

**Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi****Evaluation of febrile neutropenic episodes in acute myeloid leukemia patients**Cömert M<sup>1</sup> Aydoğdu İ<sup>2</sup> Yetkin F<sup>3</sup> Kaya E<sup>4</sup> Erkurt M A<sup>4</sup> Kuku İ<sup>4</sup><sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye<sup>3</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye<sup>4</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye**Özet**

**Amaç:** Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FEN) gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateş, aksi ispat edilinceye kadar infeksiyon olarak kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. Çalışmamızda kemoterapiye bağlı gelişen 236 FEN atağı; infeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, mortalite oranları ve uygulanan antibiyotik tedavileri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Merkezimizdeki infeksiyon etkenlerinin ve tedavi protokollerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği'nde 2002 ile 2010 tarihleri arasında takip ve tedavisi yapılan 87 akut myeloid lösemi (AML) hastası alındı. 236 FEN atağı retrospektif olarak değerlendirildi. FEN kriterlerini karşılayan hastaların ataklarında infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak kategorize edildi. Hastaların fizik muayene ve kültür sonuçları dosya kayıt sistemi ve mikrobiyoloji kayıtlarından elde edildi.

**Bulgular:** Hastaların 53'ü erkek, 34'ü kadındı. Yaş ortalaması 52.44 yıl olarak bulundu. 236 FEN atağının %30.9'u MTİ, %40.3'ü KTİ ve %28.8'i FUO olarak kategorize edildi. Ataklarının %19.9'unda kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edilirken, %80,1'inde izole edilmediği saptandı. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların %51.1'ini gram-pozitif bakteriler, %40.4'ünü gram-negatif bakteriler ve %8.5'ini ise fungal etkenlerin oluşturduğu saptandı. Klinik olarak dökümanite edilen 95 ataktan %47.4'ünde pnömoni saptandı. Tüm ataklarda ortalama nötropeni süresi 13.33, MDİ'de 16.69, KTİ'de 13.09 ve FUO'da ise 10.04 gün olarak bulundu. Mortalite atak başına %8.5 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Merkezimizde bakteriyemi etkeni olarak gram-pozitif mikroorganizmalar daha sık saptanmıştır. Her merkezin kendi infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi, FEN sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut myeloid lösemi, febril nötropeni.

**Summary**

**Aim:** The most important cause of mortality in febrile neutropenic episodes (FNEs) which mature after chemotherapy is infections. Fever in neutropenic patients must be accepted as an infection and broad-spectrum empiric antibiotherapy must be started immediately as a standard approach. The infection categories, isolated pathogen microorganisms, mortality ratios and antibiotherapy regimens in 236 FNEs which matured after chemotherapy have been examined retrospectively. Our goal was identification of infectious agents and to determine our treatment protocol.

**Materials and Methods:** Our study includes 87 patients who were treated because of acute myeloid leukemia (AML) at Inonu University Turgut Özal Medicine Center Adult Hematology Clinic between 2002 and 2010. 236 FNEs were examined retrospectively. Infections of patients who met FNE criterias were categorized as microbiologic defined infection (MDI), clinical defined infection (CDI) and fever of unknown origin (FUO). Physical examination and microbiological culture results were obtained from the records.

Yazışma Adresi: Melda CÖMERT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 18.11.2013 Kabul Tarihi: 20.12.2013

**Results:** Fifty-three patients were male and 34 female. The mean age was 52.44 years. Fever was evaluated in 30.9% MDI, 40.3% CDI and 28.8% FUO categories. In FNEs, 19.9% efficient pathogen microorganisms were isolated from blood cultures. 51.1% of pathogens which were isolated from blood cultures were gram-positive, 40.4% were gram-negative bacteria and 8.5% were fungus. Pneumonia was detected 47.4% in 95 CDI episodes. The mean neutropenia duration was 13.33 days in all episodes, 16.69 in MDI, 13.09 in CDI and 10.04 days in FUO.

**Conclusion:** If medical centers follow their infection agents closely and modify their empiric antibiotic treatment policies they can supply a useful additive for a better FEN management process.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia, febrile neutropenia.

## Giriş

Akut myeloid lösemi (AML) farklılaşma özellikleri bozulmuş myeloid öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal, heterojen, neoplastik bir hastalıktır. AML erişkinlerde görülen akut lösemilerin yaklaşık %80'ini oluşturur (1). AML hastalarına uygulanan yoğun kemoterapi tedavileri hem cevap oranlarını hem de sağkalım sürelerini artırmaktadır. Bununla birlikte yoğun kemoterapi tedavilerine bağlı nötropenik infeksiyon sıklığı ve hastanede kalma süreleri artmaktadır. Nötropenik hastalarda azalmış inflamatuvar yanıtı bağlı infeksiyonların klasik bulguları görülmeyebilir. Bu hastalarda ateş infeksiyonlarının ilk ve sıklıkla tek göstergesidir. Kemoterapiye bağlı febril nötropeni (FEN) gelişen hastalarda ölümlerin en önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateşin varlığı tıbbi acil durum olarak kabul edilmektedir. Günümüzde nötropenik hastalarda ateşin, aksi ispat edilinceye kadar infeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlanması standart yaklaşımdır. FEN gelişen hastalarda %75'lere varan mortalite, geniş spektrumlu antibiyotiklerin empirik kullanılmaya başlanmasından sonra belirgin derecede azalmıştır (2). Febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik seçiminde; hastanın primer hastalığı, immünolojik durumu, organ fonksiyonları, uygulanan kemoterapi protokolleri, nötropeninin derinliği ve nötropeninin süresi gibi bir çok faktör rol oynamaktadır.

Febril nötropenik atakların ancak %25-30'unda bir infeksiyon kaynağı tanımlanabilmektedir. İnfeksiyonun en önemi kanıtı olan bakteriyemi, FEN hastalarının ancak %10-25'inde dökümanite edilebilmektedir (3). Nötropenik hastalarda febril ataklar genel olarak üç başlık altında değerlendirilir; 1-Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ): Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan, ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonlar; 2-Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ): Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği infeksiyonlar (pnömoni, sinüzit, perianal infeksiyon v.s.); 3-Nedeni açıklanamayan ateş (FUO):

Gösterilebilmiş mikrobiyolojik, klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanır (4).

FEN hastalarında bu sürecin daha iyi yönetilebilmesinde, merkezlerin kendi hastane infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi olumlu katkı sağlayabilir. Bu amaçla çalışmamızda, kliniğimizde AML tanısı nedeni ile kemoterapi alan ve febril nötropeni gelişen hastalarda infeksiyon kategorileri, izole edilen patojen mikroorganizmalar, mortalite oranları ve uygulanan antibiyotik tedavileri değerlendirildi.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışmaya 2002 ile 2010 tarihleri arasında bu merkezde takip ve tedavisi yapılan 87 erişkin AML hastası alındı. Çalışmada bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 236 FEN atağı retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

Hastalara AML tanısı klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi, histokimyasal boyama, flow sitometri ve  $\pm$  sitogenetik değerlendirme ile konuldu.

Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, tek seferde  $38.3^{\circ}\text{C}$  ve üstü ve ya bir saat süreyle  $38.0-38.2^{\circ}\text{C}$  arası sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup 24-48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak değerlendirildi (4).

Hastaların alınan tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte en az 2 adet kan kültürü, idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden alınan kültürler, akciğer grafisi, tam kan sayımı, tam idrar analizi ve kan biyokimya kayıtları değerlendirildi. Kan kültürleri İnönü Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında otomatize sistem (BACTEC) ile çalışıldı. Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Üreyen mikroorganizma cilt flora elemanı ise (KNS,

*Bacillus* ya da difteroidler gibi) antimikrobiyal tedavi başlandığında, en az bir kez ateş olması ya da hipotermi durumunda, intravenöz kateter varlığında, titreme veya hipotansiyon varlığında ya da en az iki set kan kültüründe üreme saptanması halinde anlamlı kabul edildi (4).

Bu çalışmayı oluşturan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde; başlangıç empirik tedavide hepatik ve renal fonksiyonlara göre doz modifikasyonları yapılarak, piperasilin/tazobaktam (4.5 g/ 6 saat IV), sefoperazon-sulbaktam (2 g/ 12 saat IV), imipenem (500 mg/ 6 saat IV) ile monoterapi ve ya bunlardan birinin amikasin (1g/ gün IV) ile kombinasyonun verildiği saptandı. Ateşin devam etmesi durumunda 3-5. günlerde tedaviye antifungal eklendiği görüldü. Kültür pozitifliği olan hastalarda antimikrobiyal tedavinin etken patojene göre tekrar düzenlendiği belirlendi. FEN ataklarında infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak kategorize edildi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS.15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerimiz ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenlerimiz sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması ki-kare analizi ile nicel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi ile test edildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Bu çalışmada 53'ü erkek (%60,9), 34'ü kadın (%39,1) olmak üzere 87 hastada gelişen toplam 236 FEN atağı incelendi. Tüm hastaların yaş ortalaması 52.44 yıl (SD $\pm$ 17.23) (19-81) olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortalaması 53,41 yıl (SD $\pm$ 18.83) (19-81) iken erkek hastaların yaş ortalaması 51.83 yıl (SD $\pm$ 16.28) (21-78) olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 9.50 ay (SD $\pm$ 9.25) (1-36) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1.** Olguların Demografik Özellikleri.

Parametre	Sayı
Hasta sayısı	87
Atak sayısı	236
Kadın/Erkek	34/53
Yaş ortalaması	52.44 yıl (SD $\pm$ 17.23)
Ortalama takip süresi	9.5 ay (SD $\pm$ 9.25)

Kadınlarda ortalama atak sayısı 2.97 (SD $\pm$ 0.20), erkeklerde 2.52 (SD $\pm$ 0.20) iken, tüm hastalarda ortalama atak sayısı 2.70 (SD $\pm$ 1.41) olarak bulundu. Cinsiyet ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.15$ ).

236 FEN atağının %30.9'u (73 atak) MTİ, %40.3'ü (95 atak) KTİ ve %28.8'i (68 atak) FUO olarak kategorize edildi. FEN ataklarının %19.9'unda (47 atak) kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edilirken, atakların %80,1'inde (189 atak) ise izole edilmediği saptandı. Kan kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %51.1'ini gram-pozitif bakteriler, %40.4'ünü gram-negatif bakteriler ve %8.5'ini ise fungal etkenlerin oluşturduğu tespit edildi. İzole edilen patojenlerin %21.3'ünü (10 atak) *E. coli*, %14.9'unu (7 atak) *KNS*, %10.6'sını (5 atak) *S. aureus*, %8.5'ini (4 atak) *MRSA*, %6.4'ünü (3 atak) *K. pneumonia*, %6.4'ünü (3 atak) *P. aereginosa*, %6.4'ünü (3 atak) *Candida spp.*, %4.2'sini (2 atak) *Staphilococcus spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Candida albicans*, %2.1'ini (1 atak) *Brusella spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Streptococcus pneumonia*, %2.1'ini (1 atak) *Streptococcus spp.*, %2.1'ini (1 atak) *Stenotrophomonas maltophilia*, %2.1'ini (1 atak) *P. aereginosa+K. pneumonia* ve %2.1'ini (1 atak) de metisilin rezistans *Streptococcus epidermidis*'in oluşturduğu saptandı (Tablo-2).

**Tablo-2.** Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkenlerinin Dağılımı.

Etken	N	Yüzde
Gram-pozitif mikroorganizmalar		
KNS	7	%14.9
S.aureus	5	%10.6
MRSA	4	%8.5
Enterococcus spp.	3	%6.4
Staphilococcus spp.	2	%4.2
Streptococcus spp.	1	%2.1
S.pneumonia	1	%2.1
Streptococcus epidermidis	1	%2.1
<b>Toplam</b>	<b>24</b>	<b>%51.1</b>
Gram-negatif mikroorganizmalar		
<i>E.coli</i>	10	%21.3
<i>K. pneumonia</i>	3	%6.4
<i>P. aereginosa</i>	3	%6.4
<i>Brusella spp.</i>	1	%2.1
<i>P.aereginosa+K. pneumonia</i>	1	%2.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	%2.1
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>%40.4</b>
<i>Candida türleri</i>		
<i>C. albicans</i>	1	%2.1
<i>C. spp.</i>	3	%6.4
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>%8.5</b>
<b>Genel Toplam</b>	<b>47</b>	<b>%100</b>

Çalışmamızda 236 FEN atağının %18.2'sinde (43 atak) etken patojen bakteri izole edildi. İzole edilen patojen bakterilerin %55.8'ini (24 atak) gram-pozitif, %44.2'sini (19 atak) gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-pozitiflerden *Koagülaz-negatif Stafilokok (KNS)* gram-negatif etkenlerden ise *E. coli* izole edildi.

İdrar kültüründe %86.0 (203 atak) üreme saptanmazken %14.0 (33 atak) üreme tespit edildi. Üremelerin %78.8'ini (26 atak) *E. coli*, %9.1'ini (3 atak) *K. pneumonia*, %6.1'ini (2 atak) *Enterococcus spp.*, %3.0'ını (1 atak) *P. aeruginosa* ve %3.0'ını (1 atak) *Candida spp.*'nin oluşturduğu saptandı.

Klinik olarak dökümanite edilen 95 FEN atağında %47.4'ünde (45 atak) pnömoni, %12.6'sında (12 atak) gastrointestinal enfeksiyon, %11.6'sında (11 atak) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE; tonsillit, sinüzit, v.s.), %6.3'ünde (6 atak) perianal enfeksiyon, %6.3'ünde (6 atak) üriner sistem enfeksiyonu (sistit, uretrit, pyelonefrit, v.s.), %4.2'sinde (4 atak) pnömoni+gastrointestinal enfeksiyon, %3.2'sinde (3 atak) cilt enfeksiyonları, %3.2'sinde (3 atak) diş apsesi, %3.2'sinde (3 atak) pnömoni+üriner sistem enfeksiyonu, %1.1'inde (1 atak) septik artrit, %1.1'inde (1 atak) kateter tünel enfeksiyonu saptanmıştır. Klinik dökümanite enfeksiyonlar ve görülme sıklıkları Tablo-3'de gösterilmiştir.

**Tablo-3.** Klinik Tanımlanmış Enfeksiyon Tanıları.

Tanı	Sayı	Yüzde
Pnömoni	45	%19.1 (%47.4)
Gastrointestinal enfeksiyon	12	%5.1 (%12.6)
ÜSYE	11	%4.7 (%11.6)
Perianal enfeksiyon	6	%2.5 (%6.3)
Üriner sistem enfeksiyonu	6	%2.5 (%6.3)
Pnömoni+Gastrointestinal enfeksiyon	4	%1.7 (%4.2)
Pnömoni+Üriner sistem enfeksiyonu	3	%1.3 (%3.2)
Cilt enfeksiyonları	3	%1.3 (%3.2)
Diş apsesi	3	%3.3 (%1.1)
Kateter tünel enfeksiyonu	1	%0.4 (%1.1)
Septik artrit	1	%0.4 (%1.1)
<b>Toplam</b>	<b>95</b>	<b>%40.3 (%100)</b>

Çalışmamızda mortalite, febril nötropeni süresince gerçekleşen ve başka bir sebeple açıklanamayan ölümleri kapsamaktadır. Mortalite atak başına %8.5 olarak tespit edildi. Eksitus olan hastalarda ortalama nötropeni süresi 21.60 (SD±18.61) gün iken, eksitus olmayan hastalarda bu süre 12.56 (SD±9.37) gün bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0001).

Eksitus olan 20 hastanın %28.0'inde (7 hasta) MTİ saptanırken, %44.0'ünde (11 hasta) KTİ, %8.0'inde (2 hasta) FUE saptandı. Eksitus olan hastalarda MTİ ile KTİ görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.64). Eksitus olan hastalarda KTİ ile FUE görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.52). Eksitus olan hastalarda MTİ ile FUE görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.15) (Tablo-4).

**Tablo-4.** Enfeksiyon Kategorisi ile Nötropeni Süresi ve Eksitus Arasındaki İlişki.

	Atak	%	Nötropeni süresi	Eksitus N
MTİ	73	30.9	16.60 (SD±14.50)	7
KTİ	95	40.3	13.09 (SD±9.36)	11
FUE	68	28.8	10.04 (SD±5.47)	2
<b>Toplam</b>	<b>236</b>	<b>100</b>	<b>13.33</b>	<b>20</b>

Çalışmamızda da ortalama nötropeni süresi 13.33 (SD±10.71), MDI'de 16.69 gün (SD±14.50), KTİ'de 13.09 gün (SD±9.36) ve FUE'da ise 10.04 gün (SD±5.47) olarak bulundu. MTİ ile KTİ atakları arasında ve MTİ ile FUE atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile p=0.028, p=0.0001). KTİ ile FUE atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.67) (Tablo-4).

Hastalarda FEN ataklarında %30.1 (71 atak) indüksiyon tedavisi, %45.3'ü (107 atak) konsolidasyon tedavisi, %16.1'i (38 atak) subkutan Ara-C, %5.1 (12 atak) hidroksiüre+subkutan Ara-C, %2.5'i (6 atak) EMA tedavisi, %0.8 (2 atak) FLAG tedavisi kullanıldığı belirlendi.

Ortalama nötropeni süresi, indüksiyon tedavisi alanlarda 20.46 gün (SD±12.41), konsolidasyon tedavisi alanlarda 8.66 gün (SD±5.95), subkutan ARA-C tedavisi alanlarda 11.92 gün (SD±11.13), EMA tedavisi alanlarda 21.16 gün (SD±7.16), hidroksiüre+subkutan ARA-C tedavisi alanlarda 13.00 gün (SD±7.65), FLAG tedavisi alanlarda 22.00 gün (SD±24.04) olarak saptandı. İndüksiyon tedavisi alanlar ve konsolidasyon tedavisi alanlar arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.0001).

## Tartışma

Kanser hastalarında hastalığın kendisine ya da uygulanan kemoterapilere bağlı gelişen nötropeni nedeni ile enfeksiyonlara duyarlılık artmaktadır. Nötropenik hastalarda azalmış inflamatur yanıt nedeniyle enfeksiyonların klasik bulguları görülmeyebilir. Bu hastalarda enfeksiyonun ilk ve hemen hemen tek göstergesi ateştir. FEN olgularında mortalite olasılığı yüksektir. Bundan dolayı

nötropenik hastalarda ateş varlığında empirik antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. FEN'in özellikle erken dönem infeksiyonlarında patojen mikroorganizmaların çoğunu bakteriler oluşturur. Ayrıca FEN hastalarındaki infeksiyonlardan ölümlerin çoğu da bakteriler ile ilişkilidir. Yapılan otopsi çalışmalarının sonuçları, infeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda %50-80, solid tümörlü hastalarda ise %50 olduğunu düşündürmektedir (5,6). FEN sürecinin iyi yönetilmesinde her merkezin kendi empirik antibiyotik politikalarını belirlemesi önemlidir. Empirik antibiyotik politikalarının belirlenmesinde, her merkezin sıklıkla izole ettiği kendi patojen mikroorganizmalarını bilmesi ve antimikrobiyal duyarlılık profillerini belirlemesi önemli olabilir. Bu çalışmada amaçlarımızdan biri merkezimizde takip edilen AML hastalarımızdaki FEN ataklarında izole edilen patojen mikroorganizmaları ve bunların sıklığını belirlemektir. İnfeksiyonun en önemli kanıtı olan bakteriyemi febril nötropenik atakların yaklaşık % 25'inde dökümanite edilebilmektedir. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda febril nötropenik ataklarda bakteriyemi oranları %9.0-45.9 arasında bildirilmektedir (7-9). Çalışmamızda febril nötropenik ataklarda bakteriyemi oranımız %18.2 olarak, literatürde bildirilen oranlar ile uyumlu bulundu.

Febril nötropenik ataklarda 1970'lı yıllarda gram-negatifler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyon sıklıkları giderek artmaktadır (7,10). EORTC-IATG çalışmalarında 1973-1985 yılları arasında Gram negatif mikroorganizmalar ağırlıkta iken 1986-2000 yıllarında Gram pozitif mikroorganizmalarda artış saptanmıştır. Ancak bu grubun son çalışmasında tekrar Gram negatif mikroorganizmalar lehine bir artış saptanmıştır (11). Febril nötropenik ataklarda izole edilen gram-pozitif bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların sıklığının artışından; hastalarda kalıcı intravasküler kateterlerin artan sıklıkta kullanımı, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı, diyare, empirik antibiyotik rejimlerinin *P. aeruginosa*'yı kapsamaması, profilaktik antibiyotik kullanılması (kinolonlar), yüksek doz Ara-C içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve ciddi mukozitler gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır (12-14). Bununla birlikte 2000'li yıllardan sonra gram-negatif organizmaların oranlarının tekrar giderek arttığı gözlenmektedir (15). Çalışmamızda izole edilen patojen bakterilerinin %55.8'ini gram-pozitif bakteriler, %44.2'sini ise gram-negatif bakterilerin oluşturduğu gözlemlendi. Ülkemizde son yıllar içerisinde bildirilen bazı çalışmalarda oldukça benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda Dikici ve arkadaşları gram-pozitif ve gram-negatif patojen sıklığını %56.3 ve %43.7, Özay ve arkadaşları ise %58.8 ve 43.2 olarak bildirmişlerdir (16,17). Buna karşın Savaş ve arkadaşları 2005 yılında

bildirdikleri çalışmalarında gram-pozitif bakterileri %75.9, bulurken, gram-negatifleri ise %17.2 olarak çok daha düşük oranda saptamışlardır (9). Her ne kadar bizim çalışmamızda ve yukarıdaki çalışmalarda gram-pozitif bakteriler daha sık izole edilmiş olsa da, gram-negatif bakterilerin önde olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (9,18). Gram-pozitif bakteriyemilerin yaklaşık olarak %80-85'ine *KNS*, *S. viridans*, *S. aureus*, *enterokok* türleri neden olmaktadır. Geri kalan %15-20'lik kısımdan ise *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur (19). Çalışmamızda da gram-pozitif bakteriyemilerde izole edilen patojenlerin oranları literatür bilgisi ile oldukça benzer bulundu. Febril nötropenik hastalarda gram-negatif bakteri infeksiyonlarının en önemli etkenlerini *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oluşturmaktadır (4). Bununla birlikte *E. coli* suşlarının nötropenik hastalarda yakın zamanlarda bildirilen bazı çalışmalarda tüm etken patojenler arasında ve gram negatif bakteriler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (20). Çalışmamızda her ne kadar toplamda gram-pozitifler, gram-negatif bakterilerden daha sık izole edilmiş olsa da, tüm bakteriler arasında *E. coli* %21.3 oran ile en sık izole edilen patojen mikroorganizma olarak bulundu.

Febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinden önceki dönemlerde mortalite oranları %75'lerde iken, günümüzde FEN ataklarında tanı ve tedavi olanaklarının artması ve standart yaklaşım biçimleri geliştirmesi ile mortalite %5-10'a kadar indirilmiştir (21). Bizim febril nötropenik hastalarımızda mortalite oranımız literatür ile uyumlu olarak %8.5 bulundu. Eksitus olan hastalarda ortalama nötropeni süresi 21.6 gün iken eksitus olmayan hastalarda bu süre 12.7 gün bulunmuştur. Uzamış nötropenik süre beklenildiği gibi sekonder infeksiyon ve bununla ilişkili mortalite riskini artırmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda febril nötropenik hastalarda infeksiyona bağlı ateş nedenleri incelendiğinde MTİ %14-47.0, KTİ %7-27.0 ve FÜO'lar %34-57.0 sıklığında bulunmuştur (22,23). Bizim çalışmamızda ise MTİ %30.9, KTİ %40.3, FÜO ise %28.8 olup, KTİ diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek saptandı. KTİ'nin sıklığının daha yüksek olmasının nedenini açıklayamadık. Çalışmamızda ortalama nötropeni süresi MTİ gelişen hastalarda 16.7 gün, KTİ'de 13,2 gün, FÜO'da ise 10.0 gün olarak bulunmuştur. MTİ ile KTİ ve MTİ ile FÜO atakları arasında nötropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hastalarımızda uzamış ateş ve uzun süreli derin nötropenin MTİ ve KDİ'lere daha sık eşlik ettiği saptandı. Hematolojik malignitesi olan hastaların febril nötropenik ataklar sırasında mortalitesinden büyük oranda gram-negatif bakteriler özellikle de *P. aeruginosa* sorumludur (5).

Çalışmamızda 1 atakta *P. aeruginosa*'ya bağlı mortalite gözlenmiştir.

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyona bağlı erken mortalitenin önlenmesi için geniş spektrumlu empirik antibiyotik tedavisinin öneminin anlaşıldığı 1970'li yılların sonlarından itibaren bir beta-laktam antibiyotikle birlikte bir aminoglikozid türevinin kullanılması standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Yakın zamanlara kadar altın standart olarak uygulanan bu tedavinin yaygın kullanımındaki temel nedenler arasında, kombinasyonun *P.aeruginosa* başta olmak üzere diğer gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik etki göstermesi ve kombinasyon antibiyotik kullanımı ile tedavi sırasında direnç gelişiminin engellenebileceği yer almaktaydı (24). Ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada ve bu çalışmaların birlikte değerlendirildiği metaanalizlere göre monoterapinin en az kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu (25), öte yandan kombinasyon tedavisinin içerdiği aminoglikozid bileşeni nedeniyle önemli boyutta nefrotoksisiteye yol açabileceği gösterilmiştir. Yayımlanan metaanalizlerden elde edilen sonuçlara göre *P. aeruginosa* dahil tüm gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar monoterapi ile etkin bir biçimde tedavi edilebilmekte, tedavi sırasında dirençli bakterilerle süperenfeksiyon gelişmesi konusunda da monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında herhangi bir fark bulunmamaktadır (26).

Nötropenik hastalarda nötropeniyle ilişkili enfeksiyon gelişme riski en yüksek olan kanser hastaları; yüksek doz kemoterapi alan, indüksiyon tedavisi alan AML hastaları ve kök hücre nakil alıcısı hastalardır (24). Bilindiği gibi AML'ler erişkinlerde en sık görülen akut lösemileri oluşturmaktadır. AML hastalarında, indüksiyon tedavilerini daha çok almaları ve kök hücre nakillerine bağlı olarak yüksek riskli febril nötropenik ataklar daha sık gözlenmektedir. Gerek yukarıdaki çalışmalarda gerekse diğer çalışmalarda bildirilen febril nötropenik atakların çoğu farklı kanser tiplerinin dahil edildiği heterojen hasta grupları içerisinde incelenmiştir. Bu çalışmada amaçlarımızdan biri de sadece AML hastalarının dahil edildiği homojen bir popülasyonda FEN ataklarını değerlendirmektir. AML hastalarımızda FEN ataklarından elde ettiğimiz sonuçlar, literatürde bildirilen farklı kanser türlerinin dahil edildiği febril nötropenik atakların sonuçları ile benzer olarak bulundu.

### Sonuç

Kliniğimizde takip edilen AML hastalarında kemoterapi sonrası gelişen FEN atakları retrospektif olarak değerlendirildiğinde bakteriyemi etkeni olarak gram-pozitif mikroorganizmalar daha sık saptanmıştır. Sonuç olarak, her merkezin kendi enfeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını belirlemesi, febril nötropeni sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir.

### Kaynaklar

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008;19(4):379-90.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328(18):1323-32.
4. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1):5-28.
5. Şenol E. Kanser hastalarında enfeksiyon. *ANKEM* 2010;24(2):102-6.
6. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl):65-80.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
8. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972;77(5):707-14.
9. Savaş L, Yıldırım T, Onlen Y, et al. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2006;19(1):32-5.
10. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(4):377-82.
11. Mülazimoğlu L. Son bir yılda febril nötropenide neler oldu? Bakteriyel Epidemiyoloji. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara 23-26 Şubat 2006, 19-21.
12. Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(3):193-7.
13. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis, DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103(6):1103-13.
14. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(Suppl 4):240-5.
15. Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hemapoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005;84(1):40-47.
16. Dikici N, Ural O. Febril nötropenik olgularda bakteriyemi. *İnfeksiyon Dergisi* 2002;16(1):11-6.

17. Akan ÖA. İbn-i Sina Hastanesi'nde febril nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. Turk J Haematol 2003;20(4):227-31.
18. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, ve ark. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2007;29(5):376-80.
19. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. J Ayub Med Coll Abbottabad 2004;16(1):18-22.
20. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007;45(10):1296-304.
21. Young SD, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: A review of current therapeutic approaches. Curr Opin Infect Dis 1998;11(4):401-9.
22. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: A randomized controlled multicenter trial in patients with in febrile neutropenia. Int J Hematol 2004;79(1):74-8.
23. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2006;43(4):447-59.
24. Pea F, Viale P, Damiani D, et al. Ceftazidime in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: Helpfulness of continuous intravenous infusion in maximizing pharmacodynamic Exposure. Antimicrob Agents Chemoter 2005;48(8):3550-3.
25. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, 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(4):56-93.
26. Akova M. Febril nötropenin empirik tedavisinde monoterapi yeterli kapsama sağlar mı? 7. Febril Nötropeni Simpozyumu. 23-26 Şubat 2006; Ankara, 17-8.