

# **Hematolojik Maligniteli Febril Nötropenik Hastalardaki Kan Kültür Üremeleri ve Mortalite**

N. Betül Baysal<sup>1</sup>, Yasemin Çağ<sup>2</sup>, Handan Ankaralı<sup>3</sup>, Erman Öztürk<sup>4</sup>, Özlem Aydın<sup>2</sup>, Haluk Vahaboğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Eskişehir

<sup>2</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

<sup>3</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

## **AMAÇ:**

Ocak 2014- Aralık 2021 tarihleri arasında SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği'nde yatmakta olan hastaların febril nötropeni ataklarında

- Kan kültürlerinde üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları,
- Empirik tedavilerinin uygunluğu
- 30 günlük mortaliteye etki eden prognostik faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi
- Hastanemiz epidemiyolojik verileri ışığında empirik tedavi yaklaşımımızın gözden geçirilmesi

## YÖNTEM:

- Ocak 2014- Aralık 2021 tarihleri arasında SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği'nde yatmakta hastaların verileri hastane elektronik veri tabanından retrospektif olarak tarandı.
- S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih:26.01.2022 ,Karar No: 2022/0013) araştırma izni alındı
- Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve MALDI-TOF MS otomatize sistemleri kullanılarak yapıldı.
- Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Comitte On Antimicrobial Susceptibility Testing) önerilerine göre değerlendirildi ve Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize kültür sistemi kullanıldı.

## **Dahil edilme kriterleri**

- Erişkin Hematoloji Kliniği'nde febril nötropeni tanısıyla yatan ve kan kültürlerinde etken izole edilen
- 18 yaş ve üstü hastalar

## **Dışlanma kriterleri**

- Altta yatan primer hastalığa bağlı ateşi ve nötropenisi olan ancak kemoterapi uygulanmayan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Onkolojik maligniteye bağlı febril nötropeni gelişmiş olan hastalar

## Tanımlar

- **Febril nötropeni:** Kemoterapi uygulanan hastalarda oral olarak ölçülen ateşin tek seferde  $38,3^{\circ}\text{C}$  ve üstü ya da 1 saat boyunca  $38^{\circ}\text{C}$  ve üzeri olarak tespit edildiği ve mutlak nötrofil sayısının  $<500$  hücre/ $\text{mm}^3$  olduğu ya da  $<1000$  hücre/ $\text{mm}^3$  iken 48-72 saat içinde  $500$  hücre/ $\text{mm}^3$  'ün altında olması beklenen durumlar
- **Polimikrobiyal üreme:** Aynı kan kültürü şişesinden birden fazla patojen mikroorganizma izole edilmesi durumu
- **Breakthrough bakteriyemi:** İlk bakteriyemi henüz tedavisi devam ederken ve klinik bulguları mevcut iken aynı nötropeni atağı sürecinde ilk 14 gün içinde gelişen yeni bakteriyemi atakları
- Bakteriyeminin geliştiği febril nötropenik atak süresince gelişen **ölüm birincil sonlanım noktası** olarak kabul edildi.

## İstatistiksel Analiz

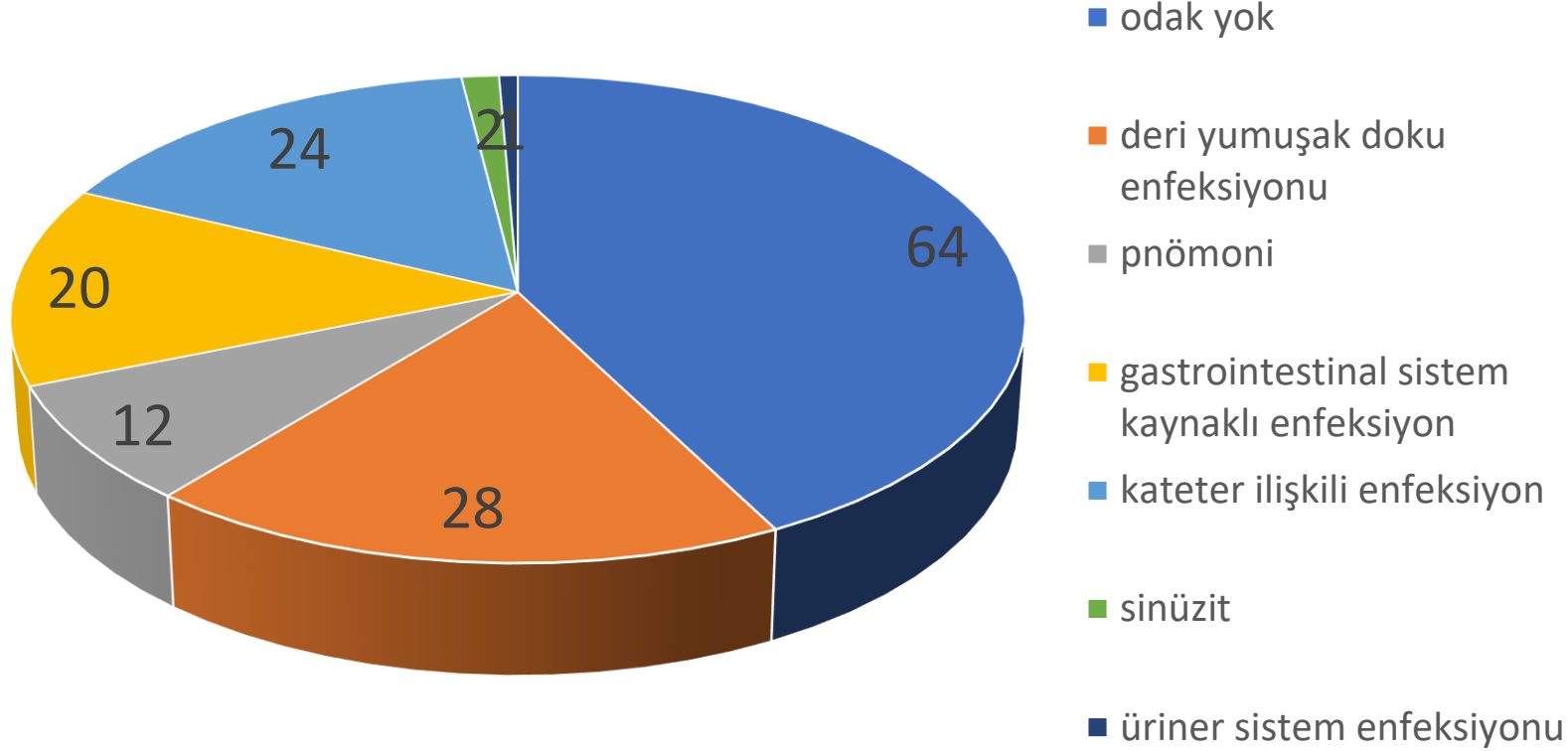
- İstatistiksel testlerde açık kaynaklı istatistik platformu R (İstatistiksel hesaplama için bir dil ve ortam. R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya. URL <http://www.R-project.org/>) kullanıldı
- İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi. Normal olmayan dağılmış sürekli değişkenler, medyan ve çeyrekler arası aralıklar olarak sunuldu. Normallik Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin tek değişkenli karşılaştırmalarında Student's t testi veya Wilcoxon rank-sum testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ki-kare testi veya uygun olduğunda Fisher's exact test kullanıldı.
- Çok değişkenli model için değişkenler, tek değişkenli anlamlılığa veya klinik anlamlılığa göre seçildi. Nihai modele girilen bağımsız değişkenler, geriye doğru elimine edilerek seçilmiştir. Eşdoğrusallık ve etkileşimler için ortak değişkenler değerlendirildikten sonra nihai lojistik model uygulandı.

# Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	N = 151 <sup>1</sup>
<b>Yaş</b>	54 (39, 63)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	96 (64%)
Erkek	55 (36%)
<b>Kanser türü</b>	
Lenfoma	37 (25%)
AML	89 (59%)
ALL	25 (17%)
<b>öldü</b>	
Hayır	104 (69%)
Evet	47 (31%)

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

# Enfeksiyon Odağı



**Enfeksiyon odağı pnömoni ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu olan vakalarda mortalite daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$  ve  $p = 0,013$ )**



- Nötropeni derinliđi :
  - Nötrofil sayısı  $<100$  hücre/mm<sup>3</sup> olan 131 (%86,8) vaka,
  - Nötrofil sayısı  $>100$  hücre/mm<sup>3</sup> olan 20 (%13,2) vaka
- Nötropeni süresi medyan (IQR) **14 (10-24) gün** olarak bulundu.

**Nötropeni süresi uzadıkça mortalitenin arttığı görüldü (p=0,005)**

- Vakalarda **nötropenin** medyan (IQR) **5 (3-10)**'inci gününde **bakteriyemi** gelişti
- Nötropenin ilerleyen dönemlerinde bakteriyemi gelişmesi halinde mortalitenin arttığı görüldü (p=0,006)
- Toplam 151 atakta eşlik eden **19 (%13) breakthrough bakteriyemi** gözlemlendi.
- Breakthrough bakteriyemisi olan vakalarda mortalite daha yüksek bulundu (p=0,03)

- Febril nütropeni atağında uygulanan empirik tedaviler incelendiğinde:
- 81 (%53,6)'i monoterapi
  - 48 (%59,4)'i piperasilin tazobaktam
  - 20 (%24,6) 'i imipenem veya meropenem
  - 7 (%8,6)'i sefoperazon sulbaktam
  - 6 (%7,4)'sı sefepim
- 69 (%45,7)'u beta laktam antibiyotiğe ilave olarak dirençli Gram pozitif mikroorganizmalar için glikopeptit, daptomisin veya linezolid kombinasyonu

- Empirik tedavi sonrası vakaların klinik durumuna ve etkenin antimikrobiyal direnç profiline göre 119 (%78,8) vakada tedavi değişimi yapıldı.
  - 97 (%81,5)'sinde eskalasyon
  - 22 (%18,5)'sinde deeskalasyon)
- Empirik tedavinin etken mikroorganizmayı kapsamaması durumunda **etkin tedavinin gecikme süresi** medyan (IQR) **1 (1-2) gün** olarak bulundu.

- 151 vakadan 110 (%73)'unun başlanan empirik tedavisinin izole edilen etkeni kapsadığı görüldü
- Empirik tedavinin uygun olmadığı durumlarda mortalite daha fazla idi ( $p=0,001$ )
- Mortalite ile empirik tedavinin Gram pozitif mikroorganizmayı kapsamaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,051$ )

# Hayatta Kalan ve Ölen Hastalar Arasındaki Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Öldü		p-value <sup>2</sup>
	Hayır, N = 104 <sup>1</sup>	Evet, N = 47 <sup>1</sup>	
Yaş	54 (39, 65)	53 (40, 63)	0.6
Cinsiyet			0.7
Erkek	65 (62%)	31 (66%)	
Kadın	39 (38%)	16 (34%)	
Kanser türü			0.078
ALL	20 (19%)	17 (36%)	
AML	65 (62%)	24 (51%)	
Lenfoma	19 (18%)	6 (13%)	
Derin nötrojeni	91 (87,5%)	40 (85,1%)	0.7
Tedavi geçikme süresi	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 2.00)	<u>0.007</u>
Gram (+) kapsama	42 (40%)	27 (57%)	0.051
Empirik tedavi kapsıyor	84 (81%)	26 (55%)	<u>0.001</u>
Pnömoni	1 (1.0%)	11 (23%)	<u>&lt;0.001</u>
GIS enfeksiyonu	9 (8.7%)	11 (23%)	<u>0.013</u>
Breakthrough bakteriyemi	9 (8.7%)	10 (21%)	<u>0.030</u>
Nötrojeni süresi	13 (10, 19)	22 (10, 26)	<u>0.005</u>

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

## Mortalitenin Bağımsız Prediktörlerini İçeren Nihai Model

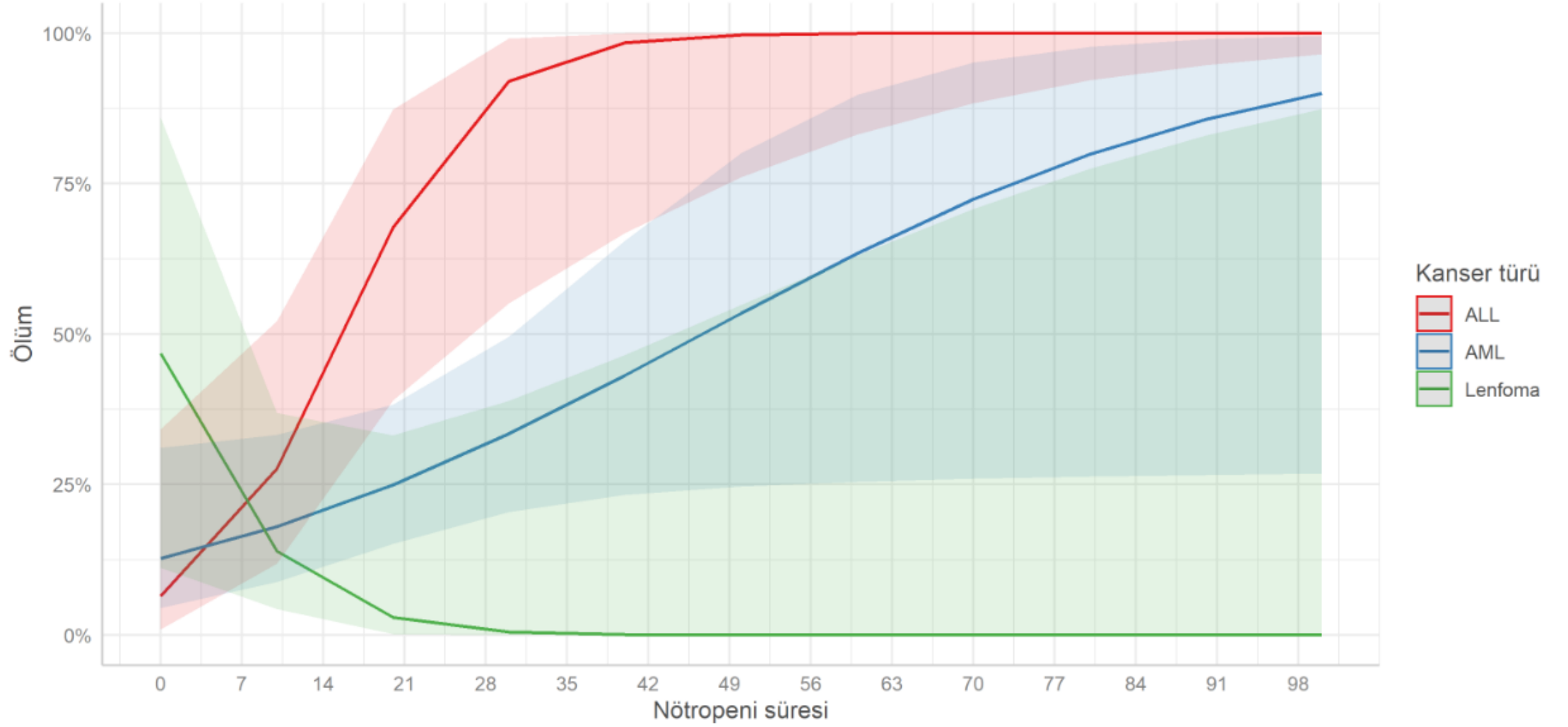
Değişkenler	OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value
<b>Etkin tedavi geçikme süresi</b>	1.61	1.04, 2.52	<u>0.032</u>
<b>Gram (+) kapsama</b>	2.35	0.95, 6.05	0.067
<b>Pnömoni</b>	119	10.4, 40,066	<u>0.006</u>
<b>GIS enfeksiyonu</b>	4.53	1.46, 14.3	<u>0.009</u>
<b>Kanser türü</b>			
ALL	—	—	
AML	2.10	0.24, 24.9	0.5
Lenfoma	12.6	0.91, 229	0.067
<b>Nötropeni süresi</b>	1.19	1.06, 1.38	<u>0.009</u>
<b>Kanser türü * Nötropeni süresi</b>			
AML * Nötropeni süresi	0.88	0.75, 0.99	0.060
Lenfoma * Nötropeni süresi	0.71	0.53, 0.89	0.006

<sup>1</sup>OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

- Altta yatan hematolojik hastalığın türü ile mortalite arasında bir fark saptanmadı. Ancak nötropeni süresi ile birlikte değerlendirildiğinde:
- ALL vakalarında nötropenin özellikle 14. günden sonra
- AML vakalarında ise nötropenin 19. gününden sonra mortalite artışı anlamlı hale gelmektedir
- Lenfomada ise nötropeni süresinin uzaması mortaliteyi belirgin olarak artırmamaktadır



## Öngörülen ölüm olasılıkları



151 febril nütropeni atağı:

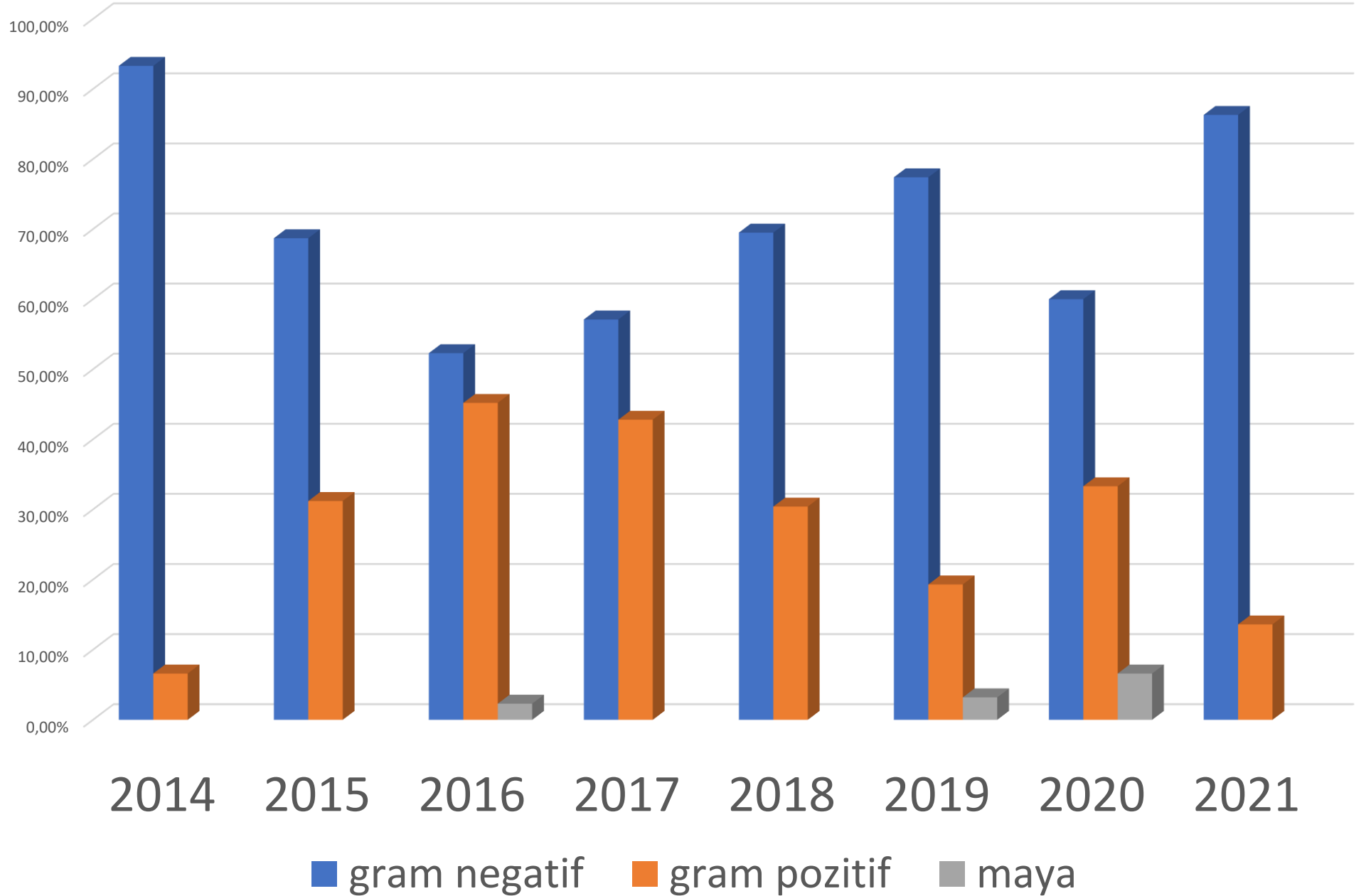
**131 (%86,7)'inde monomikrobiyal:**

- 93 (%71,0)'ünde GNB
- 37 (%28,2)'sinde GPB
- 1 (%0,8)'inde maya

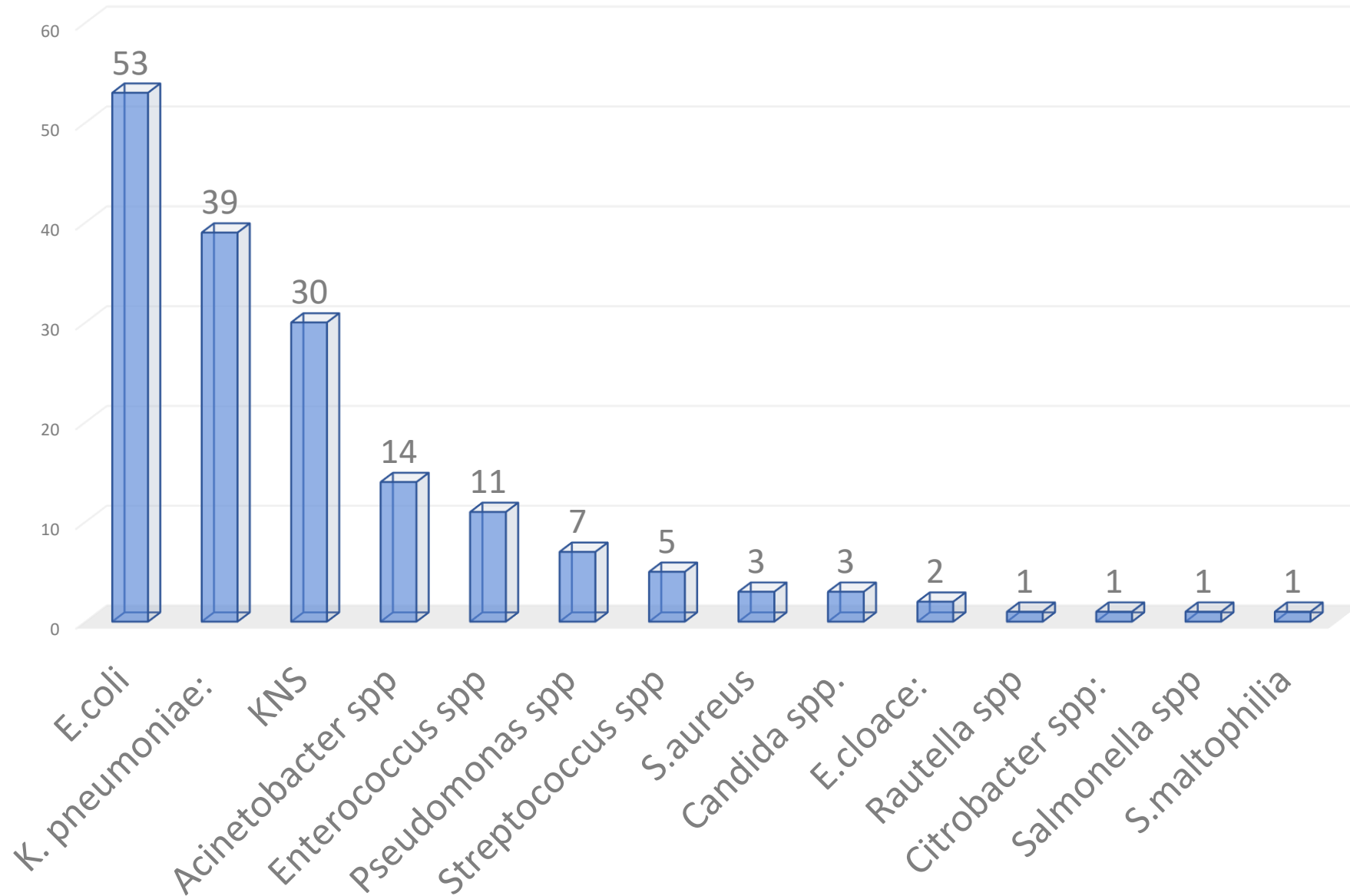
**20 (%13,3)'sinde polimikrobiyal**

- 10 (%50)'u GNB+GNB,
- 6 (%30)'sı GPB + GNB,
- 2 (%10)'si GPB+GPB,
- 2 (%10)'si ise GPB+maya

# Yıllara Göre Etkenlerin Dağılımı



# İzole Edilen Etkenler

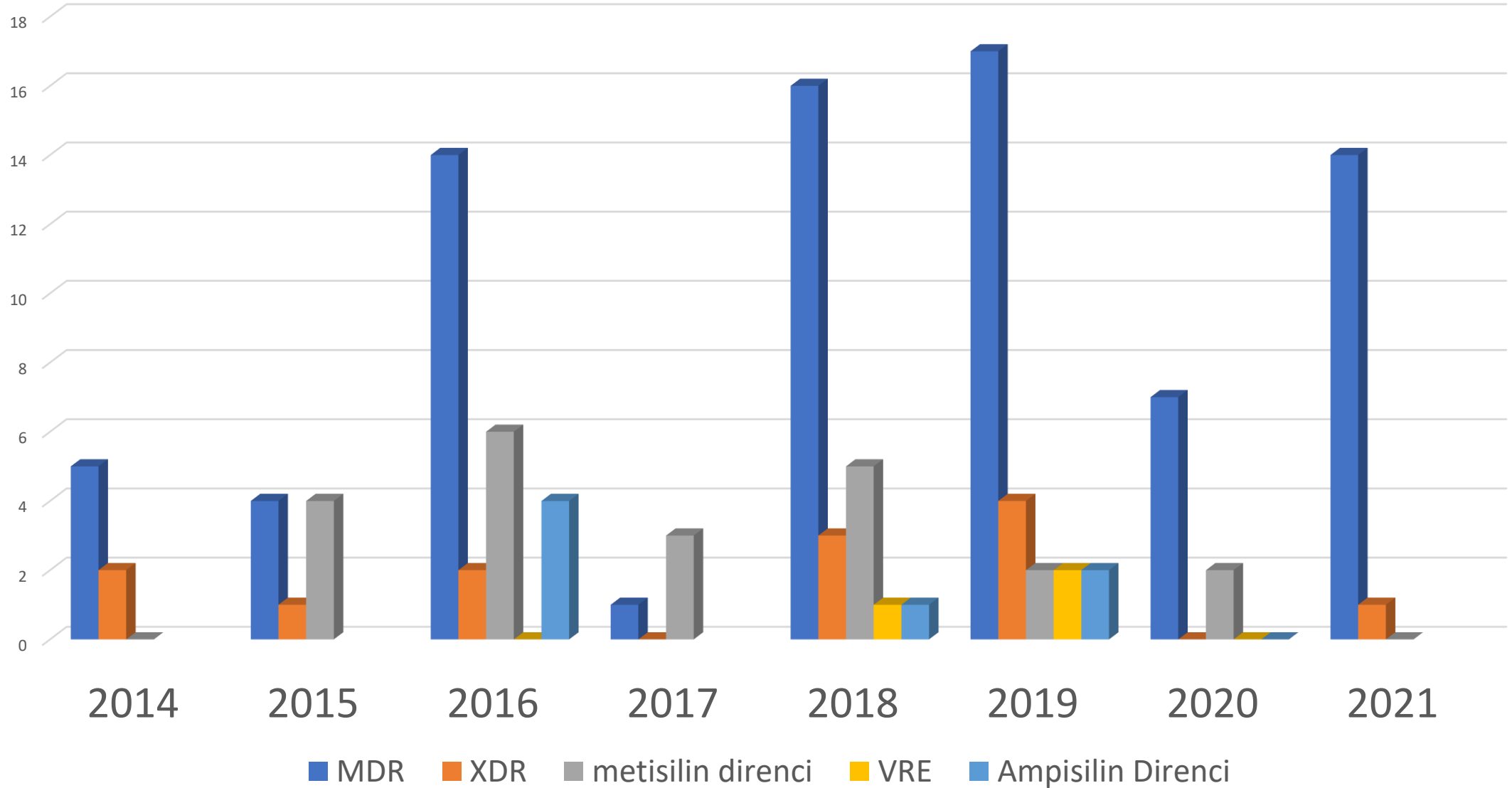


<b>ANTİBİYOTİK</b>	<b>Direnç profili</b>	<b>negatif stafilokok [n:30, (%) ]</b>	<b>Enterococcus spp. [n:11, (%) ]</b>	<b>S.aureus [n:3,(%) ]</b>
Ampisilin	duyarlı	26 (%86,7)	4 (%36,4)	-
	dirençli	4 (%13,3)	<u>7 (%63,6)</u>	-
Sefoksitin	duyarlı	9 (%30)	-	2 (%66,7)
	dirençli	<u>21 (%70)</u>	-	<u>1 (%33,3)</u>
Amikasin	duyarlı	-	11 (%100)	-
	dirençli	-	0 (%0)	-
Gentamisin	duyarlı	20 (%66,7)	11 (%100)	2 (%66,7)
	dirençli	10 (%33,3)	0 (%0)	1 (%33,3)
Levofloksasin	duyarlı	12 (%40)	10 (%90,9)	3 (%100)
	dirençli	18 (%60)	1 (%9,1)	0 (%0)
Siprofloksasin	duyarlı	11 (%36,7)	2 (%18,2)	2 (%66,7)
	dirençli	19 (%63,3)	9 (%81,8)	1 (%33,3)
Klindamisin	duyarlı	14 (%46,7)	6 (%54,5)	3 (%100)
	dirençli	16 (%53,3)	5 (%45,5)	0 (%0)
Vakomisin	duyarlı	30 (%100)	8 (%72,7)	3 (%100)
	dirençli	0 (%0)	<u>3 (%27,3)</u>	0 (%0)
Teikoplanin	duyarlı	29 (%96,7)	9 (%81,8)	2 (%66,7)
	dirençli	1 (%3,3)	2 (%18,2)	1 (%33,3)
Linezolid	duyarlı	30 (%100)	11 (%100)	3 (%100)
	dirençli	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
TMP-SXT	duyarlı	15 (%50)	3 (%27,3)	2 (%66,7)
	dirençli	15 (%50)	8 (%72,7)	1 (%33,3)
Tetrasiklin	duyarlı	10 (%33,3)	-	2 (%66,7)
	dirençli	20 (%66,7)	-	1 (%33,3)

<b>ANTİBİYOTİK</b>	<b>Direnç profili</b>	<b><i>K.pneumoniae</i> [n:39,(%) ]</b>	<b><i>E.coli</i> [n:53,(%) ]</b>	<b><i>Acinetobacter spp</i> [n:14,(%) ]</b>	<b><i>Pseudomonas spp</i> [n:7,(%) ]</b>	<b><i>E. cloace</i> [n:2,(%) ]</b>	<b>Diğer [n:4,(%) ]</b>	<b>Toplam [n:119(%)</b>
Ampisilin	duyarlı	-	11 (%20,8)	-	-	-	2 (%50)	-
	dirençli	-	42 (%79,2)	-	-	-	2 (%50)	-
Ampisilin/ Sülbaktam	duyarlı	-	50 (%94,4)	12 (%85,7)	-	-	4 (%100)	-
	dirençli	-	3 (%5,6)	2 (%14,3)	-	-	0 (%0)	-
Amoksisilin/ Klavulonat	duyarlı	16 (%41)	19 (%35,8)	-	-	1 (%50)	3 (%75)	-
	dirençli	23 (%59)	34 (%64,2)	-	-	1 (%50)	1 (%25)	-
Sefuroksim	duyarlı	16 (%41)	31 (%58,5)	-	-	2 (%100)	3 (%75)	-
	dirençli	23 (%59)	22 (%41,5)	-	-	0 (%0)	1 (%25)	-
Seftriakson	duyarlı	17 (%43,6)	36 (%68)	-	-	2 (%100)	4 (%100)	-
	dirençli	22 (%56,4)	17 (%32)	-	-	0 (%0)	0 (%0)	-
Seftazidim	duyarlı	18 (%46,1)	34 (%64,2)	3 (%21,4)	4 (%57,1)	2(%100)	4 (%100)	65 (%54,6)
	dirençli	21 (%53,9)	19 (%35,8)	11 (%78,6)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	<u>54(%45,4)</u>
Sefepim	duyarlı	18 (%46,1)	34 (%64,2)	9 (%64,3)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	71(%59,6)
	dirençli	21 (%53,9)	19 (%35,8)	5 (%35,7)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	<u>48(%40,4)</u>
Piperasilin/ tazobaktam	duyarlı	22 (%56,4)	39 (%73,6)	8 (%57,1)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	79(%66,4)
	dirençli	17 (%43,6)	14 (%26,4)	6 (%42,9)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	<u>40(%33,6)</u>
İmipenem	duyarlı	37 (%94,9)	53 (%100)	6 (%42,9)	5 (%71,4)	2 (%100)	4 (%100)	107(%90)

<b>ANTİBİYOTİK</b>	<b>Direnç profili</b>	<b><i>K. pneumoniae</i> [n:39,(%) ]</b>	<b><i>E. coli</i> [n:53,(%) ]</b>	<b><i>Acinetobacter spp</i> [n:14,(%) ]</b>	<b><i>Pseudomonas spp</i> [n:7,(%) ]</b>	<b><i>E. cloace</i> [n:2,(%) ]</b>	<b>Diğer [n:4,(%) ]</b>	<b>Toplam [n:119(%)</b>
Meropenem	dirençli	2 (%5,1)	0 (%0)	8 (%57,1)	2 (%28,6)	0 (%0)	0 (%0)	<u>12(%10)</u>
	duyarlı	32 (%82)	52 (%98,1)	4 (%28,6)	6 (%85,7)	2 (%100)	4 (%100)	100(%84)
	dirençli	7 (%18)	1 (%1,9)	10 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)	<u>19(%16)</u>
Siprofloksasin	duyarlı	27 (69,2)	28 (%52,8)	6 (%42,9)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	71(%59,6)
	dirençli	12 (%30,8)	25 (%47,2)	8 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	48(%40,4)
Levofloksasin	duyarlı	27 (%69,2)	52 (%98,1)	6 (%42,9)	4 (%57,1)	2 (%100)	4 (%100)	95(%79,8)
	dirençli	12 (%30,8)	1 (%1,9)	8 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	24(%20,2)
Kolistin	duyarlı	37 (%94,9)	53 (%100)	14 (%100)	7 (%100)	2 (%100)	4 (%100)	117(%98,3)
	dirençli	2 (%5,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2(%1,7)
Tigesiklin	duyarlı	33 (%84,6)	52 (%98,1)	12 (%85,7)	6 (%85,7)	1 (%50)	3 (%75)	107(%90)
	dirençli	6 (%15,4)	1(%1,9)	2 (%14,3)	1 (%14,3)	1 (%50)	1 (%25)	12(%19)
Amikasin	duyarlı	31(%79,5)	48(%90,6)	10(%71,4)	6 (%85,7)	2 (%100)	3 (%75)	100(%84)
	dirençli	8 (%20,5)	5(%9,4)	4(%28,6)	1 (%14,3)	0 (%0)	1 (%25)	19(%16)
Gentamisin	duyarlı	10 (%25,6)	32(%60,4)	7(%50)	6 (%85,7)	2 (%100)	3 (%75)	60(%50,4)
	dirençli	29 (%74,4)	21(%39,6)	7(%50)	1 (%14,3)	0 (%0)	1 (%25)	59(%49,6)
TMP/SXT	duyarlı	12 (%30,8)	11(%20,8)	6(%42,9)	-	1 (%50)	3 (%75)	-
	dirençli	27 (%69,2)	42(%79,2)	8(%57,1)	-	1 (%50)	1 (%25)	-

# Yıllara Göre Etkenlerin Direnç Dağılımı





İzole edilen 119 (%69,5) GNB :

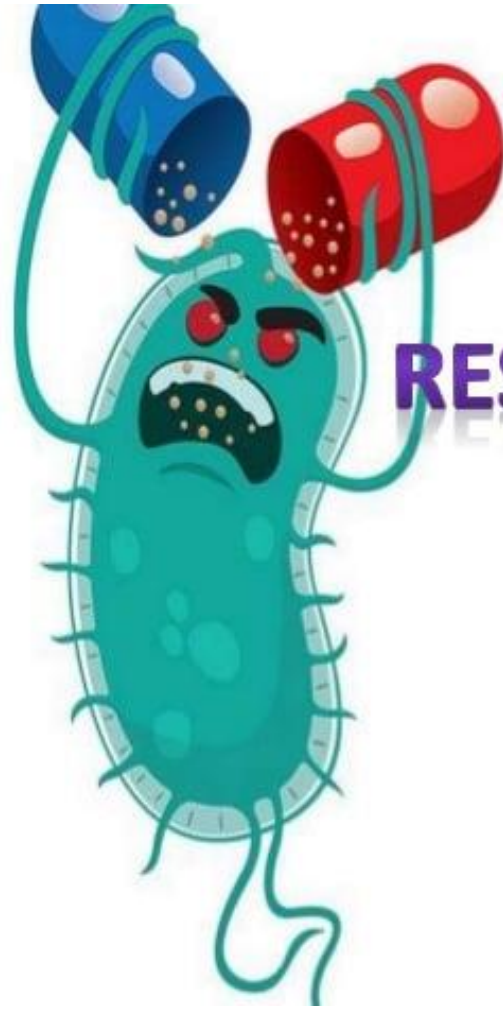
- **78 (%65,5)**'i **MDR** bakteri,
- **13 (%10,9)**'ü **XDR** bakteri
- **1 (%0,84)**'i ise **PDR** bakteri

İzole edilen etkenin MDR ya da XDR olmasının mortaliteyi arttırdığı saptandı (p=0,005 - p=0,001)

## SONUÇ:

- Hastanemizde antibiyotik direnç oranlarının yüksek olduğunu tespit ettik.
- GNB'lerde sefepim'e %40, seftazidim'e %45, piperasilin tazobaktam'a ise %34 oranında direnç tespit ettik.
- Başlanan empirik antibiyotik tedavisinin etkeni kapsamı durumunda mortalitenin anlamlı oranda azaldığını tespit ettik.
- Empirik tedavi seçiminde hastane epidemiyolojik verilerini bilerek tedavi başlamak doğru ve etkin tedavi için çok önemlidir.
- Hastanedeki epidemiyolojik verilerin ve direnç profillerinin belirli aralıklarla taranarak takip edilmesi gerekir.

*TEŞEKKÜRLER...*



**ANTIMICROBIAL  
RESISTANCE – A CAUSE  
FOR CONCERN**