

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği'ndeki İnfeksiyonların Değerlendirilmesi

Evaluation of Infections in an Adult Hematology Clinic of Antalya Education and Research Hospital

Derya Seyman¹, Nefise Öztoprak¹, Erdal Kurtoğlu², Filiz Kızılateş¹, Hande Berk¹

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği'nde takip edilen hastalarda gelişen infeksiyon tipleri, izole edilen patojenlerin dağılımı ve antimikrobiyal direnç profilleri irdelendi.

Yöntemler: Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği hekimleri tarafından konsülte edilen hematolojik maligniteli hastalarda gelişen infeksiyon atakları geriye dönük incelendi.

Bulgular: Hematolojik malignite tanısı olan 35 hastada 57 infeksiyon atağı gözlemlendi. Hastaların yaş ortalaması 48.64±18.45 (19-78) yılı ve %71.4'ü erkekti. Akut lösemi en sık görülen primer hastalığı (%62.9). İnfeksiyon ataklarının %84.2'si mikrobiyolojik olarak, %15.8'i klinik infeksiyon olarak tanımlandı. En sık görülen infeksiyon atakları, %43.9 primer bakteriyemi, %12.3 pnömoni ve %10.5 herpes zosterdi. Gram-negatif bakteriler %52.9 oranla en sık izole edilen etkeni. Otuz bakteriyemi atağının 14 (%46.7)'ünden Gram-pozitif bakteriler sorumluydu. Bunu 13 (%43.3) atakla Gram-negatif bakteriler ve 3 (%10) atakla *C. albicans* takip etti. Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz üretimi *Escherichia coli* izolatlarının %35.7'sinde saptandı. Fluorokinolon direnci *E. coli* izolatlarının %28.6'sında bulundu. *Staphylococcus aureus* izolatlarının hepsi metisiline duyarlı iken koagülaz-negatif stafilokok izolatları metisiline dirençliydi. İnfeksiyona atfedilen mortalite hızı %8.6 idi.

Sonuçlar: Beklenen bakteriyel izolatların olası duyarlılık profillerine göre uygun empirik antimikrobiyal tedavinin başlanması hayat kurtarıcı bir yaklaşımdır. Yıllar içinde değişen flora ve bölgesel antibiyotik direnç paternleri göz önüne alındığında, hematoloji hastalarının bakteriyel epidemiyolojik verilerinin sürekli, aktif sürveyansla takip edilmesi gereklidir.

Klimik Dergisi 2013; 26(1): 21-5.

Anahtar Sözcükler: İnfeksiyon atakları, hematolojik neoplaziler.

Abstract

Objective: We evaluated the type of infections, spectrum of isolated pathogens and the profile of antimicrobial resistance in patients with hematologic malignancy admitted to Adult Hematology Clinic of Antalya Education and Research Hospital.

Methods: Infectious episodes developing in patients with hematologic malignancy and consulted by Infectious Diseases and Clinical Microbiology specialists between January 2011 and December 2012 were retrospectively reviewed.

Results: A total of 57 infectious episodes were documented in 35 patients with hematologic malignancy. The average age of the patients was 48.64±18.45 (19-78) years and 71.4% of the patients were male. Acute leukemia was the most common primary disease (62.9%). Microbiologically and clinically documented infections were 84.2% and 15.8%, respectively. The most common infectious episodes were bacteremia (43.9%), pneumonia (12.3%) and herpes zoster (10.5%). Gram-negative bacteria were the most frequently isolated pathogens (52.9%). Among 30 episodes of bloodstream infections, Gram-positive bacteria accounted for 14 (46.7%) episodes. Extended spectrum β-lactamase was detected in 35.7% of *Escherichia coli* isolates. 28.6% of *E. coli* were resistant to fluoroquinolones. While all of *Staphylococcus aureus* isolates were susceptible to methicillin, isolates of coagulase-negative staphylococci were resistant to methicillin. Mortality attributed to infection was 8.6%.

Conclusions: Proper empirical antimicrobial therapy based on the susceptibility pattern of potential bacterial isolates is a life-saving approach. Bacterial epidemiologic data of hematological patients should be followed with a continuous and active surveillance system, while taking into account the changing flora and regional resistance pattern to antibiotics over the years.

Klimik Dergisi 2013; 26(1): 21-5.

Key Words: Infectious episodes, hematologic neoplasms.

XVI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya)'nde bildirilmiştir.
Presented at the Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (13-17 March 2013, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Derya Seyman, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye
Tel./Phone: +90 242 249 44 00 Faks/Fax: +90 242 249 44 62 E-posta/E-mail: seymander@gmail.com

(Geliş / Received: 14 Mart / March 2013; Kabul / Accepted: 20 Mart / March 2013)

DOI: 10.5152/kd.2013.06



Giriş

Nötrofiller doğal bağışıklık sisteminin en önemli elemanıdır. Mikroorganizmaların tanınmasından ve fagosite edilerek öldürülmesinden sorumludur. Özellikle solid veya hematolojik malignitelere, kemoterapötik ajan kullanımına bağlı olarak nötropeni gelişimi riski yüksektir. Nötropeni gelişimi enfeksiyonların sıklığı ve şiddetini anlamlı düzeyde artırmaktadır (1). Hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni dışında beslenme bozuklukları, mukozal lezyonlar, splenik disfonksiyon, anatomik bariyerlerin bozulması (invazif girişimler, operasyonlar, yabancı cisimler vb.) gibi pek çok faktör de enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur.

Kemoterapötik ajanlardan daunorubisin, metotreksat ve vinkristin fagositozu ve granülositlerin bakterisidal aktivitelerini inhibe ederek enfeksiyon riskini daha da artırır. Özellikle sitozin arabinosid, tüm gastrointestinal sistemde mukozal bütünlüğü bozarak, mukozit oluşturur ve fırsatçı patojenlerin vücuda girişini kolaylaştırır. Bu hastaların çoğunluğunda enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların ana giriş kapısı hastanın kendi gastrointestinal sistemidir (2).

Bakteriyel enfeksiyonlar hematolojik maligniteli hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında yer alır. Son yıllarda bakteriyel enfeksiyonların etken ve antimikrobiyal duyarlılık paterni değişmektedir. Gram-negatif mikroorganizmaların prevalansı azalırken, Gram-pozitif mikroorganizmaların prevalansı artmaktadır (3). Bölgesel etkenler ve duyarlılık paternlerini bilmek, bu hastalarda uygun empirik antimikrobiyal tedavinin planlanılmasındaki en önemli yol göstericidir.

Bu çalışmada, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği'nde takip edilen hastalarda gelişen enfeksiyon tipleri, etkenlerin dağılımı ve direnç profilleri irdelenmiştir.

Yöntemler

Bu çalışma, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen hematolojik malignite öyküsü olan hastalarda retrospektif olarak yürütüldü. Çalışma grubunu, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği uzmanları tarafından konsülte edilen ve takibe alınan hastalar oluşturdu. Hastaların demografik, klinik ve mikrobiyolojik verileri hazırlanan hasta takip formuna kaydedildi. Hastalarda ateş ve nötropeni tanımları Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu (4)'na göre yapıldı. Nötropeni, nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ ün altında olması veya nötrofil düzeyinin $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak; ateş, aksiller bölgeden ölçülen vücut sıcaklığının bir saat boyunca $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arasında olması veya tek seferde 38.3°C ve üstünde ölçülmesi olarak tanımlandı. Erişkin Hematoloji Kliniği'nde yatan ve ateşi olan her hastanın akciğer grafisi çekildi. Gerekli görülen hastalarda toraks bilgisayarlı tomografisi gibi ileri radyolojik incelemeler yapıldı. Rutin olarak tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, serum transaminaz değerleri, elektrolit seviyeleri çalışıldı; kan, idrar ve boğaz kültürleri yapıldı. Ayrıca hastaların olası enfeksiyon bölgelerinden de örnekler (kateter yerinden pü, kateter ucu, yara yeri, balgam, dışkı vb.) alınarak gerekli mikrobiyolojik

incelemeler (direkt mikroskopik inceleme, kültür) için hastanemizin Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na en kısa sürede ulaştırıldı. Örneklerin tümü eozin-metilen mavisi ve %5 koyun kanlı agara; solunum yolu örnekleri ayrıca çikolata agarına ekildi. Plaklar 35°C 'de 24 saatlik inkübasyon sonrası değerlendirildi. Üreyen bakterilerin idantifikasyonu klasik yöntemlerle ve otomatize sistem (Phoenix Becton Dickinson ID, Sparks, ABD) ile yapıldı. Suşların antimikrobiyal duyarlılıkları ve direnç paternleri otomatize sistemle belirlendi. GSBL üretimi çift sinerji testiyle de doğrulandı. Solunum yolu viral etkenlerinin tanımlanması için örnekler İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Ulusal Influenza Referans Laboratuvarı'na gönderildi.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre değerlendirilen hastalarda klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, enfeksiyon bölgesiyle ilgili semptomlar, belirtiler veya tanısal radyolojik bulguların saptandığı, ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyonlar (alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, perianal enfeksiyon vb.); mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonsa klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin saptandığı enfeksiyonlar şeklinde tanımlandı.

Bulgular

Çalışma periyodu boyunca hematolojik malignite tanısı olan 35 hastada 57 enfeksiyon atağı gözlemlendi. Hastaların 25 (%71.4)'i erkek, 10 (%28.6)'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 48.64 ± 18.45 (19-78) yıl olarak bulundu. Hastalarda en sık görülen iki hematolojik malignite akut myeloblastik lösemi ve akut lenfoblastik lösemi (%62.9, n=22) idi. Hastaların 7'sinde eşlik eden başka bir kronik hastalık vardı. Bunlardan en sık görüleni diabetes mellitus (%57) idi. Enfeksiyon tespit edilen hematolojik maligniteli hastaların yatış süresi ortalama 34.5 gün olarak saptandı. Enfeksiyon ataklarının %82.5'inde hastalar nötropenikti ve ortalama nötropeni süresi 17.5 gündü. Enfeksiyon ataklarının 48 (%84.2)'i mikrobiyolojik enfeksiyon olarak; 9 (%15.8)'u klinik enfeksiyon olarak tanımlandı. Enfeksiyon ataklarının dağılımlarına bakıldığında, 25 (%43.9)'i primer bakteriyemi, 7 (%12.3)'si pnömoni, 6 (%10.5)'si herpes zoster, 5 (%8.8)'i kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDİ), 4 (%7)'ü akut bronşit, 3 (%5.3)'ü H1N1 influenza A, 3 (%5.3)'ü üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ), 3 (%5.3)'ü yumuşak doku enfeksiyonu ve 1 (%1.8)'i rotavirus gastroenteriti idi.

Enfeksiyon ataklarında tespit edilen etkenlerin dağılımı Tablo 1'de yer almaktadır. İzole edilen mikroorganizmaların 27'si (%52.9) Gram-negatif, 17'si (%33.3) Gram-pozitif, dördü (%7.8) viral etken (üçü influenza A [H1N1], biri rotavirus), üçü (%5.9) *Candida albicans* idi. Bakteriyemi ataklarındaki etkenlerin dağılımıysa Tablo 2'de sunulmaktadır. Etkenlerin 14'ü (%46.7) Gram-pozitif, 13'ü (%43.3) Gram-negatif ve üçü (%10) *C. albicans* idi. Toplam 30 bakteriyemi atağının beşi (%16.7) KİKDİ'dir. KİKDİ etkenlerinin hepsi Gram-pozitif bakterilerdi; koagülaz-negatif stafilkoklar (KNS) %60, *S. aureus* %40 oranında izole edildi.

İzole edilen tüm Gram-pozitif izolatların %76.5 (13/17)'i stafilkok, %17.6 (3/17)'si *Streptococcus*, %5.9 (1/17)'u *Enterococcus* türleriydi. *S. aureus* suşlarının hepsi metisiline duyarlıyken, KNS'lerin hepsinde metisilin direnci vardı. Enterokok ampisiline duyarlıydı. Gram-negatif izolatlarda *E. coli*

(%51.9) birinci sırada izole edilen bakteriyken, bunu *Klebsiella pneumoniae* (%22.2), *Pseudomonas aeruginosa* (%11.1), *Acinetobacter baumannii* (%7.4), *Serratia* spp. (%3.7) ve *Citrobacter* spp. (%3.7) takip etmekteydi. Sadece *E. coli* izolatlarının %35.7'sinde GSBL üretimi vardı. *E. coli*'lerin %42.9'unda seftriakson, %35.7'sinde sefepim, piperasilin-tazobaktam ve gentamisin, %28.6'sında kinolon direnci saptandı. *Klebsiella* suşlarında en sık piperasilin-tazobaktam (%50) direnci gözlemlendi; kinolon direnci saptanmadı. *Enterobacteriaceae* üyelerinin hepsi karbapeneme duyarlı iken *P. aeruginosa* izolatlarının %33.3 (1/3)'ü, *A. baumannii* izolatlarının %50 (1/2)'si karbapeneme dirençliydi.

Bu hastalardaki kaba mortalite hızı %14.3 (5/35), enfeksiyona atfedilen kaba mortalite hızı ise %8.6 (3/35) idi. Enfeksiyon nedeniyle mortalite gelişen hastalardan birinde GSBL-pozitif *E. coli* etkenli bakteriyemi, birinde *E. coli* etkenli pnömoni, diğerinde *K. pneumoniae* etkenli bakteriyemi tespit edildi.

İrdeleme

Hematolojik maligniteli hastalarda en sık gelişen ve hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar bakteriyel enfeksiyonlardır (5). Bu hastalarda yaklaşık %30-60 oranında enfeksiyon gelişmektedir. Sıklıkla karşılaşılan enfeksiyon odakları kan, akciğer, üriner sistem, deri, yumuşak doku ve gastrointestinal sistemdir (6-8). Enfeksiyon odaklarının dağılımı merkezlere ve hatta aynı merkezde yıllara göre farklılık gösterebilmektedir. Roongpoovapatr ve arkadaşları (9)'nın febril nötropenik hastalarda 10 yıllık süreç içinde enfeksiyonların değişimlerini saptamaya yönelik yaptığı çalışmada, 1994-1995 yıllarında pnömoniyi, bakteriyemi ve ÜSİ takip ederken, 2006 yılında bakteriyemi, ÜSİ ve pnömoninin takip ettiği bildirilmiştir. Genel olarak primer bakteriyemi en sık tanımlanan enfeksi-

yondur (10-13). Ancak ÜSİ veya pnömoninin primer bakteriyemiden daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (6,14). Çalışmamızda primer bakteriyemi (%43.9) en sık görülen enfeksiyonken, pnömoni (%12.3), herpes zoster (%10.5) ve KIKDİ (%8.8) takip eden diğer enfeksiyonlardı.

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen enfeksiyonlardan öncelikle Gram-negatif bakteriler sorumludur (7,9,11,15,16). Bu çalışmada tüm kültür örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların %52.9'unu Gram-negatif bakteriler, %33.3'ünü Gram-pozitif bakteriler ve %5.9'ünü *C. albicans* oluşturmaktaydı. Günümüzde, izole edilen Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroorganizmaların çoğunluğunda *E. coli* veya *K. pneumoniae* ile KNS'nin ön planda etken olduğu gözlenmektedir (9,10,13,17,18). Bizim çalışmamızda da Gram-pozitifler içinde en sık izole edilen bakteri KNS iken *E. coli* en sık izole edilen Gram-negatif bakteriydi.

Son yıllarda Gram-negatif mikroorganizmalarda artan antibiyotik direnci önemli bir sorundur (11,18-22). Hematolojik maligniteli hastalar dahil olmak üzere, toplum veya hastane kaynaklı enfeksiyonlarda GSBL üreten izolat oranlarında anlamlı artış olduğu bilinmektedir. Hindistan'da febril nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada, GSBL üretimi *Klebsiella*'da %81, *E. coli*'de %60 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (11). Bizim merkezimizde *E. coli*'lerin %35.7'sinde GSBL üretimi saptandı.

GSBL üreten Gram-negatif bakteriler üçüncü kuşak sefalosporinlere ve daha az oranda piperasilin-tazobaktam gibi bazı β -laktamaz inhibitörlü β -laktamlara dirençli olduğu için febril nötropenik hastalarda ilk seçenek olan bu antibiyotiklerin kullanılmaması hem tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, hem de mortalitenin artışına katkıda bulunmaktadır. Cornejo-Juárez ve arkadaşları (19) hematolojik maligniteli hastalarda GSBL-pozitif *E. coli* ile sefalosporine duyarlı *E. coli* bakteriyemilerini karşılaştırmışlardır. Önceden hastaneye yatışla sefalosporin kullanımının GSBL-pozitif *E. coli* bakteriyemisi için en önemli risk faktörleri ve GSBL-pozitif *E. coli* bakteriyemili hastalarda uygun olmayan empirik antibiyotik tedavi oranının yüksek olmasından dolayı mortalitenin yüksek ol-

Tablo 1. Enfeksiyon Ataklarındaki Etkenlerin Dağılımı

Etkenler	Sayı	(%)
Gram-negatif bakteriler	27	(52.9)
<i>E. coli</i>	14	(27.6)
<i>K. pneumoniae</i>	6	(11.8)
<i>P. aeruginosa</i>	3	(5.9)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	(3.9)
<i>Serratia</i> spp.	1	(1.9)
<i>Citrobacter</i> spp.	1	(1.9)
Gram-pozitif bakteriler	17	(33.3)
Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok	8	(15.7)
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	5	(9.8)
<i>Streptococcus</i> spp.	3	(5.9)
<i>Enterococcus</i> sp.	1	(1.9)
<i>Candida albicans</i>	3	(5.9)
Viral etken*	4	(7.8)
Toplam	51	(100)

*Üçü influenza A [H1N1], biri rotavirus.

Tablo 2. Bakteriyemi Ataklarındaki Etkenlerin Dağılımı

Etkenler	Sayı	(%)
Gram-negatif bakteriler	13	(43.3)
<i>E. coli</i>	10	(33.3)
<i>K. pneumoniae</i>	2	(6.6)
<i>Citrobacter</i> spp.	1	(3.3)
Gram-pozitif bakteriler	14	(46.7)
Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok	8*	(26.6)
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	4 [†]	(13.3)
<i>Streptococcus</i> spp.	2	(6.6)
<i>Candida albicans</i>	3	(10)
Toplam	30	(100)

*Üç hastada KIKDİ var. [†]İki hastada KIKDİ var.

duğu bildirilmiştir. Çalışmamızda infeksiyona bağlı mortalite gelişen u hastanın birinde GSBL-pozitif *E. coli* bakteriyemisi tespit edildi.

Günümüzde kinolon direnci *E. coli* suşlarının %33-50'sinde, *Klebsiella* suşlarının %13-20'sinde görülmektedir (18,20). Cattaneo ve arkadaşları (21) tarafından yapılan bir araştırmada, kinolon direncinin en sık görülen antibiyotik direnç tipi olduğu, bakteriyel izolatların %56.1'inde geliştiği; ayrıca kinolon dirençli *E. coli* suşlarının, tüm izolatların %20.1'inden, *E. coli*'lerin %86.8'inden sorumlu olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda *E. coli* suşlarında kinolon direnci %28.6'dı. *Klebsiella* suşlarında kinolon direncine rastlanmadı.

Hematoloji kliniklerinde karbapenem dirençli *Pseudomonas*, *Acinetobacter* ve *Enterobacteriaceae* türleri önemli bir sorundur (22,23). Çalışmamızda *Enterobacteriaceae* üyelerinin hepsinin karbapeneme duyarlı ve az sayıda izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin yaklaşık yarısının karbapeneme dirençli olması dikkat çekiciydi.

Hematolojik maligniteli hastalarda primer bakteriyemi etkenlerinin dağılımı dekadlar boyunca değişim göstermektedir. 1960'lara kadar Gram-pozitif koklar ilk sırada yer alırken, ̢-laktamaza dirençli antistafilokoksik antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle Gram-negatif mikroorganizma oranının arttığı görülmüştür. Son iki dekada tekrar Gram-pozitif mikroorganizmalara doğru bir epidemiyolojik değişimin olduğu gözlenmiştir (10,24). Benzer şekilde, ölkemizden de febril nötropenik hastalarda öncelikle Gram-pozitif mikroorganizmaların bakteriyemi etkeni olduğu bildirilmekle birlikte, çok yakın zamanda Horasan ve arkadaşları (25) Gram-negatif etkenli bakteriyemi sıklığında anlamlı artış olduğunu, Gençler ve arkadaşları (26) ise Gram-pozitif etkenli bakteriyemi sıklığında azalma olmakla birlikte yerini dirençli Gram-negatif bakterilere bıraktığını bildirmişlerdir. Bizim alışmamızda da bakteriyemi ataklarının %46.7'sinden Gram-pozitif bakteriler, %43.3'ünden Gram-negatif bakteriler ve %10'undan *Candida*'lar sorumluydu. Gram-pozitif bakteriler (14/30) birinci sırada izole edilen patojenler olmasına rağmen, Gram-negatif bakterilerle (13/30) arasında anlamlı bir fark görülmedi. Gram-pozitif bakteriyemi ataklarının %57.1'inden KNS, %28.6'sından metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve %14.3'ünden streptokoklar sorumlu idi. KNS'lerin hepsi metisiline direnliyen *S. aureus*'ların hepsi metisiline duyarlıydı. İzolatların hiçbirinde vankomisin direnci saptanmadı. Hematolojik maligniteli hastalarda, KNS bakteriyemi kaynağı hastaların kendi deri ve mukoza florasındaki KNS suşlarıdır. Bu suşlar özellikle kemoterapi alan hastalarda metisilinle birlikte birçok farklı gruptan antibiyotiğe dirençli olup kolonizasyonu kematerapötik tedavi bittikten sonra 2-3 ay daha devam etmektedir (27). Çalışmamızda, MSSA bakteriyemisi yeni tanı koyulan hastalarda ilk infeksiyon atağı olarak gelişmesine karşın, metisiline dirençli KNS (MRKNS) bakteriyemisi hematolojik malignite nedeniyle uzun zamandır takip edilen ve sık hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda muhtemel MRKNS kolonizasyonunu takiben gelişmiştir.

Bakteriyemi gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri santral venöz kateter (SVK) takılmasıdır. Hematolojik maligniteli ve solid tümörlü hastalarda SVK takılması sonrası bakteriyemi gelişiminin araştırıldığı bir çalışmada, SVK'nin her

iki grupta da bakteriyemi gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu; SVK takılmasının hematolojik maligniteli hastalarda solid tümörlü hastalara göre bakteriyemi gelişimini 10 kat artıran faktör olduğu saptanmıştır (28). Raad ve arkadaşları (29) benzer başka bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda Gram-pozitif bakteriyemilerin %55'nin, Gram-negatif bakteriyemilerin %19'nun SVK ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda tüm bakteriyemi ataklarının %16.7'si, Gram-pozitif bakteriyemilerin %35.7'si SVK ile ilişkili bulundu. KIKDİ ataklarında MRKNS %60, MSSA %40 oranında etken olarak izole edildi, Gram-negatif etken saptanmadı.

Hematolojik maligniteli hastalarda kandidemi mortalitenin önemli nedeni olup akut lösemi tanılı hastalarda daha sık görülmektedir. *C. albicans* dışı *Candida* türleri bu grup hastalarda en genel kandidemi etkenleridir (30). Merkezlere göre *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin dağılımı farklılıklar göstermekle beraber, son çalışmalarda özellikle *C. krusei*'nin ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (31,32). Çalışmamızda izole edilen tüm kandidemi etkenleri *C. albicans* ve hastaların %66.7'sinin primer tanısı ALL idi.

Herpes zoster hematolojik maligniteli hastalarda normal popölasyona göre yaklaşık 5 kat fazla görülmektedir. Herpes zoster gelişimi riski yaş ve immünoşüpresyon düzeyi arttıka artar. Özellikle tedavinin ilk bir yılı içinde sık gözlenir (33,34). Çalışmamızda üçüncü sıklıkta görülen herpes zoster infeksiyonu literatürle uyumlu olarak hastaların %83.3 (5/6)'ünde immünoşüpresif tedavinin birinci yılı içinde görüldü.

H1N1 influenza A infeksiyonu hematolojik maligniteli hastalarda daha ciddi seyir göstermektedir (35). Hastalarımızın hematolojik malignite dışında komplike edici pulmoner veya kardiyak ek risk faktörlerinin olmamasının ve antiviral tedavinin literatürde önerildiği gibi ilk iki gün içinde ve on gün boyunca verilmesinin komplikasyon ve mortalite gelişimini önlediği düşünöldü.

Hematolojik maligniteli hastalarda infeksiyonlar ve özellikle bakteriyemi en sık bilinen mortalite nedenidir. Tüm infeksiyonlara bağlı mortalite oranları %6-8.7 iken (7,8) sadece bakteriyemiye bağlı mortalite oranlarıysa daha yüksek (%10-33) saptanmıştır (17,24). Özellikle Gram-pozitif bakteriyemilerden; *S. aureus* bakteriyemisi yüksek mortalite, KNS bakteriyemisi düşük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (25,36). Hastalarımızda tüm infeksiyonlara atfedilen kaba mortalite oranı %8.6 (3/35), bakteriyemiye atfedilen kaba mortalite oranı %10 (2/20) bulundu.

Sonuç olarak, bu çalışmada febril nötropenik hastaların empirik antimikrobiyal tedavilerini yönlendirme konusunda faydalı bilgiler elde edilmiştir. Öncelikle her merkez kendi lokal epidemiyolojik verilerinin kesintisiz toplanmasını sağlamalıdır. Bu hastaların empirik tedavisinin, bu veriler ışığında planlanması en doğru yaklaşımdır. Ayrıca antibiyotik direncini azaltmak için, izole edilen mikroorganizmaların sıklığı bilinmeli; antibiyotik duyarlılık profillerine göre antibiyotik kullanım politikaları, profilaksi ve empirik tedavi rehberleri hazırlanmalıdır.

ıkar atışması

Yazar, herhangi bir çıkar atışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Rapoport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Semin Oncol.* 2011; 38(3): 424-30. [\[CrossRef\]](#)
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl. 4): 240-5. [\[CrossRef\]](#)
- Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(Suppl. 1): 7-10. [\[CrossRef\]](#)
- Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora.* 2004; 9(1): 5-28.
- Pizza PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* 1999; 341(12): 893-900. [\[CrossRef\]](#)
- Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol.* 2000; 17(2): 111-6. [\[CrossRef\]](#)
- Ghosh I, Raina V, Kumar L, et al. Profile of infections and outcome in high-risk febrile neutropenia: experience from a tertiary care cancer center in India. *Med Oncol.* 2012; 29(2): 1354-60. [\[CrossRef\]](#)
- Pagano L, Caira M, Rossi G, et al. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2012; 91(5): 767-74. [\[CrossRef\]](#)
- Roongpoovapatr P, Suankratay C. Causative pathogens of fever in neutropenic patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(7): 776-83.
- Gaytán-Martínez J, Avila-Morán M, Mata-Marín JA, et al. Prevalence of bacterial infections and patterns of bacterial susceptibility among patients with fever, neutropenia, and hematological neoplasias. *Gac Med Mex.* 2011; 147(4): 325-32.
- Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010; 26(2): 49-55. [\[CrossRef\]](#)
- Güven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer.* 2006; 14(1): 52-5. [\[CrossRef\]](#)
- Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004; 16(1): 18-22.
- Gençer S, Salepçi T, Ozer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect.* 2003; 47(1): 65-72. [\[CrossRef\]](#)
- Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(8): 1144-5. [\[CrossRef\]](#)
- Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Derg.* 2007; 29(5): 376-80.
- Hammerstrøm J, Røym AL, Gran FW. Bacteremia in hematological malignant disorders. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2008; 128(15): 1655-9.
- Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J Formos Med Assoc.* 2004; 103(7): 526-32.
- Cornejo-Juárez P, Pérez-Jiménez C, Silva-Sánchez J, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35780. [\[CrossRef\]](#)
- Chen CY, Tsay W, Tang JL, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with hematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(7): 1044-51. [\[CrossRef\]](#)
- Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with hematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(3): 721-8. [\[CrossRef\]](#)
- Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(4): 799-806. [\[CrossRef\]](#)
- Liew YX, Tan TT, Lee W, et al. Risk factors for extreme-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control.* 2013; 41(2): 140-4. [\[CrossRef\]](#)
- Tumbarello M, Spanu T, Caira M, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64(3): 320-6. [\[CrossRef\]](#)
- Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit.* 2011; 17(5): CR304-9. [\[CrossRef\]](#)
- Gençer S, Ak Ö, Çağ Y, Özer S. Febril nötropenik olgularımızda kan dolaşım infeksiyonu etkenleri: 15 yıllık veri [Özet]. In: *10. Febril Nötropeni Simpozyumu* (17-19 Mayıs 2013, Ankara) *Program ve Özet Kitabı*. Ankara: Febril Nötropeni Derneği, 2013: 36.
- Ahlstrand E, Persson L, Tidefelt U, Söderquist B. Alteration of the colonization pattern of coagulase-negative staphylococci in patients undergoing treatment for hematological malignancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(7): 1679-87. [\[CrossRef\]](#)
- Pedersen G, Nørgaard M, Kiiveri M, et al. Risk of bacteremia in patients with hematological and other malignancies after initial placement of a central venous catheter. *J Long Term Eff Med Implants.* 2007; 17(4): 303-11. [\[CrossRef\]](#)
- Raad I, Hachem R, Hanna H, et al. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(8): 549-56. [\[CrossRef\]](#)
- Chen CY, Huang SY, Tsay W, et al. Clinical characteristics of candidaemia in adults with hematological malignancy, and antimicrobial susceptibilities of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-2010. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 40(6): 533-8. [\[CrossRef\]](#)
- Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect.* 2011; 77(2): 157-61. [\[CrossRef\]](#)
- Schuster MG, Meibohm A, Lloyd L, Strom B. Risk factors and outcomes of *Candida krusei* bloodstream infection: a matched, case-control study. *J Infect.* 2013; 66(3): 278-84. [\[CrossRef\]](#)
- Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(1): 82-90. [\[CrossRef\]](#)
- Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006: 368-74. [\[CrossRef\]](#)
- Minnema BJ, Husain S, Mazzulli T, et al. Clinical characteristics and outcome associated with pandemic (2009) H1N1 influenza infection in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(6): 1250-5. [\[CrossRef\]](#)
- Kang CI, Song JH, Chung DR, et al. Bloodstream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Support Care Cancer.* 2012; 20(10): 2371-8. [\[CrossRef\]](#)