saat içinde üç kez 38°C üzerinde ateşli olan hastalar çalışmaya alındılar. Ateş yapan diğer nedenler ekarte edildi.

Tedavi öncesi hastaların üç defa kan, bir defa boğaz, idrar, gaita, balgam (varsa kateter ağzı) ve pü kültürleri alındı. Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler çalışıldı.

Hastalar kültür sonuçlarına göre kan kültüründe üreme olanlar (bakteriyemili infeksiyonlar), diğer kültürlerde üreme olanlar (bakteriyemisiz infeksiyonlar), klinik olarak saptananlar ve olası infeksiyonlar şeklinde gruplandırıldılar.

Hastalara üç grup tedavi uygulandı: [1] seftazidim, 3x2 gr/gün, İV+amikasin, 2x500 mg/gün, İV; [2] piperasilin, 4x2 gr/gün, İV+amikasin, 2x500 mg/gün, İV; [3] imipenem, 3x1 gr/gün (*Pseudomonas aeruginosa* ürettiğinde amikasin ekleyerek).

Beşinci günde ateşi düşmeyen ya da ateş düştükten sonra tekrarlayan olgularda amfoterisin B 0.6 mg/kg/gün dozunda başlandı. Stafilokok üreyen olgulara ise vankomisin 4x500 mg/gün ilave edildi. Antibiyotikler nötropeni süresince uygulandı.

Hastalar, haftada iki kez karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve gerekirse diğer tetkikler de yaptırılarak takip edildi.

## Sonuçlar

16'sı kadın, 9'u erkek 25 hastanın yaş ortalaması 49 (17-72 arasında) bulundu. Hastaların büyük bölümünü hematolojik maligniteler oluşturuyordu (Tablo 1).

Hastalarda görülen infeksiyonlardan etken izole edilebilenler % 52'lik grubu oluşturuyordu. İnfeksiyon etkeni üretilen 13 hastadan 4 (% 31)'ünde Gram-negatif, 7 (% 54)'sinde Gram-pozitif bakteriler; 2 (% 15)'sinde ise *Candida albicans* mevcuttu.

Çalışmamızda infeksiyon etkeni üretilen ve klinik olarak gösterilen olgular, orofarinks (7 olgu), akciğer (6 olgu), deri (2 olgu) ve üriner sistem (2 olgu) şeklinde sıralandılar. Bir olgu antibiyotik tedavisine (seftazidim+amikasin) cevap vermedi, kan kültüründe ve boğaz kültüründe *C. albicans* üretti; amfoterisin B tedavisiyle ateş kontrolü sağlandı. Sistemik kandidiyazi olduğu kabul edildi.

Olgulardan dördü kaybedildi. Bu hastalardan ikisi akciğer karsinomu, biri over karsinomu, bir diğeri ise tedaviye dirençli Hodgkin

(1) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi, İstanbul  
(2) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Servisi-İstanbul  
(3) Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Hasta Sayısı
Tanı	
AML	9
ALL	4
Lenfoma	4
Akciğer karsinomu	5
Diğer	3
Nötropenik Günler*	
2-3 gün	3
4-7 gün	10
8-14 gün	4
>15 gün	8

\*Nötrofil < 500/mm<sup>3</sup>

Tablo 2. Tedaviye Yanıt

	Sayı	İlk İlaça Yanıt	Antifungal veya Vankomisin İlaçlarına Yanıt	Eksitus
Bakteriyemili enfeksiyon	6	4	1	1
Bakteriyemisiz enfeksiyon	7	4	2	1
Klinik enfeksiyon	5	4	-	1
Olasi enfeksiyon	7	4	2	1

lenfoması idi. Tedaviye yanıt ve hasta kaybı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların üçünde geçici kreatinin ve üre artışı oldu; bir hastada AML ya da ilaca (piperasilin) bağlanabilecek hipotansiyon gelişti.

#### İrdeleme

Yapılan çalışmalarda nötropenik hastalarda ateşin nedeni büyük oranda (% 75-80) enfeksiyona bağlanmaktadır. Bu orana kan kültüründe ve diğer kültürlerde izole edilen mikroorganizmalarla kanıtlanan enfeksiyonların yanında klinik olarak ortaya konan enfeksiyonlar ve ampirik antibiyotik tedavisine yanıt verenler dahil edilir. Yaptığımız çalışmada küçük bir grubu oluşturmakta beraber 6'sı kan kültüründe olmak üzere 13 hastada (% 52) etken izole edilebilmiştir. Klinik olarak enfeksiyon düşünülen olgularla beraber bu oran % 72'ye (18 hasta) çıkmaktadır.

Febril nötropenik hastalarda önceleri Gram-negatif bakterilerin enfeksiyonlarda birincil rol aldığı gösterilmişken son 10 yılda Gram-pozitif mikroorganizmaların giderek daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (1,9,13,14). Çalışmamızda da Gram-pozitif koklar, üretilen etkenlerin yarısında çoğunu oluşturmaktadır (7 hasta, % 54).

Sonuçta, myelosüpresyonu uzun sürebilecek, özellikle hematolojik malignitelerde kültürlerin alınmasını takiben aminoglikozid grubu (gentamisin, tobramisin, netilmisin) antibiyotiklerle, geniş

spektrumlu penisilinlerin (piperasilin, mezlosilin) veya üçüncü kuşak sefalosporinlerin (seftazidim, sefoperazon) ya da karbapenemlerin kombinasyonunun başlanması yararlı olduğu, diğer yayınlarda da bildirildiği gibi gösterilmiş oldu.

Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, Gram-pozitif mikroorganizmaların nötropenik hastalarda günümüzde artan sayıda ortaya çıktığı ve bunun da muhtemelen kateter, nemlendirici ya da klima gibi gereç ve cihazlara bağlı olabileceği düşünüldü. Dolayısıyla febril nötropenik hastaların antibiyotik tedavisinde Gram-pozitif sahanın mutlaka etkili ajanlarla kontrol edilmesi gerekliliği de ortaya çıkmaktadır.

#### Kaynaklar

1. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Derg* 1988; 21:81-7
2. Akova M, Ak A, Akalın HE, Tekuzman G. Ateşli nötropenik hastalarda amikasin-piperasilin ile empirik antibiyotik tedavisi. *Hacettepe Tıp Derg* 1989; 22:137-49
3. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, et al. Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Derg* 1989; 22: 227-40
4. Bodey GP, Jodeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia: retrospective analysis of 40 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1621-9
5. Bodey GP. Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl): 11-26
6. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia. Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:589-90
7. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antimicrobial therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86:668-72
8. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1990; 26: 569-74
9. Love LU, Schimpff SC, Schifber CA, et al. Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-positive bacteremia. *Am J Med* 1980; 68: 643-8.
10. Mortin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia: mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989; 110: 9-16
11. Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy. Past problems, current solutions, future challenges. *Cancer* 1984; 54 (Suppl): 2649-61
12. Pizzo PA, Commers J, Cotton D, et al. Approaching the controversies in the antimicrobial management of cancer patients. *Am J Med* 1984; 76:436-49
13. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill JA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-11.
14. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, et al. An increasingly but frequently unrecognized cause of infection in granulocytopenic patients. *Ann Intern Med* 1982; 94: 503-8
15. Winston DJ, Dudrich DV, Chopin M, et al. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med* 1983; 143:32-6