

KEMOTERAPİ ALAN MALİGNİTELİ HASTALARDA BOĞAZ FLORASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Emel Sesli Çetin*, Arif Örsal*, İştah Dolapçı*, Alper Tekeli*, Murat Özsan*

ÖZET

Bu al mada Ankara niversitesi T p Fak ltesi bn-i Sina Hastanesi Onkoloji Bilim Dal poliklini- inde takip edilen ve kemoterapi almakta olan 250 kanser hastas ndan al nan bo az s r nt s rnek- leri de erlendirildi. Yap lan de erlendirmede 10 hastada e itli gram negatif bakterilerin, 12 hasta- da Candida t rlerinin, 6 hastada Staphylococcus aureus un, 1 hastada da beta hemolitik streptokok- lar n floraya hakim hale gelmi oldu u saptand . Gram negatif bakteri hakimiyeti g r len 10 rne- in 6 s nda E.coli, 1 inde Acinetobacter spp., 2 sinde Enterobacter spp. ve 1 inde Klebsiella spp. izole edildi. kiy zelli hastan n 29 unun (% 11.6) oral floralar nda normalden sapma tespit edildi. Sonu olarak bu hastalar n oral floralar n n yak n takip edilmesi ve kemoterapi ncesi ve sonras nda floran n de erlendirilerek olas infeksiyon durum- lar nda oral floran n da kaynak olarak ak lda bu- lundurulmas gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oral Flora, Kemoterapi, Ma- lignite

SUMMARY

Evaluation of oral microflora in patients with malignancy receiving chemotherapy

In this study we investigated the throat swab samples of 250 cancer patients receiving chemotherapy in the Oncology Department of Ankara University Medical Faculty Ibn-i Sina Hospital. The predominant organisms were gram negative bacteria in 10 patients, Candida spp. in 12 patients, Staphylococcus aureus in 6 patients and beta haemolytic streptococcus in 1 patient. Isolated gram negative bacteria were identified as E.coli (6 patients), Acinetobacter spp. (2 patients), Enterobacter spp. (2 patients) and Klebsiella spp. (1 patient). Changes in oral flora were detected in 29 patients (%11.6). Our results support the neces- sity to follow up the oral flora in this patient group and to keep in mind that oral flora may be the source of infection in many cases.

Key Words: Oral Flora, Chemoterapy, Malignancy

Kemoterapi alan malignitelili hastalarda en sık mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi infeksiyonlardır. Bu hasta popülasyonunda dikkati çe- ken infeksiyon kaynağı oral kavitedir. Kanser te- davisi alan hastalarda bozulmuş hijyen ve kseros- tominin sonucu olarak oral kavitede mikroorga- nizma sayısında artış gözlenmektedir. Buna bağlı

olarak oral kavitede yumuşak doku, gingival ya da odontojenik kökenli bakteriyel infeksiyonlar olabilir. Ek olarak oral flora içeriği gram pozitif baskınlığından gram negatiflerin hakimiyetine doğru değişirken florada alfa hemolitik streptokok sıklığı da artmaktadır (1-3).

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Oral epitel bütünlüğü bozulduğunda baskın oral mikrobiyal flora ile hastanın immün sisteminin baş etme gücü zayıflar. Böylece sağlam epitelyal bariyer yokluğu organizmaların girişine izin verir (4). Yapılan çeşitli çalışmalarda granülositopenik kanserli hastalarda sepsisin ana kaynağının oral flora mikroorganizmaları olduğu gösterilmiştir (3, 5, 6,). Marron ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada , allojenik kemik iliği transplantasyonundan önce verilen yüksek doz siklofosfamide bağlı olarak ciddi oral mukozit gelişen hastalarda *Streptococcus viridans* bakteriyemisine bağlı mortaliteyi artırıcı önemli komplikasyonlar görülebildiğinden bahsedilmiştir (5).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, klinik belirti ve bulguların yetersiz olabilmesi ve kesin tanı ve uygun tedavinin zor olması nedeniyle orofaringeal infeksiyonun saptanması klinisyen için önemli bir problem teşkil etmektedir. Bu nedenle infeksiyonun kontrolü ve oral semptomların takibi önem taşımaktadır. Topikal ve sistemik ajanların uygun kullanımı ve oral hijyenin korunması ile infeksiyon kontrolü sağlanabilir. Bağışıklık sistemi ciddi olarak baskılanmış hastalardaki oromukozal infeksiyonların morbidite ve mortalite üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak için mukozal harabiyetin önlenmesi, mikrobiyal kolonizasyonun baskılanması, viral reaktivasyonun kontrolü ve ciddi kserostominin sıkı takibi önem taşımaktadır (6). Oral yumuşak doku infeksiyonları normal şartlar altında sık görülmemekle birlikte özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda endojen oral bakteriler konağın immün direncini aşarak infeksiyona neden olabilmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı kemoterapi alan kanser hastalarının oral mikrobiyal floralarının değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve kemoterapi almakta olan 250 kanser hastası araştırmaya dahil edilmiştir. Hastaların hiçbirinin üst solunum yolu infeksiyonunu düşündürecek şikayeti yoktu. Hastalardan ağızı tam olarak açılmış şekilde yanak mukozası ve uvula-

ya değerlendirilmeden, her iki tonsil ve farinks arka duvarına eküvyon sürülerek boğaz sürüntüsü örnekleri alındı ve %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) besiyerlerine ekim yapıldı. Örnekler 37 °C'de 24-48 saat aerop koşullarda inkübe edildikten sonra üreme açısından değerlendirildi. EMB besiyerinde üreyen gram negatif kolonilerden identifikasyon amacıyla Triple Sugar Iron (TSI), üre ve sitrat besiyerlerine ekim yapıldı. Ayrıca ayırt edici biyokimyasal özelliklerini belirlemek amacıyla IMVIC (İndol,metil kırmızı,Voges-Proskauer, Sitrat) testi yapıldı. Bu yöntemlerle identifikasyonu yapılamayan suşlar mini API ID 32E (761803901, Biomerieux, France) ile tiplendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 250 hastanın 221'inin boğaz sürüntüsünden koyun kanlı agara yapılan ekimde normal boğaz florasına ait alfa hemolitik streptokok, koagülaz negatif stafilokok, difteroid basiller, Neisseria türlerinin ürediği görülürken, 10 hastada çeşitli gram negatif bakterilerin, 12 hastada *Candida* spp. nin, 6 hastada *Staphylococcus aureus*'un, 1 hastada da beta hemolitik streptokokların floraya hakim hale gelmiş olduğu tespit edildi. Gram negatif bakteri hakimiyeti görülen 10 örneğin 6'sında *Escherichia coli*, 1'inde *Acinetobacter* spp., 2'sinde *Enterobacter* spp. ve 1'inde *Klebsiella* spp. izole edildi (Tablo 1).

Tablo 1: İzole edilen mikroorganizma türleri ve yüzdeleri

Mikroorganizma türü	Sayısı	%
<i>E.coli</i>	6	%2.4
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	%0.25
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	%0.25
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	%0.25
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	%0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	%2.4
<i>Streptococcus</i> spp. (beta hemolitik)	1	%0.25
<i>Candida</i> spp.	12	%4.8

TARTIŞMA

Akut oral infeksiyonlar hematolojik hastalardaki febril atakların 3/4'ünde görülmekte ve olguların 1/3'ünde septiseminin kaynağı olmaktadır

(7). Bununla birlikte bu sık ve önemli infeksiyonların patogenezi hakkında çok az şey bilinmektedir. Hematolojik maligniteli hastalardaki mikrobiyal infeksiyonların %85'inin nedeninin enterobakteriler, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve *Candida* türleri gibi mikroorganizmalar olduğu bildirilmiştir (1). Tüm bu patolojik potansiyeldeki mikroorganizmaların hematoloji hastalarının oral kavitelelerinde bulunabilmesi ve son yıllarda bazı hematoloji merkezlerinde normal florada bulunan alfa hemolitik streptokokların giderek artan sıklıkta septisemiye neden olduğu bildirilmiştir (8-10).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Candida* türleri, oral kandidiyazise ve bu infeksiyonun özefagus ile ilerlemesi ile özefajit gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Ayrıca akut oral kandidiyazisin kemik iliği fonksiyonundaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Bergmann, hematolojik maligniteli bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda septisemik ataklar sırasında oral infeksiyonların rolünü belirlemek için yapmış olduğu bir çalışmada, oral floranın %31.6 oranında septisemiye neden olabileceğini tespit etmiştir. Bu çalışmanın sonuçları oral infeksiyonların önlenmesi ve eliminasyonunun bu hastalardaki morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini desteklemektedir (7).

Remisyon indüksiyon kemoterapisi almakta olan akut myeloid lösemili hastalar ile yapılan başka bir çalışmada tedavi sırasında hastaların bir kısmında normal flora elemanları saptanamaz hale gelirken bazılarında da *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Enterococcus faecalis* ve *Candida* türlerinin oral mikroflorada kantitatif olarak baskın

hale geldikleri gösterilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızın bulgularıyla da uyum göstermektedir (11).

Bu çalışmada, kemoterapi almakta olan maligniteli hastalarda oral floradaki olası değişimler araştırıldı. İkiyüzeelli hastanın 29'unun (% 11.6) oral florasında normalden sapma tespit edildi. 6 hastada (% 2.4) *S. aureus* izole edildi ve 10 hastada da (% 4) gram negatif bakteri ürediği görüldü. Elde edilen bu sonuçlar kemoterapi almakta olan kanser hastalarında normal sağlıklı popülasyona göre mikrofloradaki değişimlerin daha çok Gram (-) bakteriler lehine olduğu yönündeydi. Bu bulgular bu konuda daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (1-3). Ülkemizde ise Fındık ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da boğaz kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar değerlendirilmiş ve bu çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda immün sistemi baskılanmış hastalarda gram negatif bakteri kolonizasyonu yönünde bir değişim olduğu görülmüştür (12). Bu hasta grubunda oral floranın septisemi için bir kaynak olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olduğu için bizim elde ettiğimiz sonuçlar bu hastaların oral florasının yakın takip edilmesi ve kemoterapi öncesi ve sonrasında floranın değerlendirilerek olası infeksiyon durumlarında oral floranın da kaynak olarak akılda bulundurulması gerekliliğini desteklemektedir.

Bütün bu bilgilerin ışığında, kemoterapi öncesi ve sonrasında alınan boğaz sürüntüsü örnekleriyle oral flora değişikliklerinin kantitatif olarak incelenmesi, kemoterapinin oral flora üzerine etkisinin daha net bir şekilde ortaya konulmasına imkan sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol* 2000; May 17(2): 111-6
2. Baron E J, Finegold S M. Microorganisms encountered in the respiratory tract in Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. by the C.V. Mosby Company 8th edition 1990; 227-230
3. Mirowski G W, Bettenjourn J D, Hood A F. Oral infections in the immunocompromised host. *Semin Cutan Med Surg* 1997; Dec 16(4): 249-56
4. Holbrook WP. Bacterial infections of oral soft tissues. *Curr Opin Dent* 1991; Aug 1(4): 404-10
5. Marron A, Carratala J, Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Alcaide Gudiol F. Serious complications of bacteriemia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Inf Dis* 2000; Nov 31(5): 1126-30
6. Epstein JB, Chow AW. Oral complications associated with immunosuppression and cancer therapies. *Infect Dis Clin North Am* 1999; Dec 13(4): 901-23
7. Bergmann O J. Alterations in oral microflora and pathogenesis of acute oral infections during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 355-366
8. Kern W, Kurrle E, Schmeiser T. Streptococcal bacteriemia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases. *Infection* 1990; 18: 138-145
9. EORTC International antimicrobial therapy cooperative group. Gram positive bacteriemia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1990; 26: 569-574
10. Frenlund H, Björemann M, Kjellander J, Sjöberg L, Björne L, Öhlin A-L. A 10 year survey of clinically significant blood culture isolates and antibiotic susceptibilities from adult patients with haematological diseases at a major Swedish Hospital. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 381-391
11. Bergmann O J. Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1988; 26(10): 2105-9
12. Fındık D, Tuncer İ, Kart H. Boğaz kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1995; 9(1-2): 23-24