

Febril nötropeni olgularında mortaliteyi etkileyen bağımsız değişkenler

Gülşen YÖRÜK, Bahadır CEYLAN, Muzaffer FİNCANCI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı febril nötropenili olgularda mortaliteyi belirleyen başvuru risk faktörlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük çalışmaya 2005 ve 2006 yılları arasında hastanemize başvuran ateş ve nötropenisi olan (nötrofil $<500/\text{mm}^3$ ve vücut ısısı $>38,5^\circ\text{C}$) 22 hasta alındı. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, ateşin başlangıcından başvuruya kadar geçen süre, alta yatan malignite varlığı, başlangıç mutlak nötrofil sayısı, renal fonksiyon bozukluğu, aminotransferaz düzeylerinde yükselme, etken mikroorganizmanın izole edilmiş olması, infeksiyon yerinin lokalize edilmiş olması, hipotansiyon varlığı ve başlangıçta seçilen antibiyotik rejimi türünün febril nötropenik olgularda mortalite üzerindeki belirleyici etkisini inceledik.

Bulgular: Olguların % 86'sında solid tümör ve kemoterapi öyküsü vardı ve % 14 olgu kemoterapi ile ilişkili değildi. Febril nötropenide mortalite % 13'dü. Renal fonksiyon bozukluğu tek yönlü analizde mortalite ile ilişkiliydi. Ancak çok değişkenli analizde mortaliteyi belirleyen bağımsız değişken bulunamadı.

Sonuç: Her ne kadar febril nötropenik olup ölümle sonuçlanan olgularda renal fonksiyon bozukluğu hayatta kalanlara göre daha sık olsa da mortaliteyi belirleyen bağımsız değişken bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, risk faktörleri, mortalite

SUMMARY

Prognostic risk factors in patients with neutropenia

Aims: The goal of this study was to identify prognostic risk factors present at the beginning of the episode in patients with neutropenia and fever admitted to our hospital.

Methods: Twentytwo patients with neutropenia and fever (neutrophils $<500/\text{mm}^3$ and temperatures $>38,5^\circ\text{C}$) admitted to our hospital between the years 2005 and 2006 were included in a retrospective study. We investigated the predictive value of age, gender, the time from the beginning of fever to admission, the presence of malignity as a underlying comorbidity, baseline neutrophil count, the presence of renal dysfunction, elevation in aminotransferase levels, isolation of etiologic organism, the presence of a clinical site of infection, the presence of hypotension, and initial antibiotic preference on mortality in patients with neutropenia and fever.

Results: Eightysix per cent of patients had solid tumors and 14 % of patients were not associated with chemotherapy. Overall mortality was 13 %. In univariate analysis, renal dysfunction were associated with mortality in patients with neutropenia and fever. From multivariate logistic regression analysis of patients, we didn't find independent predictors for mortality.

Conclusions: Although renal dysfunction is more frequent in patients with neutropenia and fever who have died than survived, nonindependent predictor for mortality was found.

Key words: Neutropenia and fever, risk factors, mortality

Nötropenik olgularda mortaliteden sorumlu en önemli etkenin infeksiyonlar olduğu bilinmektedir (1). Febril nötropenide mortaliteyi etkileyen bağımsız değişkenlerin neler olduğunu bilmek, tedaviyi daha iyi yönlendirmek ve sonuçta da ölüm riskini azaltmak açısından önemlidir.

Literatürde febril nötropenide ölüm riskini artıran etkenler olarak nötropeni süresinin 10 günden fazla olma-

sı, hipotansiyon, bir organ sistemine lokalize semptomların olması, sepsis bulgularının varlığı, bakteriyemi varlığı, organ yetersizliklerinin olması ve pnömöni varlığı olarak bildirilmiştir (2-5).

Bu çalışmanın amacı, febril nötropeni nedeniyle takip ettiğimiz olgularda mortaliteyi belirleyen bağımsız değişkenlerin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde Mart 2005 ile Ekim 2006 tarihleri arasında febril nötropeni tanısıyla yatırılarak tedavi edilen olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya, mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olup koltuk altından ölçülen vücut ısısı $> 38,5^\circ\text{C}$ olan olgular alındı.

Olguların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, altta yatan habasetleri olup olmadığı, hastaneye ilk yatışlarındaki mutlak nötrofil değerleri, ilk başlanan antibiyotikler, infeksiyonun bir organ sistemine lokalize olup olmadığı, infeksiyon etkeninin izole edilip edilmediği, olguların ateş yükselmesini takip eden kaçınıcı günde hastaneye yatırıldıkları, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) kullanılıp kullanılmadığı, ilk başvurudaki sistemik kan basınçları, serum AST (aspartat transaminaz), ALT (alanin transaminaz), üre ve kreatinin değerleri ve şuur durumları kaydedildi.

Olgular ilk başvuruda verilmeye başlanan antibiyotik grupları göz önüne alındığında, Gram negatif enterik basillere etkili antibiyotik alanlar ve Gram negatif enterik basillere yönelik antibiyotiklerle birlikte glikopeptid antibiyotik alanlar olarak gruplandırıldı.

Dosya bilgilerinden yararlanarak olgular şuur bozukluğu olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldı. Olgular infeksiyonu bir organ sistemine lokalize olan ve olmayan olgular olarak gruplandırıldı. Başvuru sırasındaki laboratuvar değerlendirmeye göre serum AST ve ALT düzeyleri normal üst sınırı geçen olgular karaciğer fonksiyon bozukluğu olan olgular; serum kreatinin düzeyleri normal üst sınırı geçen olgular böbrek fonksiyon bozukluğu olan olgular olarak değerlendirildi. Sistolik kan basıncı başvuru sırasında < 90 mmHg olanlar hipotansiyonu olan olgular olarak kabul edildi.

Tüm bu değerlendirmelerden sonra olgular febril nötropeni nedeniyle tedavi verildikten sonra ölümle sonuçlanan ve hayatta kalan olgular olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş, başlangıç mutlak nötrofil sayısı ve ateş yükselmesinden sonra başvuruya kadar geçen süre açısından fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile; cinsiyet, altta yatan habaset olup olmaması, aldıkları antibiyotik grubu, infeksiyonun bir organ sistemine lokalize olup olmaması, infeksiyon etkeninin izole edilip edilememesi, hipotansiyon olup olmaması, karaciğer fonksiyon bozukluğu olup olmaması, böbrek fonksiyon bozukluğu olup olmaması ve şuur durumu açısından fark olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmada, febril nötropeni nedeniyle kliniğimizde yatırılarak izlenmiş 22 olgunun dosyası değerlendirmeye alındı. Olguların ortalama yaşı 52 (18-77) olup 13'ü erkek 9'u kadındı. Febril nötropeni 19 olguda habaset nedeniyle yapılan sitostatik kemoterapi sonucu, 3 olguda ise ilaca bağlı idiosenkrazik reaksiyon sonucu oluşmuştu.

Tablo 1. Kullanılan antibiyotik türlerine ilişkin olgu sayıları.

	Karbapenem	Piperasilin tazobaktam veya Sefoperazon sulbaktam	Sefepim	Gram negatif enterik basillere etkili geniş spektrumlu antibiyotik + glikopeptid
Hasta sayısı	4	4	10	4

Tablo 2. İnfeksiyon lokalizasyonlarına ilişkin olgu sayıları.

	Solunum sistemi	Üriner sistem	Gastrointes tinal sistem	Kateter kaynaklı	Kaynak belirsiz
Hasta sayısı	8	2	1	1	10

Olgulardan 18'ine hastaneye ilk kabul edildiklerinde Gram negatif enterik basillere yönelik olarak imipenem, piperasilin tazobaktam, sefoperazon sulbaktam veya sefepim başlandığı görüldü. Dört olguya da bu antibiyotiklere ilave olarak glikopeptid grubu antibiyotik başlanmıştı. Tablo 1'de kullanılan antibiyotik türlerine ilişkin ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Dosya bilgileri incelendiğinde; 12 olguda fizik muayene, laboratuvar inceleme ve görüntüleme yöntemleriyle infeksiyonun akciğer, üriner sistem, gastrointestinal sistem veya vasküler sistemden kaynaklandığı, olguların 10'unda ise infeksiyonun bir organ sistemine lokalize olmadığı görüldü. Tablo 2'de olgularda saptanan infeksiyon lokalizasyonlarına ilişkin ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Febril nötropeni nedeniyle tedaviye alınan 22 olgudan üçü ölümle sonuçlanırken 19'u hayatta kaldı. Ölümle sonuçlanan üç olguya ilişkin veriler Tablo 3'te gösterilmiştir. Ölümle sonuçlanan olgulardan ikisinde şok ve karaciğer fonksiyon bozukluğu varken, tümünde böbrek fonksiyon bozukluğu vardı. Hayatta kalan ve ölümle sonuçlanan olgu gruplarında mortaliteyi belirleyebileceğini düşündüğümüz bazı değişkenlere ilişkin veriler Tablo 4'te özetlenmiştir. Ölümle sonuçlanan olgu grubunda hayatta kalan olgulara göre böbrek fonksiyon bozukluğunun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık olduğu görülmüştür ($p=0.006$). Yine ölümle sonuçlanan olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırına yakın oranda şok varlığının daha sık olduğu bulundu ($p=0.073$). Lojistik regresyon analizinde febril nötropeni olgularımızda mortaliteyi etkileyen

Tablo 3. Ölümle sonuçlanan üç olguya ilişkin bazı veriler.

Hasta	İnfeksiyon yeri	Antibiyotik	PNL sayısı (mm ³)	Ateş süresi (gün)	Malignite	Etken izolasyonu	Şok varlığı	Böbrek fonksiyon bozukluğu	Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Şuur
1	Akciğer	İmipenem	120	2	yok	yok	yok	var	yok	açık
2	Bilinmiyor	Sefepim	100	8	var	yok	var	var	var	Açık
3	Bilinmiyor	Sefepim	100	3	var	Kanda	var	var	var	açık

P. aeruginosa

Tablo 4. Hayatta kalan ve ölümle sonuçlanan olgu gruplarında bazı değişkenlere ilişkin veriler

	Ölümle sonuçlanan olgular	Hayatta kalan olgular	p
Yaş (yıl)	47	52	0.598
Cinsiyet (erkek/kadın)	1/2	12/7	0.544
Başlangıç mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	106	226	0.408
Ateş yükseldikten sonra başvuruya kadar geçen süre (gün)	4,3	2,2	0.152
Habaset (var/yok)	2/1	17/2	0.371
Tedavi tipi (Gram negatif/Gram negatif+Gram pozitif)	3/0	15/4	1
İnfeksiyon lokalizasyonu (var/yok)	1/2	11/8	0.571
Etken izolasyonu (izole edilmiş /edilememiş)	1/2	4/15	1
Şok (var/yok)	2/1	2/17	0.073
Karaciğer fonsiyon bozukluğu (var/yok)	2/1	5/14	0.227
Böbrek fonksiyon bozukluğu (var/yok)	3/0	2/17	0.006
Şuur bozukluğu (var/yok)	0/3	0/19	-

bağımsız değişken olmadığı bulundu.

TARTIŞMA

Febril nötropeni olgularında nötropeni derecesi arttıkça daha ciddi infeksiyonların görüldüğü öne sürülmüştür (2,6). Bizim çalışmamızda, ölen ve hayatta kalan olgu grupları arasında başvuru anındaki mutlak nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte ölen olgularda nötrofil sayıları daha düşük bulunmuştur.

Febril nötropenik olgularda vücut ısısının ilk yükseldiği andan itibaren başvuruya kadar geçen sürenin uzun olmasının gecikmiş tedavi nedeniyle mortaliteyi artırması beklenebilir. Çalışmamızda, ölen olgularda hayatta kalanlara göre vücut ısısının ilk yükseldiği andan itibaren başvuruya kadar geçen süre daha uzun olmakla birlikte, olgu grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ölen olgulardan birinde bu süre 2 gün, birinde 3 gün ve birinde de sekiz gün bulundu.

Literatürde hematolojik habaset zemininde gelişen febril nötropenilerde solid tümör zemininde gelişenlere göre nötropeni süresinin daha fazla olmasından dolayı mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (7-9). Bu çalışmada, ölen ve hayatta kalan olgu grupları arasında altta yatan nötropeni nedeninin habaset veya habaset dışı nedenler olması açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda nötropenide altta yatan nedenlere bakıldığında, bunların 3 olguda ilaca bağlı idiosenkrazik reaksiyon ve 19 olguda solid tümör nedeniyle sitotoksik ilaç kullanımı olduğu görüldü. Olgularımız içinde hematolojik habaseti olan olgu yoktu. Bu nedenle de, nötropeni süresi 10 günü aşan olgu da yoktu. Bu da, ölen ve hayatta kalan olgu grupları arasında nötropeni nedenleri açısından fark olmamasını açıklayabilir düşüncesindeyiz.

Febril nötropeni tedavisinde Gram negatif enterik basillere yönelik antibiyotiklere glikopeptid antibiyotiklerin eklenmesinin mortaliteyi etkilemediği, ancak nötropeni süresi 10 günden fazla olan olgularda, mukoziti olanlarda, kinolon grubu antibiyotiklerle profilaksi alanlarda, kateter infeksiyonu olanlarda tedaviye glikopeptid grubu antibiyotik eklenmesi gerektiği belirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ölümle sonuçlanan üç olguda da başvuru sırasında şok ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu için klinik durum ciddi olarak yorumlanmış ve tedavide Gram negatif enterik basillere yönelik bir antibiyotikle birlikte glikopeptid türü bir antibiyotik birlikte kullanılmıştır. Hayatta kalan olgu grubunda ise 15 olgudan dördüne kombine tedavi verilmiştir. Çalışmamızda ölen ve hayatta kalan olgu grupları arasında uygulanan tedavi rejimleri açısından fark bulunamamasının olgu sayısının azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde bir organ sistemine yönelik semptom ve bulguların olması ve özellikle de pnömoninin olması, febril nötropenide prognozun kötü olduğunun göstergesi olarak bildirilmiştir (2,4). Nötrofil sayılarının az olmasının febril nötropenik olgularda semptom ve fizik muayene bulgularının ortaya çıkmasını engellediği ve bu nedenle

de tek semptomun genelde ateş olduğu bildirilmiştir (6). Nötropenik bir olguda bir organ sistemine yönelik semptom ve bulguların olmasının ciddi infeksiyonu ve sonuçta da kötü prognozu göstereceği açıktır. Bizim çalışmamızda, hayatta kalan ve ölen olgu grupları arasında bir organ sistemine lokalize semptomları olan ve olmayan olgular açısından anlamlı fark bulunamadı. Ölen olgularımızdan birinde infeksiyon akciğerleri ilgilendiriyordu.

Mikrobiyolojik olarak etkenin izole edildiği febril nötropeni olgularında tedavi başarısının daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Bu çalışmada, etkenin izole edilip antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinin ve tedavinin bu sonuçlar ışığında düzenlenmesinin tedavi başarısını artıracağı öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada ise, bakteriyemi varlığının febril nötropenik olgularda mortaliteyi artırdığı öne sürülmüştür (5). Bizim çalışmamızda, ölen ve hayatta kalan olgu grupları arasında etkenin izole edilip edilmemesi açısından fark bulunadı. Ölen olgulardan birinde etken olarak kan kültüründen *Pseudomonas aeruginosa* izole edildi.

Yapılan çalışmalarda sepsise bağlı şok varlığının ve uç organ hasarı varlığının febril nötropenide kötü prognoz göstergeleri olduğu öne sürülmüştür (2,4). Bizim çalışmamızda, ölümle sonuçlanan olgularda hayatta kalan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile anlamlılık sınırına yakın ölçüde şok varlığı daha fazlaydı ($p=0.073$). Ölen olgularda hayatta kalanlara göre anlamlı ölçüde böbrek fonksiyon bozukluğu daha fazlaydı ($p=0.006$). Ölen olgularla hayatta kalanlar arasında karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından fark yoktu ($p=0.227$). Bu çalışmada uç organ hasarının göstergesi olarak, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları alındı. Ancak, habasetlerin tedavisi için kullanılan sitotoksik ilaçların böbrek ve karaciğer hücreleri üzerine direk

sitotoksik etkisi, habasetin karaciğer ve böbrekteki metastazlarının etkileri ve kusmaya bağlı dehidratasyonun böbrek üzerine olumsuz etkileri değerlendirmeye alınmadı. Bu, çalışmamızın eksik yönlerinden biridir.

Sonuç olarak, febril nötropeni nedeniyle tedavi edilen olgularda böbrek fonksiyon bozukluğu daha sık görülmekle birlikte, mortaliteyi belirleyen herhangi bir bağımsız değişken bulunamamıştır. Bu sonuçta olgu sayılarının az olmasının etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın E: Nötropenik hastalarda ateş. Haccettepe Tıp Dergisi 21(1):71-87, 1998.
2. Sausville EA, Longo DE: Principles of cancer treatment: surgery, chemotherapy, and biologic therapy. Harrison's Principles of Internal Medicine. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds.) New York, McGraw-Hill Companies, 2005: 579-580.
3. Sarı R, Bayraktar M, Ayudoğdu İ, et al: Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Kliniğindeki febril nötropenik ataklarda septan infeksiyonların değerlendirilmesi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 7(1):30-33, 2000.
4. Gomez Roca C, Rivero M, Hugo K, et al: Prognostic risk factors for serious complications in an inpatient population with neutropenia at the onset of a febrile episode. Medicina (B Aires) 66(5):385-391, 2006.
5. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, et al: A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. Cancer 109(12):2572-9, 2007.
6. Akova M: Kanserli, immunosüpresif tedavi alan ve nötropenik hastalarda infeksiyonlar. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Ed.). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti., 2002: 423-430.
7. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A: Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Antibiyotik ve Kemoterapi Dergisi 20(2):98-102, 2006.
8. Giamarellou H: Empirik therapy for infections in the febrile neutropenic, compromised hst. Med Clin North Am 79(3):559-80, 1995.
9. Pizzo FA: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N Eng J Med 328(18):1323-38, 1998.
10. Güven GS, Çakır B, Zarakolu P ve ark: Febril nötropenik kanser hastalarında tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi. Flora Dergisi 9(4):246-251, 2004.