
Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Gülay SAİN GÜVEN*, Banu ÇAKIR**, Pınar ZARAKOLU***, Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN***, Ömrüm UZUN***, Serhat ÜNAL***, Murat AKOVA***

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Ünitesi,
** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

ÖZET

İnfeksiyonlar kanser hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Bu çalışmada, 1 Ocak 1999-31 Aralık 1999 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde yatan kanser hastalarından nötropenik ateş nedeniyle enfeksiyon hastalıkları ünitesi tarafından izlenen hastaların bazı özelliklerinin saptanması ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı. Verilere enfeksiyon hastalıkları ünitesi hasta takip kartlarından ulaşıldı. Hastalardaki ateşli ataklar, "mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar", "klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar" ve "nedeni bilinmeyen ateş (NBA)" olmak üzere üç başlık altında gruplandı. Tedavinin başarısı analizlerde "tedavi başarılı" veya "tedavi başarısız (modifikasyon ile başarılı veya başarısız)" olarak iki grupta incelendi. Çalışma grubunun %61 (n= 102)'i erkek olup, ortalama yaş 48 ± 18 yıldır. Hastaların %55'inde hematogen kanser saptandı. Hastaların ateş etyolojisi incelendiğinde, 75 (%45) hastada NBA, 52 (%31) hastada klinik olarak saptanmış bir enfeksiyon, 40 (%24) hastada mikrobiyolojik olarak tanı konmuş bir enfeksiyon bulundu. Hastaların tedaviye yanıtı incelendiğinde, %43'ünde tedavi sonucu başarılı olmuş, 14 (%8.4) hastada tedavi modifiye edildiğinde başarı sağlanmıştır. Seksenbir (%48.5) hastada ise tedavi başarısız olmuştur. Verilerin lojistik regresyon analizinde, tedavi başarısı; kişinin enfeksiyon kategorisi (NBA, klinik olarak saptanmış enfeksiyon, mikrobiyolojik olarak tanı konmuş enfeksiyon) ve vankomisin kullanması ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Nötropeni, Ateş, Febril nötropeni

SUMMARY

Evaluation of Factors Affecting Treatment Success in Febrile Neutropenic Cancer Patients

Infections are the most frequent cause of morbidity and mortality in neutropenic cancer patients. We aimed to evaluate the characteristics of febrile neutropenic cancer patients who were consulted by the infectious disease team in a tertiary care university hospital between January through December, 1999 and to find predictors of treatments success in these patients. Medical charts of the patients were analyzed retrospectively. The febrile attacks were categorized as: "microbiologically" and "clinically documented" infections and "fever of unknown origin (FUO)". The results of treatment were grouped as "success" or "success only after modification of treatment/failure". Of the participants, 61% were male and the mean (\pm st. dev.) age

was 48 ± 18 years. About 55% of the underlying diseases were hematological malignancies. The etiology of fever was undetected in 75 (45%) patients, the infection was clinically documented in 52 (31%) patients, and microbiologically documented in 40 (24%). Response to treatment was successful in 43% of the patients with neutropenic fever whereas modification of the treatment regimen was required for success in 14 patients (8.4%) and treatment was failed in another 81 (48.5%). Multivariate logistic regression modeling was used to determine statistically significant predictors of treatment success. The infection category of "FUO" and vancomycin use were found to be significant predictors of treatment success.

Key Words: Neutropenia, Fever, Neutropenic fever

İnfeksiyonlar kanser hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir^[1]. Kanser hastalarında gelişen ciddi infeksiyonlar ile düşük nötrofil sayısı arasındaki ilişki yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir^[2]. Kan nötrofil düzeyinin $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesinin öngörülmesi nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Nötropeni infeksiyon gelişimi için tek başına risk faktörüdür. Derin nötropeni (nötrofil sayısı $< 100/\text{mm}^3$) ve nötropeni süresinin 10 günden uzun olduğu durumlarda ise infeksiyon gelişme olasılığı belirgin olarak artar.

Nötropenik hastalarda inflamasyon ve infeksiyon beklenenden daha az klinik belirti ve bulguyla seyrederek ve çoğu durumda infeksiyonun tek belirtisi ateş olabilir. Ateşin infeksiyöz veya infeksiyöz dışı nedenlerinin ayrılabilmesi her zaman olası değildir. Nötropenik hastaların sadece %30-50'sinde ateşin kaynağı klinik ya da mikrobiyolojik olarak tanımlanabilirken, diğer durumlarda kaynak saptanamamaktadır^[3]. Nötropenik hastalarda infeksiyon son derece hızlı ve yüksek mortalite ile seyredebileceği için, ateşi olan nötropenik hastalarda gerekli klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler hızla yapılarak, zaman kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir^[4]. Hematolojik malignansilerde, alta yatan kanserin kontrol altında olmadığı durumlarda ve derin veya 10 günden uzun nötropenisi olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu bilinmektedir^[5].

Nötropenik ateşli kanser hastalarında hasta özellikleri ve tedavi başarısına ilişkin faktörleri bilmek hem tedavinin etkinliğini arttırmak hem de ölüm riskini azaltmak açısından önemlidir.

Bu çalışmada, 1 Ocak 1999-31 Aralık 1999 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde yatan kanser hastalarından nötropenik ateş nedeniyle infeksiyon hastalıkları ünitesi tarafından izlenen hastaların bazı özelliklerinin saptanması ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Tanımlayıcı tipteki çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi tarafından 1 Ocak 1999-31 Aralık 1999 tarihleri arasında takip edilen 167 hasta değerlendirildi. Bu hastaların izlem süresince toplam 265 nötropenik atağı olmuştu ancak, aynı hastaya ait ataklardan (hasta başına bir-yedi atak gözlemlendi) hastaların izlem süresindeki ilk atakları incelemeye alındı.

Verilere infeksiyon hastalıkları ünitesi hasta takip kartlarından ulaşıldı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, alta yatan kanser türü, ampirik tedavi alma durumu ve (varsa) türü, vankomisin veya amfoterisin B kullanma durumu, üçüncü gün itibarıyla ateşin düşme durumu, sekonder bir infeksiyonu olma durumu, tedaviye yanıt ve ölüm görülme durumu hakkındaki bilgiler değerlendirildi.

Çalışmada Kullanılan Terim ve Kriterler

Çalışmada "nötropeni"; nötrofil düzeyinin $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi olarak tanımlandı^[1]. "Ateş" ise, oral veya aksiller, tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü olarak tanımlandı^[6]. Alta yatan hastalıklar hematolojik malignansiler [akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfositik lösemi (ALL), Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma (NHL), kronik miyeloid lösemi (KML), multipl miyelom, kronik lenfositik lösemi (KLL)] ve solid tümörler (akciğer, kolon, larenks, meme, mesane, nazofarenks, over, pankreas, prostat, rektum, serviks, testis kanserleri, mezotelyoma, malign mezenkimal tümör ve Ewing sarkomu) olarak gruplandırıldı.

Hastalardaki ateşli ataklar, "mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar", "klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar" ve "nedeni bilinmeyen ateş (NBA)" olmak üzere üç başlık altında gruplandırıldı^[7].

Tedavinin başarısı aşağıda belirtilen kriterlere göre belirlendi ve analizlerde "tedaviye yanıt"; "tedavi

başarılı” veya “tedavi başarısız (modifikasyon ile başarılı veya başarısız)” olarak iki grupta incelendi.

a. Mikrobiyolojik olarak tanı konulan infeksiyonlar:

Başarı: Tedavi öncesindeki infeksiyon hastalığına ilişkin tüm belirti ve bulguların kaybolması, etken mikroorganizmaların eradike edilmesi.

Modifikasyon ile başarı: Başlangıçtaki tedaviyle eradike edilen infeksiyon etkeni dışında veya verilen antibiyotığın etki spektrumuna girmeyen mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyon nedeniyle antifungal, antiviral veya antiparazitik ilaçların tedaviye eklenmesi.

Başarısızlık: Primer infeksiyon etkenini eradike edebilmek amacıyla tedaviye başka bir antibakteriyel ajan eklenmesi veya hastanın infeksiyon nedeniyle ölmesi.

b. Klinik olarak saptanan infeksiyonlar:

Başarı: Tedavi öncesindeki infeksiyon hastalığına ilişkin tüm belirti ve bulguların başka antibiyotik ilavesine gerek duyulmadan kaybolması.

Modifikasyon ile başarı: Başlangıçta düşen ateşin tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesini takiben beş gün içinde yeniden tekrarlayıp antifungal, antiviral veya antiparazitik ilaçların tedaviye eklenmesi.

Başarısızlık: Ateşin devamı nedeniyle tedaviye başka bir antibakteriyel ajan veya ampirik amfoterisin B eklenmesi veya hastanın infeksiyon nedeniyle ölmesi.

c. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA):

Başarı: Başlangıçtaki tedaviyle ateşin düşmesi ve tedavi kesildikten yedi gün sonrasına kadar tekrarlamaması.

Modifikasyon ile başarı: Başlangıçta ateş düştükten sonra yeniden tekrarlaması ve ilk antibiyotığın etki spektrumu dışında antifungal, antiviral veya antiparazitik ilaçlarla kontrol altına alınması.

Başarısızlık: Ateşin devamı veya tekrarlaması nedeniyle tedaviye başka bir antibakteriyel ajan veya ampirik amfoterisin B eklenmesi veya hastanın infeksiyon nedeniyle ölmesi.

Sekonder infeksiyon; hastanın başlangıç değerlendirmesi sırasında saptanmayan, ampirik tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden sonraki bir hafta içinde gelişen ateşli atak.

Verilerin değerlendirilmesi için Excel 7.0 ve SPSS 10.0 paket programlarından faydalandı. Analizlerde frekans ve yüzde dağılımları ile lojistik regresyon modellemesi kullanıldı, tahmini rölatif risk (odds ratio) ve %95 güven aralığı değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Araştırmada toplam 167 nötropenik ateşli kanser hastasına ait veriler değerlendirildi. Çalışma grubunun %61 (n= 102)'i erkek olup, gruptakilerin yaşları 14-83 yıl arasında değişmektedir; ortalama yaş 48 ± 18 yıldır. Hastaların %55'inde hematogen kanser saptanırken, diğerlerinde solid tipte kanser bulunmaktaydı (Tablo 1).

Hastaların ateş etyolojisi incelendiğinde, 75 (%45) hastada NBA, 52 (%31) hastada klinik olarak saptanmış bir infeksiyon (18 alt solunum yolu infeksiyonu, 13 cilt/yumuşak doku infeksiyonu, 10 perianal infeksiyon, 11 baş/boyun ve üst solunum yolu infeksiyonu) ve diğerlerinde mikrobiyolojik olarak tanı konmuş bir infeksiyon (19 bakteremi, 12 oral/özefageal kandidiyaz, altı idrar yolu infeksiyonu, iki fungemi ve bir peritonit) bulundu (Tablo 2).

Hastaların 42 (%25)'inde nötropenik ateş takibi sırasında sekonder bir infeksiyon gelişti. Bunların önemli kısmı perianal selülit (n= 8), oral kandidiyaz (n= 7), herpes labialis (n= 7), cilt/yumuşak doku in-

Tablo 1. Nötropenik ateşli kanser hastalarının bazı sosyodemografik özellikleri (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, 1 Ocak 1999-31 Aralık 1999)

Hasta özellikleri	Sayı	%
• Erkek	102	61
• Kadın	65	39
• Toplam hasta sayısı	167	
• Yaş (yıl) 48 ± 18 (14-83, ortanca = 49)		
• Altta yatan hastalıklar		
Hematolojik malignansi	92	55
Akut miyeloid lösemi	44	48
Non-Hodgkin lenfoma	20	22
Akut lenfositik lösemi	9	10
Hodgkin lenfoma	8	9
Kronik miyeloid lösemi	5	5
Multipl miyeloma	4	4
Kronik lenfositik lösemi	2	2
Solid tümör	75	45

Tablo 2. Nötropenik ateşli kanser hastalarında konulan infeksiyon hastalığı tanılarının dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, 1 Ocak 1999-31 Aralık 1999)

İnfeksiyon kategorisi	Sayı	%
• Klinik olarak gösterilen infeksiyon	52	31
Alt solunum yolu infeksiyonu	18	35
Cilt/yumuşak doku infeksiyonu	13	25
Baş/boyun ve üst solunum yolu infeksiyonu	11	21
Perianal infeksiyon	10	19
• Mikrobiyolojik olarak gösterilen infeksiyon	40	24
Bakteremi	19	47.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	
<i>Escherichia coli</i>	5	
<i>Klebsiella</i> spp.	2	
Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>	5	
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>	1	
Metisiline dirençli <i>S. epidermidis</i>	2	
<i>Streptococcus viridans</i>	1	
A grubu beta-hemolitik streptokok	1	
Oral/özefageal kandidiyaz	12	30
İdrar yolu infeksiyonu	6	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
<i>Escherichia coli</i>	2	
<i>Klebsiella</i> spp.	2	
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>	1	
Fungemi	2	5
Peritonit	1	2.5
• Nedeni bilinmeyen ateş	75	45

feksiyonu (n= 5) ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi (n= 5) idi.

Hastaların ampirik tedavisinde en sık olarak amikasin ve seftazidim (%67.7) ile amikasin ve sefepim (%13.2) kombinasyonları kullanıldı. Amoksisilin-klavulanik asit ve siprofloksasin kombinasyonu 14 (%8.4) hastada kullanılırken, daha az sıklıkla piperasilin-tazobaktam (%5.4), imipenem (%4.2), meropenem (%0.6), imipenem ve amikasin (%0.6) kombinasyonu ampirik tedavi amacıyla kullanıldı (Tablo 3).

Nötropenik ateşi olan hastaların tedavisinde endike olduğu durumlarda vankomisin (45 hasta, %26.9) ve amfoterisin B (34 hasta, %20.3) kullanıldı. Hastaların 59 (%35.3)'ünde tedavinin üçüncü günü itibariyle ateşin düştüğü tespit edildi.

Tablo 3. Atakların ampirik tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

Antibiyotik adı	Sayı	%
• Amikasin + seftazidim	113	67.7
• Amikasin + sefepim	22	13.2
• Amoksisilin-klavulanik asit + siprofloksasin	14	8.4
• Piperasilin-tazobaktam	9	5.4
• İmipenem	7	4.2
• Meropenem	1	0.6
• İmipenem + amikasin	1	0.6
• Toplam	167	100

Nötropenik ateş tanısı ile izlenen 167 hastanın tedaviye yanıtı incelendiğinde, hastaların %43'ünde tedavi sonucu başarılı olmuş, 14 (%8.4) hastada tedavi modifiye edildiğinde başarı sağlanmıştır. Hastaların 12'sinde modifikasyon için flukonazol kullanılırken, iki hastaya asiklovir verilmiştir. Hastaların 81 (%48.5)'inde tedavi ile başarı sağlanamamıştır. Hastalardan 29 (%17.4)'u tedavi sırasında ölmüştür.

Verilerin lojistik regresyon analizinde, tedavi başarısı (bkz. Çalışmada Kullanılan Terim ve Kriterler) eş zamanlı olarak kişilerin yaşı, cinsiyeti, primer hastalığı (solid tümör, hematolojik kanser), infeksiyon kategorisi (NBA, klinik tanı, mikrobiyolojik tanı), tedavinin üçüncü günü itibariyle ateşin düşme durumu, tedavi sırasında sekonder infeksiyon gelişmesi ile hastanın vankomisin, amfoterisin B kullanma durumu birlikte değerlendirildiğinde, tedavi başarısı sadece kişinin infeksiyon kategorisi, vankomisin ve amfoterisin B kullanması ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu.

Hastaların primer hastalıkları ve tedavinin üçüncü günü itibariyle ateşin düşme durumu modele eklendiğinde, infeksiyon kategorisi ve vankomisin kullanma hali hastanın tedavi başarısı ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu, amfoterisin B ile olan ilişki istatistiksel açıdan anlamını kaybetti. Buna göre, tedavi başarısı: NBA grubunda mikrobiyolojik olarak tanı konan hastalara kıyasla 16.9 kez (%95 GA = 4.6-61.4), vankomisin kullananlarda kullanmayanlara göre 7.8 kez (%95 GA = 1.5-41.3) yüksek saptandı. Tanısı mikrobiyolojik olarak konan hastalardaki tedavi başarısı klinik olarak tanı alan hastalardaki başarıdan 1.3 kez (%95 GA = 0.4-4.2) daha yüksek bulundu (Tablo 4). Hastaların %26.2'sinde (n= 43) nötropeniden çıkma durumu bilinmediği için

Tablo 4. Nötropenik ateşli kanser hastalarında tedavi başarısı ile ilişkili risk faktörlerine ait lojistik regresyon modeli (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi, 1 Ocak 1999-31 Aralık 1999)

Değişkenler	p değeri	OR	OR için %95 güven aralığı
• Primer hastalık (ref= solid tümörler)	0.693	0.818	0.302-2.214
• NBA (ref= mikrobiyolojik tanı)	< 0.001	16.937	4.670-61.429
• Mikrobiyolojik tanı (ref= klinik tanı)	0.682	1.285	0.388-4.225
• Vankomisin (ref= almayanlar)	0.016	7.787	1.470-41.251
• Amfoterisin B (ref= almayanlar)	0.268	3.838	0.356-41.397
• Üçüncü gün ateşin düşmesi (ref= ateş düşenler)	< 0.001	0.039	0.008-0.189

OR: Odds ratio, NBA: Nedeni bilinmeyen ateş.

bu faktör çok değişkenli analize dahil edilmemiştir. Ancak sadece nötropeniden çıkma durumu bilinenlerde yapılan ikili analizlerde, nötropeniden çıkma ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir (p= 0.045). Nötropeniden çıkan hastaların %50'sinde tedavide başarı sağlanırken, nötropeniden çıkmayan hastaların %28.2'sinde tedavi başarılı olmuştur.

TARTIŞMA

Çoğu hematolojik tipte (%55) kanseri olan 167 febril nötropenik hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Çalışmada, hastaların %45'inde ateş nedeni tanımlanamamış; mikrobiyolojik tanı %24'ünde konabilmiş ve %11.4'ünde bakteremi saptanmıştır. Literatürde, mikrobiyolojik olarak dokümanite edilen infeksiyon oranları %28-47 arasında değişirken, rapor edilen bakteremi oranları %18-30 arasındadır^[8-10]. Çalışmamızda elde edilen düşük izolasyon oranları, gerçek bir değer olabilirse de, tedavi esnasında yeterli kültür alınmaması, kültür alım ve ekim tekniğine yeterli özen gösterilmemesine bağlı olabilir. Hastaların takibinde mikrobiyolojik örnek alma konusunda daha hassas davranılması ve laboratuvar iş birliğinin artırılmasının bu oranları, mikrobiyolojik tanı lehine değiştirmesi beklenir.

Hastalardan izole edilen patojenler gözden geçirildiğinde, 19 kan kültürü üremesinin dokuzunda ve altı idrar kültürü üremesinin beşinde gram-negatif mikroorganizmalar saptandı. Nötropenik ateşli hastalarda infeksiyondan sorumlu organizma spektrumu son 20-25 yılda değişiklik göstermiştir. Gastrointestinal sistem florasından köken alan gram-negatif mikroorganizmalar bir dönem yerlerini daha az virülan olan gram-pozitif mikroorganizmalara devretmiş, hatta gram-pozitif mikroorganizmaların infeksiyonlar içindeki payı bazı çalışma gruplarında %60-70'lere kadar çıkmıştır^[11]. "European Organization for Research and Treatment in Cancer (EORTC)"

çalışma grubunun yakın zamanlara ait raporları ise, gram-negatif infeksiyon oranında tekrar artan bir eğilime dikkat çekmektedir^[12]. Bizim çalışma grubumuzda olduğu gibi, florokinolon grubu ilaçları sadece tedavi amacıyla kullanan ve profilaktik uygulamalarda kısıtlayan merkezlerde, gram-negatif mikroorganizmaların ön planda olması kısmen de olsa bu uygulamayla ilişkilendirilebilir.

Febril nötropenisi olan hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi için etkinliği yaygın kabul gören aminoglikozid ile seftazidim veya sefepim kombinasyonu, hastaların dörtte üçünde kullanılmıştır^[8,13].

Grupta mikrobiyolojik olarak tanı almış hastalar ile klinik tanı konmuş hastalarda tedavi başarısı NBA grubundaki kişilere kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışma grubu genelinde tedavi başarısı %43 olarak bulunmuştur. Erman ve arkadaşlarının 1997 yılında Türkiye'de dört üniversite hastanesinden toplam 110 nötropenik ateşli hastayı içeren çalışmasında bu oran %31.8 olarak bildirilmiştir^[14]. Çalışmamızda, EORTC kurallarına uyularak, tedavi sürecinde antiviral ya da azol grubu antifungal eklenmesi "tedavi modifikasyonu" olarak isimlendirilmiş ve çok değişkenli analizlerde bu grup (%8.4), "tedavide başarısız"lık ile birlikte değerlendirilmiştir.

Nötropenik ateş hastalarından, NBA grubunda yer alan hastalarda fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde negatif sonuç alınsa dahi, geniş spektrumlu antibiyotik uygulanımı ile bu hastaların önemli kısmında ateşin düşmesi ve klinik düzelme olması, gösterilemeyen bir bakteriyel infeksiyon odağı olduğunu düşündürmekte ve bu nedenle hastalara erken dönemde antibiyotik başlanması yaygın olarak uygulanmaktadır^[7]. Çalışmamızda mikrobiyolojik ve klinik tanı alan hastalarda tedavi başarısı daha düşük saptanmıştır. Bu grupların tedavi ve bakımında daha dikkatli davranılması gerekmektedir. Araştırma grubunda mikrobiyolojik tanı alan-

lara kıyasla klinik tanı alanlarda tedavi başarısı yüzdesi daha düşük bulunmuştur. Retrospektif tabanlı bu çalışmada tüm olası nedenler açıklanamazsa da, hekimlerin mikrobiyolojik olarak tanımlanmış vakalarda tedavi uygulamada daha çabuk ve duyarlı davrandıkları, klinik durumlarda ise tedavi vermede gecikmiş olabilecekleri düşünülmüştür.

Hastaların tedavisinde, vankomisin 45 (%26.9) hasta için kullanılmıştır. Çalışma bulguları her ne kadar vankomisin verilen hastalarda vankomisin almayanlara göre tedavi başarısının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu destekliyorsa da, çalışmada hastalara vankomisin tedavisi sadece endike olduğu durumlarda uygulanmıştır. Bu sonuçlar, gereken durumlarda nötropenik ateşli kanser hastalarına vankomisin verilmesinin tedavi başarısına katkı sağlayacağını desteklemekte, ancak tek başına vankomisin "ampirik" kullanımı için yeterli kanıt teşkil etmemektedir. Ateşi düşmeyen hastalarda erken (48-60 saat sonra) glikopeptid eklenmesinin ateş yanıtına etkisini inceleyen EORTC-IATCG XIV No'lu çalışma da ateş süreleri için istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir^[15].

Geniş spektrumlu antibiyotik uygulanan hastalarda bu ilaca dirençli mikroorganizmalar ile yeni enfeksiyon gelişmesi beklenebilecek bir durumdur. Çalışma grubumuzdaki hastaların 42 (%25)'sinde nötropenik ateş takibi sırasında sekonder bir enfeksiyon gelişmesi buna bağlanabilir.

İnfeksiyon kanser hastalarındaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tedavi başarısını etkileyen faktörleri bilmek, zamanında ve uygun yaklaşımı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: General principles. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:3079-90.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infections in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328-40.
3. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 1975;135:715-9.
4. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328:1323-32.
5. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992;10:316-22.

6. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. Flora 2004;9:5-28.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
8. Eggiman P, Glauser MP, Aoun M, Meunier F, Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. J Antimicrob Chemother 1993;32(Suppl B):151-63.
9. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, Climino M, Oblon D. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. Am J Med 1996;100(Suppl 6A):83-9.
10. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: A comparative study. Clin Infect Dis 1997;24:41-51.
11. Kibler CC, Prentice HG. Pathogen "shift" in febrile neutropenia. Curr Opin Infect Dis 1999;12:351-4.
12. Akova M. Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europe: An ever changing scenario (12th ECC-MID, Milan Italy, 21-24 April 2002. Abstract No: 344). Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl 1):50.
13. Rains CP, Bryson HM, Peters DH. Ceftazidime: An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995;49:577-617.
14. Erman M, Akova M, Akan H, et al. 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.
15. Cometta A, Kern WV, Debock R, et al for the International Antimicrobial Therapy Group of the EORTC. An EORTC-IATG Double blind Trial of Vancomycin versus Placebo for Persistent Fever in Neutropenic Cancer Patients given Piperacillin/tazobactam Monotherapy. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA, 16-19 December 2001, Abstract No. L-774.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Gülay SAIN GÜVEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Dahiliye Ünitesi

ANKARA

e-mail: gsain@tr.net

Makalenin Geliş Tarihi: 09.09.2004

Kabul Tarihi: 20.11.2004