

TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ ERİŞKİN HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDEKİ FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARDA SAPTANAN İNFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ramazan San*
Mehmet Bayraktar**
İsmet Aydoğdu***
Haluk Şavlı*
Alper Sevinç*
Nihayet Bayraktar****

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
MALATYA
** İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
MALATYA
*** İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,
MALATYA
**** İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,
MALATYA

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. İsmet AYDOĞDU
Turgut Özal Tıp Merkezi,
Hematoloji Bilim Dalı
44069, MALATYA
Tel: 422 3410660-4201
Fax: 422 3410728

Kabul tarihi / Accepted date:
16.04.2000

Amaç: Bu çalışmada Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji kliniğinde izlenen febril nötropeni ataklarında saptanan enfeksiyon ajanlarını ve enfeksiyon odaklarını araştırdık.

Materyal ve metod: Kırk bir hastada saptanan 73 febril nötropeni atağı incelendi.

Bulgular: Febril nötropeni ataklarından 42'sinde (%58.3) mikroorganizma izole edildi. Yirmidört atakta idrar kültüründe, 13 atakta kan kültüründe, iki atakta boğaz kültüründe, bir atakta yara yeri kültüründe, bir atakta katater ucu kültüründe, bir atakta balgam kültüründe mikroorganizma izole edildi.

Sonuç: İzole edilen mikroorganizmalardan 17'si *E. coli*, 10'u Koagülaz-negatif *Staphylococcus*, altısı *S. aureus*, üçü *S. pneumoniae*, ikisi *K. pneumoniae*, ikisi *Candida albicans*, biri *P. aeruginosa* idi.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, enfeksiyon, mikroorganizma.

Evaluation of the infections during febrile neutropenic episodes in the adult hematology clinic of Turgut Özal Medical Center

Objectives: In this study, we investigated the infectious agents and foci in febrile neutropenic patients in Adult Hematology Clinic of Turgut Ozal Medical Center.

Material and methods: Seventy-three febrile neutropenic episodes in 41 patients were evaluated.

Results: In 42 febrile neutropenic episodes (58.3%) the microorganism was identified. The infectious foci were urine (n=24), blood (n=13), throat (n=2), wound area (n=1), tip of the catheter (n=1) and sputum (n=1).

Conclusion: The determined infectious agents were *E.coli* (n=17), *Coagulase-negative Staphylococcus* (n=10), *S. aureus* (n=6), *S. pneumoniae* (n=3), *K. pneumoniae* (n=2), *C. albicans* (n=2) and *P. aeruginosa* (n=1).

Key words: Febrile neutropenia, infection, microorganism.

Kanserli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlardır. Bu hastalarda enfeksiyonun sık gelişiminden sorumlu en önemli risk faktörü nötropenidir^{1,2}. Nötropeni derinliği ve süresi ile enfeksiyon arasında bilinen bir ilişki vardır. Nötropenik hastalarda altta yatan malign hastalık, yoğun kemoterapi uygulamaları ve konağa ait bazı risk faktörlerinden dolayı enfeksiyon sıklığı ve ciddiyeti artar. Bu hastalarda nötropeni ve immün sistem bozukluğu nedeniyle enfeksiyonun beklenen semptomlarının görülmemesi, patojen mikroorganizmanın izolasyon şansının düşük olması morbidite ve mortalitenin artmasında etkilidir. Kanserli hastalarda enfeksiyona ilişkin en sık rastlanan belirti ateştir³.

Nötropenik hastalarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların en önemli kaynağı endojen floradaki mikroorganizmalar olup çoğu zaman sağlıklı kişilerde enfeksiyona neden olmayan fırsatçı mikroorganizmalar nötropenik hastalarda enfeksiyona yol açmaktadır⁴. Febril nötropenik hastalarda en önemli laboratuvar incelemesi kan kültürleri olup, bu hastalardan vakit geçirmeksizin farklı venlerden ve katater lümenlerinden farklı zamanlarda olmak üzere otomatize kan kültür sistemleri için en az iki, standart kan kültür sistemleri için en az üç kan kültürü alınmalıdır. Bunun yanında gerektiği durumlarda idrar, boğaz, balgam, yara yeri sürüntüsü ve gaita örneklerinin de mikrobiyolojik incelemeleri yapılmalıdır^{1,3,5-7}. Febril

nötropenik hastalarda izole edilen enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar hastanelere ve kliniklere göre değişebilmektedir. Bu çalışmada Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji kliniğinde saptanan febril nötropenik ataklar incelenmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin Hematoloji Kliniğinde Mart 1997-Mayıs 1998 tarihleri arasında 41 hastada saptanan 73 febril nötropeni atağı çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma kapsamında mutlak nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$ 'nin altında olan ve bir saatten fazla 38.5°C 'yi geçen ateş saptanan veya bir kez 39°C ateşi olan ya da 24 saat içinde iki kez 38°C ateşi olan hastalar değerlendirildi. Bu özellikleri taşıyan hastalardan rutin kan, idrar, boğaz ve gerektiğinde katater ucu, yara yeri, balgam, gaita kültür incelemeleri yapıldı. Gerektiğinde balgam, idrar, gaita örneklerinin mikroskopik incelemesi yapıldı ve gereken hastalarda Waters ve Akciğer grafileri ile bilgisayarlı toraks tomografileri değerlendirildi. Çalışma kapsamında değerlendirilen febril nötropeni ataklarının görüldüğü hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Febril nötropeni ile izlenen hastaların demografik özellikleri.

Parametreler	Sonuç
Yaş (ortalama, yıl)	38.6
Antibiyotik süresi (ortalama, gün)	11.4
Ateş süresi (ortalama, gün)	5.3
Nötrofil sayısı (ortalama, mm^3)	526.8
Nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ olan atak sayısı	16
Nötrofil sayısı $100-500/\text{mm}^3$ olan atak sayısı	26
Nötrofil sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan atak sayısı	31
Kalıcı intravenöz kataterli hasta sayısı	17
Oral antifungal profilaksi	38
Altta yatan hastalık	
a) Akut myeloblastik lösemi	41
b) Akut lenfoblastik lösemi	11
c) Aplastik anemi	8
d) Kronik myelositer lösemi	4
e) Multiple myeloma	9

SONUÇLAR

Febril nötropeni ataklarından 42'sinde (%58.3) mikroorganizma izole edildi (Tablo 2). İzole edilen mikroorganizmaların 21 tanesi (%50) gram-negatif, 19 tanesi (%45.2) gram-pozitif, 2 tanesi de (%4.7) candida idi. 24 atakta idrar (%57.1) kültüründe, 13 atakta (%31.3) kan kültüründe, iki atakta (%4.7) boğaz kültürün-

de, bir atakta (%2.3) yara yeri kültüründe, bir atakta (%2.3) katater ucu kültüründe, bir atakta (%2.3) balgam kültüründe mikroorganizma izole edildi. İzole edilen mikroorganizmalardan 17'si (%40.4) E. coli, 10'u (%23.8) Koagülaz-negatif Staphylococcus, altısı (%14.2) S. aureus, üçü (%7.1) S. pneumoniae, üçü (%7.1) K. pneumoniae, ikisi (%4.7) Candida albicans, biri (%2.3) P. aeruginosa idi (Tablo 3, 4).

Mikrobiyolojik olarak mikroorganizmanın gösterilemediği 31 ataktan dört tanesinde fizik muayene, balgam sitolojisi ve radyolojik olarak pnömoni, beş tanesinde ciddi mukozit ve özafajit, üç hastada radyolojik ve klinik olarak sinüzit ve bir hastada intravasküler katater trasesinde selülit saptandı. Tüm araştırmalara rağmen 18 hastada klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon gösterilememiştir. Üç hasta enfeksiyon nedeniyle öldü.

Tablo 2. Febril nötropenik hastalarda ateş sebepleri.

	n	%
Bakteriyemi	13	17.8
Diğer mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilen enfeksiyon	29	39.7
Klinik olarak saptanan enfeksiyon	13	17.8
Mikrobiyolojik ve klinik olarak enfeksiyon gösterilemeyen	18	24.7

Tablo 3. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkenleri.

Bakteriyemi Etkenleri	n	%
Gram-pozitif mikroorganizmalar	6	41.2
S. aureus	2	
Koagülaz-negatif Staphylococcus	4	
Gram-negatif mikroorganizmalar	6	41.2
E. coli	4	
K. pneumonia	2	
C. albicans	1	7.6

Tablo 4. Febril nötropenik hastalarda mikrobiyolojik olarak gösterilen enfeksiyon etkenleri

İnfeksiyon Etkenleri	n	%
Gram-pozitif mikroorganizmalar	19	45.2
S. aureus	6	14.2
Koagülaz-negatif Staphylococcus	10	23.8
S. pneumonia	3	7.1
Gram-negatif mikroorganizmalar	21	50.0
E. coli	17	40.4
K. pneumonia	3	7.1
P. aeruginosa	1	2.3
C. albicans	2	4.7

TARTIŞMA

Febril nötropenik kanserli hastalarda ateşin nedeni yaklaşık %60-80 enfeksiyondur. Ancak febril nötropeni ataklarında etken mikroorganizmayı izole etmek çoğu zaman güç olabilmektedir. Febril nötropenik hastalarla yapılan çalışmalarda bu hastaların %20-25'de bakteriyemi, %25'inde bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, %25'inde klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ateşin gelişiminde sorumludur. Kalan hastaların büyük çoğunluğunda ateş nedeni saptanamaz^{1,3,8}. Ancak bu hastaların önemli sayılabilecek bir bölümü empirik olarak başlanan antibakteriyel tedaviye cevap verdiği için, ateşin nedeni klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen enfeksiyona bağlı olabilir. Ateşli nötropenik hastaların %5-10'unda ise ateş nedeni ilaç kullanımı, kan ürünleri transfüzyonu ve tümör nekrozu gibi enfeksiyon dışı sebeplerden kaynaklanabilir. Bizim hastalarımızın %17.8'inde bakteriyemi, %39.7'sinde bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanmıştı. Atakların %17.8'i klinik olarak enfeksiyon kabul edilmiş, %24.7'sinde ise ateş nedeni saptanamamıştır.

Nötropenik hastalardaki ölümcül enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir^{1,3,9-11}. "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG)" tarafından yürütülen çalışmalarda 1980 yılından önceleri kültür üremelerinin büyük çoğunluğu gram-negatif mikroorganizmalar teşkil ederken 1980'li yıllardan sonra kalıcı kataterlerin ve özellikle kinolon türevi profilaktik antibiyotiklerin yaygın şekilde uygulamaya girmesiyle birlikte gram-pozitif mikroorganizmaların görülme sıklığında artış kaydedilmiştir^{3,8,12}. Bu veriler ışığında günümüzde febril nötropenik hastalarda saptanan bakteriyemilerin yaklaşık olarak 2/3'ünde gram-pozitif bakteriler etken olarak saptanmaktadır. Bu konuda Hacettepe Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 1986-1988 yılları arasında saptanan bakteriyemilerin sadece %13'ü gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulurken, bu oran 1991-1994 yılları arasında %40'a yükselmiştir^{9,13}. 1995-1996 yıllarında Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada saptanan bakteriyemi etkenlerinin %69'u gram-pozitif, %25'i gram-negatif bakteriler, %6'sı ise candida

olarak saptanmıştır¹⁴. Gram-negatif mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olma sıklığı giderek azalmakla birlikte, yine de bu bakteriler nötropenik hastalardaki bakteriyel enfeksiyonların üçte bir ile yarıya yakınından sorumludur^{1,3,9,11}. En önemli etkenler arasında E. coli, K. pneumoniae gelmektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin hastanesinde son 10 yılda tedavi edilen febril nötropenik hastalardaki gram-negatif enfeksiyon etkenleri içinde ilk üç sırayı E. coli, Enterobacter cinsi ve P. aeruginosa'nın aldığı rapor edilmiştir¹³. Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak enfeksiyon gösterilen hastaların %45.2'sinde gram-pozitif, yarısında gram-negatif bakteriler etken olarak saptanmış olup bu grup bakterilerden E. coli %40.4'lük sıklıkta en sık izole edilen mikroorganizma olmuştur. Bakteriyemi etkenleri arasında ise gram-negatif ve gram-pozitif mikroorganizmaların görülme sıklığı eşit olarak bulunmuştur.

Nötropenik konakçıda giderek artan boyutta sorun oluşturan bir diğer mikroorganizma grubu funguslardır. Hastalarda uzun süren ciddi nötropenik ataklar ve uzun süreli geniş spektrumlu antibakteriyel antibiyotiklerin kullanımı fungal kolonizasyona ve fungal enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar. En sık etken olan funguslar candida ve aspergillustur¹⁵. Bizim incelediğimiz ataklardan iki tanesinde (%4.7) C. albicans izole edilmişti.

Son 10 yıl içinde Hematoloji servislerindeki febril nötropenik hastalarda görülen enfeksiyonların epidemiyolojik özelliklerinde birçok değişiklikler olmuştur. Bu çerçevede enfeksiyon nedenlerinin çoğunluğu gram pozitif mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktadır. P. aeruginosa ve Streptotrophomonas maltophilia gibi çoklu direnç gösteren gram negatif mikroorganizmalar da septisemi yapma özelliklerini korumaktadırlar^{16,17}.

Sonuç olarak, febril nötropenik hastalardaki enfeksiyonlarla ilgili veriler, kanserli hastaların tedavilerinin yapıldığı pek çok merkezdeki genel eğilimi yansıtmakla birlikte, bu eğilimin farklı olarak ortaya çıktığı klinikler de vardır. Bu nedenle empirik antibiyotik tedavilerinin belirlenmesinde hastaneye ve kliniğe özgü lokal özelliklerin bilinmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 1988;21:71-3.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;18:1323-32.
4. Wade JC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS (eds). *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 3rd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1994:5-31.
5. Akova M. Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri. *Antibiyotik Bülteni* 1994;4:10-4.
6. Akova M (moderatör): Kanserli nötropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1995;26:31-6.
7. Sandin RL, Rinaldi M. Special considerations for the clinical microbiology laboratory in the diagnosis of infections in the cancer patients. *Infect Dis Clin Noth Am* 1996;10:423-30.
8. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J (eds). *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1995:1-44.
9. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, ve ark. Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989;22:227-31.
10. Akova M. Özel konakta infeksiyonlar. *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı*. Editörler: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997;291-9.
11. Uzun Ö, Hayran M, Akova A, et al. Gram-negative bacteremia in cancer patients: clinical features and factors influencing prognosis in 200 episodes. *Turkish J Cancer* 1993;23:17-21.
12. Klastersky J, Zinner Sh, Calandra T, et al. and the EORTC International Antimicrobial Cooperative Group. Ampiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:s35.
13. Akova M, Hayran M, Ünal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul, Türkiye.
14. Akova M, Akan H, Hayran M, et al. and the Meropenem Study Group. Multicenter trial of meropenem versus amikacin plus ceftazidime for the initial empirical treatment of febrile neutropenic patients. 9th International symposium on Infections in the Immunocompromised Host. Abstract no. 21. June 23-26, 1996, Assisi, Italy.
15. Rubin RH. Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 (suppl 1):42-8.
16. Ben Ali A. Neutropenia with fever. *Presse Med* 1999;28 Suppl 3:9-10.
17. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl D:7-11.