

Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropeni Etkenleri

A. Atahan Çağatay¹, Metin Pınar¹, Meliha Nalçacı², Halit Özsüt¹, Haluk Eraksoy¹, Tanju Atamer², Günçağ Dinçol², Semra Çalangu¹

Özet: Hematolojik malignitesi nedeniyle hastaneye yatırılmış 104 hastanın, 238 febril nötropeni atağı sırasında alınan kültürlerinde üretilen bakteriler ve bunların duyarlılıkları incelendi. Febril nötropeni atağı sırasında yalnızca %10 oranında bakteriyemi saptandı. En sık izole edilen bakteriler sırasıyla *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilkoklar, *Enterobacter spp.* ve *Acinetobacter spp.* olarak saptandı. Antibiyotik duyarlık testlerine göre febril nötropeni atağı sırasında birincil ampirik tedavi olarak üçüncü kuşak anti-*Pseudomonas* sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonu ya da klinik duruma göre karbapenem monoterapisi kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, hematolojik malignite, β -laktamaz, infeksiyon, epidemiyoloji.

Summary: Pathogens of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. Bacteria isolated from 238 febrile neutropenia attacks of 104 hospitalized patients with hematologic malignancies and their susceptibilities were investigated. During febrile neutropenia attacks, only 10% of patients had bacteremia. The most common isolates were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, methicillin-susceptible *S.aureus*, *Enterobacter spp.* and *Acinetobacter spp.*, respectively. According to the results of the antibiotic susceptibility tests, it was concluded that an antipseudomonal third-generation cephalosporin in combination with an aminoglycoside are still primary choice, or a carbapenem monotherapy can be preferred depending on clinical findings for initial empirical therapy during a febrile neutropenia attack.

Key Words: Febrile neutropenia, hematological malignancy, β -lactamase, infection, epidemiology.

Giriş

Kanserli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni infeksiyonlardır (1, 2). Bu hastalar konak savunması bozuk olduğu için mikroorganizmalara karşı yeterli yanıt veremezler. Bu hastalardaki infeksiyon etkenleri çoğunlukla sağlıklı bireylerde olmayan mikroorganizmalardır. Ayrıca bu hastalarda, seyrek görülse de, infeksiyon dışı ateş nedenleri akılda tutulmalıdır. Bu nedenler arasında tümör nekrozu, kanama ve pirojen etkili ilaçlar sayılabilir (2).

İnfeksiyon insidansı, granülosit sayısı ile doğrudan ilgilidir (3-5). İnfeksiyon, nötropenik hastalarda başlıca mortalite nedenidir. İnfeksiyona atfedilen ölüm yüzdesi 1960-1970 yıllarında bildirilen %70-80'den çok daha düşük olmasına karşın "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG-EORTC)" tarafından yayımlanan çalışmalara göre, malignitesinden dolayı aktif tedavi alan hastaların yaklaşık %3'ü öncelikle bir bakteriyemiden dolayı ölmektedir. Başlangıçtaki antibakteriyel tedaviye hastaların %60-80'inin olumlu yanıt vermesine karşılık bu ateşli atakların %50-60'ında infeksiyon etkeni tanımlanamaz. Bu hastalar nötropenik olduğundan, infeksiyonun klinik mikrobiyolojik olarak doğrulanması beklenmeden ampirik tedaviye başlanmalıdır (6).

Yöntemler

1 Ocak-31 Aralık 1999 tarihleri arasında hematolojik malignitesi nedeniyle hastaneye yatırılmış ve febril nötropeni tanısı almış olan 104 hastadan alınan kültürler retrospektif olarak analiz edildi. Nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ya da $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olduğu halde hızla $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşme eğilimi gösteren hastalarda ateşin bir kez 38.3°C 'nin üzerine çıkması ya da en az bir saat 38°C 'nin üzerinde kalması febril nötropeni (nötropenik ateş) olarak tanımlandı (7).

238 febril nötropeni atağı sırasında her hastadan kan kültürü (her atakta 2'şer ya da 3'er şişe) ve idrar kültürü örneği alındı. Kan kültürü örnekleri, kateteri olan hastalardan biri kateterden olmak üzere 3'er şişe olarak alındı. Genel durumu bozuk, derin anemisi olan ve damar yolu bulmakta sorun olan hastalardan 2'şer şişe kan kültürü alındı. Dekübitus ülseri ya da perianal apsesi olan hastalardan irin kültürü, kateter giriş yerinde eritem ya da trasesi boyunca indürasyon ve ağrı olan ya da kateter kalma süresi 10 günden fazla olan ya da kateterden alınan kan kültüründe üreme saptanan hastalardan kateter kültürleri, ishali olan hastalardan dışkı (özellikle maya hücreleri açısından mikroskopik incelemeyle birlikte) kültürleri alındı. Kateterler Maki yöntemi ile ekildi. Petri kutusunda ≥ 15 koloni saptandığında kateter infeksiyonu şeklinde tanımlandı (8).

Çalışmaya alınan hastalar, febril nötropeni atağı öncesinde profilaktik amaçla ya da başka bir infeksiyon nedeniyle antibiyotik almamaktaydı.

Antibiyotik duyarlık testleri, NCCLS M2-A6 ve M100-S9'da tanımlandığı gibi disk difüzyon yöntemi ile yapıldı.

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (28-31 Mayıs 2000, Stockholm)'de bildirilmiştir.

Tablo 1. İzole Edilen Mikroorganizmaların Sıklığı (n=67)

Tür	Sayı	(%)
<i>Escherichia coli</i>	20	(29)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	(16)
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	7	(11)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	(8)
Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokoklar	4	(7)
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	4	(7)
<i>Enterobacter</i> spp.	4	(7)
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	(7)
<i>Candida</i> spp.	3	(4)
<i>Enterococcus</i> spp.	2	(2)
Diğer enterik Gram-negatif çomaklar	2	(2)

(9,10). Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üretimi, çift diskli sinerji testi ile (11); indüklenebilir (*AmpC*) β -laktamaz üretimi ise disk yaklaşırma testi ile (12) araştırıldı.

Sonuçlar

104 hastanın 238 ateşli atağı değerlendirildi. Hastaların 67 (%27)'sinde bir infeksiyon etkeni saptandı.

Febril nötropeni atağı sırasında 24 (%10) kan kültüründe üreme saptandı. Kan kültüründen izole edilen bakterilerin çoğunluğunu Gram-negatif çomaklar oluşturmaktaydı. İzole edilen etkenlerin 23'ünü Gram-negatif bakteriler (12 *Escherichia coli*, 5 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Enterobacter* spp., 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Acinetobacter* spp.) oluştururken biri *Candida* sp. olarak saptandı. Kan kültüründe Gram-pozitif bakteri üretilmedi.

Bu hastalarda en sık üretilen bakteri *E. coli* (%29) idi. Sırasıyla *K.pneumoniae* (%16), metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) (%11), *P.aeruginosa* (%8), metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) (%7), metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokoklar (%7), *Enterobacter* spp. (%7), *Acinetobacter* spp. (%7), *Candida* spp. (%4), *Enterococcus* spp. (%2), ve diğer enterik Gram-negatif çomaklar (%2) üretilen öteki etkenlerdir (Tablo 1).

Gram-negatif çomaklar (n=47), ampisilin/sulbaktam, sefazolin ve sefuroksime %46, sefoksitine %49, piperasilin ve seftriaksona %73, seftazidim ve sefoperazon/sulbaktama %79, sefepim ve siprofloksasine %84, gentamisine %87, tobramisine %90, imipenem, meropenem ve netilmisine %92, amikasin %95 oranında duyarlı bulundu (Tablo 2). Gram-negatif çomakların 9'u ESBL üreten *K.pneumoniae* ya da *E.coli*; 2'si ise *AmpC* β -laktamazı üreten, *Enterobacter* spp. olarak tanımlandı.

Gram-pozitif kokların (n=18) %27'si sefazolin ve ampisilin/sulbaktama, %16'sı gentamisine, %83'ü fusidik aside, %50'si kotrimoksazole, %30'u siprofloksasine, %100'ü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulundu (Tablo 3).

İrdeleme

Bakteriyel infeksiyonlar, febril nötropenik hastalardaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (13). Geçmiş yıllarda, Gram-negatif bakterilerin daha sık etken olduğu gösterilmiştir (14,15). Bakteriyel infeksiyon etkenleri arasında Gram-pozitif bakterilerin sıklığında 1980'li yılların ortalarından bu yana belirgin bir artış dikkati çekmektedir (16).

Tablo 2. Gram-Negatif Çomakların Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları (n=47)

Antibiyotik	Sayı	(%)
Ampisilin	22	(46)
Ampisilin/sulbaktam	22	(46)
Sefazolin	22	(46)
Sefuroksim	22	(46)
Sefoksitin	23	(49)
Seftriakson	34	(73)
Sefoperazon/sulbaktam	37	(79)
Seftazidim	37	(79)
Sefepim	39	(84)
Piperasilin	34	(73)
İmipenem	43	(92)
Meropenem	43	(92)
Gentamisine	41	(87)
Tobramisin	42	(90)
Netilmisin	43	(92)
Amikasin	46	(95)
Siprofloksasin	39	(84)

Bu hastalarda infeksiyon kaynağı genellikle hastanın kendi florasıdır. Bu yüzden en sık neden kolon florasından kaynaklanan Gram-negatif enterik çomaklardır. Ancak son yıllarda bu florayı baskılamak için kinolon kullanılması, Gram-pozitiflerin etyolojide öne geçmesine, öte yandan kateter kullanımı, diğer flora etkenlerinin, yani Gram-pozitif kokların etken olmasına yol açmıştır. Nötropenik kanser hastalarında, en sık infeksiyon etkeninin Gram-pozitif bakteriler olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (1,7,17,18). En sık izole edilen bakteriler stafilokoklar ve -hemolitik streptokoklardır (1,7,15).

Çalışmamızda, hematolojik malignitesi olan hastalarda gelişen febril nötropeni atağı sırasında en sık karşılaşılan bakterilerin, son çalışmaların tersine Gram-negatif çomaklar (%69) olduğu saptandı. Hematolojik malignitesi olan ve nötropeni gelişen tüm hastalardan her anlamlı ateş atağı sırasında kültür alınmasına karşın hastaların yalnızca %10'unda bakteriyemi saptandı. Bakteriyemi etkenleri arasında Gram-pozitif kokların olmaması ve diğer kültürlerde de genel olarak Gram-pozitif bakteri sıklığının az olması, derin nötropeni olan hastalarımızda fluoro kinolon ya da kotrimoksazol gibi bir profilaktik antibiyotik kullanılmamasına ve kesin olarak gerekli olmadıkça kateterizasyondan kaçınılmış olmasına bağlanabilir. Hastanemizde yapılan bir çalışmada 56 febril nötropeni atağı sırasında alınan örneklerden 21 bakteri (9'u Gram-negatif enterik çomak, 2'si *Pseudomonas*, 8'i stafilokok, 2'si -hemolitik streptokok) üretilmiştir. Bu çalışmada profilaksi alan grup ile almayan grup arasında kültür pozitifliği açısından istatistiksel bir fark görülmemiştir (19).

Gram-negatif bakterilere en etkili antibiyotiklerin sırasıyla amikasin, karbapenemler, netilmisin, tobramisine, gentamisine, sefepim, siprofloksasin, seftazidim ve sefoperazon/sulbaktam olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Gram-pozitif bakteriler arasında glikopeptidler en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur (Tablo 3).

E.coli ve *K.pneumoniae*, izole edilen bütün etkenler arasında %45, Gram-negatif bakteriler arasında %65 gibi

Tablo 3. Gram-Pozitif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları (n=18)

Antibiyotik	Sayı	(%)
Ampisilin/sulbaktam	5	(27)
Sefazolin	5	(27)
Vankomisin	18	(100)
Teikoplanin	18	(100)
Gentamisin	3	(16)
Kotrimoksazol	9	(50)
Siprofloksasin	5	(30)
Fusidik asid	15	(83)

yüksek bir oranla çoğunluğu oluşturmaktadır. Bu bakterilerin üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç oranının yüksek olmaması, *P.aeruginosa*'nın sık oranda ürememesi, genişlemiş spektrumlu ve indüklenbilir β -laktamaz üreten izolatların sık olmaması ve ayrıca nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda komplike olmayan ateş ataklarının empirik tedavisinde üçüncü ya da dördüncü kuşak sefalosporin ya da bir karbapenem kullanılmasının, etkinlik ve mortalite açısından belirgin farklarının olmadığı gösterilmiş olması (20-22) nedeni ile empirik tedaviye anti-*Pseudomonas* etkinliği olan bir üçüncü kuşak sefalosporin + bir aminoglikozid ile başlanmasının yeterli olacağı kanısına varılmıştır. Ancak mortalitesi en yüksek olan infeksiyonların *Enterobacteriaceae* üyeleri (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) ve *P.aeruginosa* infeksiyonları olması (23,24) ve konağın immünoşüprese olması nedeni ile bu hastalar, klinik yanıt açısından yakından izlenmelidir. Özellikle klinik yanıt alınamamasına neden olabilecek ESBL ve AmpC β -laktamazı üretebilen bu suşlara karşı uyanık olunmalıdır. Bununla birlikte üretilen suşlar içinde karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonunun birincil empirik tedavide kullanımını destekleyen direnç paternine sahip bir bakteri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, empirik tedavilerin seçiminde karar verebilmek için hastalardan elde edilen etkenlere ilişkin verilere sürekli olarak izlenmesine gerek vardır.

Kaynaklar

- Glauser M, Boogaerts M, Cordonnier C, Palmblad J, Martino P. Empiric therapy of bacterial infections in severe neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3 (Suppl 1): 77-86
- Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998; 3(Suppl 1): 3-13
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64:328-40
- Schimpff SC, Hahn DM, Brouillet MD, et al. Infection prevention in acute leukemia. Comparison of basic infection prevention techniques, with standard room reverse isolation or with reverse isolation plus added air filtration. *Leuk Res* 1978; 2: 231-40
- Glauser MP. Etiology of infection in cancer patients. In: Glauser MP, ed. *Infection in the Granulocytopenic Host*. Montreal: PharmaLibri, 1992:3-14
- Glauser M. Empiric therapy of bacterial infections in patients with severe neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 467-72
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edward EE, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73
- Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305-9
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. Sixth ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A6. Wayne, Pa: NCCLS, 1997
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Ninth Informational Supplement. NCCLS Document M100-S9. Wayne, Pa: NCCLS, 1999
- Livermore DM, Williams JD. β -lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996:502-78
- Report of the Working Party on Antibiotic Sensitivity Testing of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. A guide to sensitivity testing. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl D):1-50
- Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:131-3
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96
- Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ, eds. *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker, 1995:1
- Rolston KVI, Raad I, Whimbley E, Bodey GP. The changing spectrum of infections in febrile neutropenic patients. In: Klastersky JA, ed. *Febrile Neutropenia*. Berlin: Springer, 1997:53-6
- Calandra T, Klastersky J, Gaya H, et al. EORTC Gram-positive bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1990; 26: 569-74
- Klastersky J. Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 625-32
- Alan S. *Febril Nötropenik Hastalarda Ateş Nedenlerinin Araştırılması*. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1997
- Wang FD, Liu CY, Hsu HC, et al. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1999; 45:370-9
- Behre G, Link H, Maschmeyer G, et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998; 76:73-80
- Chandrasekar PH, Arnow PM. Cefepime versus ceftazidime as empiric therapy for fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Pharmacother* 2000; 34:989-95
- Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79: 559-80
- Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2675-86