



Kanserli Hastalarda Febril Nötropeni Sırasında Alınan Kültürlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Cultures Obtained from Cancer Patients During Febrile Neutropenia

Gülşen İSKENDER¹, Kamuran SAYILIR¹, Mustafa Cihat OĞAN¹, Müfide ÇİMENTEPE², Ayla YENİGÜN², Sema BATI²

¹SB Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,

²SB Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Febril nötropeni, kanser tedavisinin en yaygın komplikasyonlarından biridir. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni bakteriyel infeksiyonlar olarak bilindiği için vakit kaybetmeden ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması kuvvetle tavsiye edilir.

Bu çalışmada febril nötropeni nedeniyle Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında hastanemizde yatırılarak takip edilen kanserli erişkin hastalardan alınan kültürlerde üreme oranları ve üreyen mikroorganizmaları retrospektif olarak değerlendirdik.

Hastalardan alınan örnekler konvansiyonel yöntemlerle ekilip, ileri identifikasyon, BBL yarı otomatik sistemi ile yapıldı.

Alınan toplam 406 kültürden %17.98'inde üreme saptandı. Alınan kan kültürlerinden %21.21'inde ve kan kültürü haricinde alınan kültürlerin %16.93'ünde üreme görüldü.

İnfeksiyon etkeni en yüksek oranda balgam (%46.77) ve yara yeri kültürlerinde (%43.75) saptandı.

Kan kültürlerinde üreyen gram-negatiflerin oranı %61.90, gram-pozitiflerin üreme oranı ise %38.10 idi. Kan dışındaki kültürlerde gram-negatiflerin üreme oranı ise % 53.85, gram-pozitiflerin %15.38 ve mantarların üreme oranı ise %30.77 olarak saptandı.

Sonuç olarak febril nötropenik hastaların tanı ve tedavisinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene, kan ve kan dışı bölgelerden alınan kültürler ve hastanenin infeksiyon sürveyans verilerine dayalı olarak başlanan uygun ampirik antibiyotik tedavi, yaşamsal önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, febril nötropenide kültürler, kanser.

SUMMARY

Febrile neutropenia is a common complication in patients receiving cancer treatment. According to the results of several investigations bacterial infections are the most common causes of morbidity and mortality, in these patients, so, empiric broad-spectrum antibiotics should be initiated promptly. Prevalence and antimicrobial susceptibility of suspected microorganisms and epidemiologic characteristics of patient population should be considered in the initiation of empiric antimicrobial treatment.

In this study we evaluated retrospectively cultures obtained from hospitalized adult cancer patients during febrile neutropenic attacks over a one year period (January 2005-January 2006).

In microbiologic identification and susceptibility testing we used standard culture methods and BBL semi automatic system.

Infection was documented microbiologically in 17.98% of obtained samples. Blood cultures were positive in 21.21% and cultures obtained from other body sites were positive in 16.93% of samples.

The rate of positive cultures in sputum and skin lesions were higher than other sites (46.77% and 43.75% respectively).

In blood cultures, gram-negative agents were isolated in 61.90% and gram-positives in 38.10% of cultures.

In cultures obtained from other sites of the body gram-negatives, gram-positives and fungal agents were isolated in 53.85%, 15.38% and 30.77% of cultures respectively.

As a result, in diagnosis and treatment of neutropenic patients a detailed medical history, physical examination, cultures from blood and other clinically suspicious body sites and initiation of empirical antimicrobial treatment according to the hospital infectious surveillance reports are life saving issues.

Key Words: Febrile neutropenia, cultures in febrile neutropenia, cancer.

GİRİŞ

Febril nötropeni, sitotoksik kemoterapinin yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyonudur.

Febril nötropeni epizodlarının %70'ten fazlasında herhangi bir etken mikroorganizma tespit edilememekte, sadece %30-50'sinde infeksiyon etkeni mikrobiyolojik olarak belirlenebilmektedir (1). Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni bakteriyel infeksiyonlar olarak bilindiği için hemen ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (2,3). Ampirik antibiyotik seçimi patojenlerin prevalansına, duyarlılık paternlerine ve tedavi gören popülasyonun epidemiyolojik özelliklerine dayanarak yapılmalıdır (1-4).

Febril nötropenide etken mikroorganizmalar açısından birkaç önemli faktör belirleyici rol oynamaktadır; bu faktörlerden immünsüpresyonun nedeni, derecesi, süresi ve ayrıca hastanın endojen florası, deri ve mukoza bütünlüğü, yaşadığı yer ve tedavi gördüğü hastaneyi sayabiliriz (1,4,5).

YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmada, febril nötropeni nedeniyle hastanemizde Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavi edilen kanserli erişkin hastalardan alınan kültürlerde üreme oranları ve üreyen ajanları retrospektif olarak değerlendirdik.

Hastalardan alınan örnekler konvansiyonel yöntemlerle ekilip, ileri identifikasyon işlemi ile BBL yarı otomatik sistemi ile yapılmıştır. Kan kültürleri ateş başlangıcında (≥ 1 saat süren 38°C veya tek ölçümede $\geq 38.3^\circ\text{C}$ aksillar ateş) 30 dakika ara ile en az iki adet (bir aerop ve bir anaerop) alınıp, ateşi devam edenlerde gün aşırı tekrarlanmıştır.

BULGULAR

Febril nötropenik hastalarda pozitif kültür oranı %17.98 olarak saptandı (alınan toplam kültür sayısı 406 ve pozitif kültür sayısı 73).

Alınan 99 kan kültüründen 21 (%21.21)'inde, kan kültürü haricinde alınan 307 örnekten 52 (%16.93)'sinde üreme görülmüştür (Tablo 1).

İnfeksiyon etkeni, en yüksek oranda balgam (%46.77) ve yara yeri kültürlerinde (%43.75) tespit edilmiştir (Tablo 1).

Kan kültürlerinde gram-negatif mikroorganizmaların üreme oranı %61.90, gram-pozitiflerin üreme oranı ise %38.10 olarak bulundu (Tablo 2).

Kan dışındaki kültürlerde ise gram-negatif, gram-pozitif ve mantarların üreme oranları sırasıyla %53.85, %15.38 ve %30.77 olarak saptandı (Tablo 3).

SONUÇ ve TARTIŞMA

Kanserli hastalarda miyelosüpresyona neden olan kemoterapiden sonra ciddi infeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortalite ile karşılaşmaktayız (1,6). Febril nötropenide hastanın kendi florası en önemli infeksiyon kaynağını oluşturmaktadır. İnfeksiyon odağı gastrointestinal sistem, ağız ve boğaz, solunum sistemi, deri ve yumuşak doku, intravenöz kateterler, perianal bölge ve üriner sistem olabilir (1). Bu nedenle yukarıda sayılan alanlarda sık ve yeterli sayıda kültür alınması gereklidir. Hastaların yattığı servis, kullanılan araç ve gereçler, sağlık personelinin elleri ve odaların havası infeksiyonların yayılımında potansiyel etkenler olarak sayılabilir (7).

Febril epizodlarda infeksiyonlar iki gruba ayrılır:

1. Mikrobiyolojik olarak ispatlanmış infeksiyonlar.
2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar (1). Nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıtın baskılanmış olması ve infekte dokuda püy oluşmaması (granülositopeniden dolayı) nedeniyle infeksiyonlar sinsi bir şekilde başlayıp ilerler. Hastanın klinik durumunda oluşan değişiklikler infeksiyon olasılığı açısından değerlendirilmeli ve önemsenmelidir (1-3). Fizik muayenenin çok yardımcı olmaması, kültür örneklerinin yetersiz alınması gibi nedenlerle ateşin etyolojisi her zaman açıklana-

Tablo 1. Kan ve kan dışındaki kültürlerde üreme oranları.

Örnek	Numune sayısı	Pozitif kültür sayısı
Kan	99	21 (%21.21)
İdrar	89	14 (%15.73)
Balgam	62	29 (%46.77)
Boğaz	74	1 (%1.30)
Yara	16	7 (%43.75)
Dışkı	66	1 (%1.51)
Toplam	406	73 (%17.98)

Tablo 2. Kan kültürlerinde üreyen ajanlar.

Örnek	Gram-negatif	Gram-pozitif	Mantar	Toplam
Kan	13 (%61.90)	8 (%38.10)	-	21 (%100)

Tablo 3. Kan dışındaki kültürlerde üreyen ajanlar.

Örnek	Gram-negatif	Gram-pozitif	Mantar	Toplam
İdrar	14 (%100)	-	-	14
Balgam	10 (%34.48)	3 (%10.34)	16 (%55.18)	29
Boğaz	-	1 (%100)	-	1
Yara	3 (%42.85)	4 (%57.15)	-	7
Dışkı	1 (%100)	-	-	1
Toplam	28 (%53.85)	8 (%15.38)	16 (%30.77)	52

mamakta; fakat febril nötropenik hastaların büyük bir kısmında geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması ile klinik yanıt elde edilmesi gizli bir infeksiyon odağının varlığını göstermektedir (1).

Febril nötropenili hastalarda infeksiyonların epidemiyolojisi ve majör infeksiyon etkenleri sürekli değişmekte ve bakteriyel direnç artmaktadır (1,2,6).

1970 ve 1980'li yıllarda febril nötropenik hastalarda gram-negatif ajanlar majör etyolojik etken iken, 1980'li yılların sonu ve 1990'lı yıllarda gram-pozitif bakteriler çoğunluk kazanmıştır. Bu değişimin nedeni tam bilinmemekle birlikte uygulanan radyoterapi, kemoterapi, derin ve uzun süreli nötropeniler, damar içi kateter uygulamalarında artış ve seçici antibiyotik baskısı bu konuda etkili olabilir (1,5,6). Nötropeni süresi uzadıkça gram-negatif mikroorganizmaların üreme oranında da artış görülmekte ve günümüzde tekrar eğilimin gram-negatiflere doğru değişmekte olduğu kaydedilmektedir (1,2).

Kan kültürlerinde koagülaz-negatif stafilokoklar ve *Corynebacterium*'lar (örn. *Corynebacterium jeikeium*) dışında tek pozitif kan kültürü bakteremi tanısı için yeterlidir; yalnız ismi geçen mikroorganizmalarda tanı için iki veya daha fazla kan kültüründe üreme olması gerekmektedir (6-8).

Fungal infeksiyonlar febril nötropenik hastalarda giderek daha yaygın ve ciddi infeksiyonlar haline gelmektedir. Bu infeksiyonların klinik tanısı zor, tanı yöntemleri kısıtlı ve tanıda yaşanan gecikmeden dolayı mortalite oranı yüksektir (2). Viral ve parazitik infeksiyonlarla da lösemi ve lenfoma hastalarında karşılaşılır ama bu infeksiyonlar daha çok hücrel immünyetmezlikli hastalarda meydana gelmektedir (1,4).

Çalışmamızda febril nötropenik hastalarda kan kültürlerinde %21.21 ve kan kültürü haricindeki örneklerde %16.93 oranında üreme saptanmıştır. Kan kültürlerinde gram-negatif etken üreme oranı, gram-pozitif etkenlerin üreme oranına kıyasla daha fazla bulunmuştur (%61.90 vs. %38.10). Kan dışındaki kültürlerde de gram-negatif etken hakimiyeti görülmektedir (%53.85 vs. %15.38).

Bu oranlar diğer merkezlerin sonuçlarına benzer değerlerdedir (7-10).

Balgam kültürlerinde mantarların üreme oranı %55.18 bulunmuştur, ancak mantarlar açısından kan kültürü dışındaki kültürlerin pozitif oluşunun gerçek infeksiyonu yansıtmadığı ve kolonizasyona bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (1).

Sonuç olarak febril nötropenik hastaların tanı ve tedavisinde dikkatli bir anamnez, fizik muayene, mikrobiyolojik tetkikler için uygun örneklerin alınması ve hastanenin infeksiyon sürveyans verilerinin göz önünde bulundurularak ampirik antimikrobiyal tedavinin planlanması yaşamsal önem taşımaktadır. Bu hastaların tanısında mikrobiyoloji laboratuvarının önemli ve belirleyici bir göreve sahip olduğunu vurgulamak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Mandell, Douglas, Bennett's Principles of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone, 2005: 3421-30.
2. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. Clin Infect Dis 2004; 39:S1.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328:1323-32.
4. Healey T, Nayagam S. Retrospective review of febrile neutropenia in the Royal Darwin Hospital, 1994-99. Internal Medicine Journal 2001; 31:406-12.

5. Poyart C, Morand P, Buzyn A. *Etiologie des infections bacteriennes chez les patients neutropeniques febriles. Presse Med* 2004; 33:460-6.
6. Kanamaru A, Tatsumi Y. *Microbiological data for patients with febrile neutropenia. ID* 2004; 39(Suppl 1):7-10.
7. Butt T, Afraz 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; 16:18-22.
8. Rintana E *Incidence and clinical significance of positive blood cultures in febrile episodes of patients with hematological malignancies. Scand J Infect Dis* 1994; 26:77-84.
9. Duzova A, Kutluk T, Karna G, et al. *combination therapy with piperacillin plus amikacin as ampicillin therapy for neutropenic fever children with lymphoma and solid tumors. The Turkish Journal of Pediatrics* 2001; 43:105-9.
10. Al-Fawaz IM, Kambal AM, Al-Rabeeah AA, et al. *Septicaemia in febrile neutropenic children with cancer in Saudi Arabia. J Hospital Infect* 1991; 18:307-12.