

İmmünsüpresif tedavi alan aplastik anemili bir hastada salmonella bakteremisi

Salmonella bacteremia in a patient with aplastic anemia under immunosuppressive treatment

Gülşen İskender*, Sabahat Çeken*, İtir Şirinoğlu Demiriz**, Mustafa Ertek*, Fevzi Altuntaş***

*Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

** Gaziantep Dr Ersin Arslan Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği.

*** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD; Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakil Merkezi

Özet

Salmonelloz dünyada ve ülkemizde hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. *Salmonella* türleri insanlarda gastroenterit, tifo veya paratifo, bakteremi, lokal organ enfeksiyonları ve taşıyıcılık gibi farklı klinik tablolar oluşturabilmektedir. Sağlıklı ve/veya duyarlı insanlara kontamine hayvansal besinler, su ve bitkiler aracılığı ile hastalardan veya taşıyıcı kişilerden fekal-oral yolla bulaşır. İmmünsüpresif hastalarda sık görülmesine de invaziv sistemik enfeksiyonlara ve bakteremiye neden olabilir. Bu hastalarda salmonella bakteremisi yüksek mortalite oranlarına neden olduğundan (%30.6) antimikrobiyal tedaviye en kısa zamanda başlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının rapor edilmesi gerekmektedir. Burada aplastik anemi tanısı ile takip edilen bir hastada febril nötropeni atağı sırasında gelişen bir *Salmonella enterica* serotip Typhimurium bakteremi olgusu sunulmuştur. Hasta başlangıçta verilen ampirik tedaviye yanıt vermiş ve tedavi komplikasyonsuz olarak tamamlanmıştır.

Pam Tıp Derg 2016;9(1):79-82

Anahtar sözcükler: Salmonella enfeksiyonları, aplastik anemi, bakteremi; nötropeni; ateş.

Abstract

Salmonellosis is still an important health care problem in the world and in our country. *Salmonella spp* can cause different clinical features like gastroenteritis, typhoid or paratyphoid fever, bacteremia, local organ infections and asymptomatic carriage. Healthy/sensitive people can get the infection from contaminated food, water and plants via the fecal-oral route. It can cause invasive systemic infections and bacteremia in immune compromised patients although it is not very common. As the mortality rate is high in this group (30.6%), the appropriate antibiotic treatment should be started immediately and the antibiotic susceptibility results should be reported. In this paper we report a case of aplastic anemia with *Salmonella enterica* serotip Typhimurium bacteremia developed during febrile neutropenic episode. The patient was cured with initial empirical antimicrobial therapy without any complication.

Pam Med J 2016;9(1):79-82

Key words: Salmonella infections, aplastic anemia, bacteremia; neutropenia; fever.

Gülşen İskender

Yazışma Adresi: Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara.

e-mail: golshan@mynet.com

Gönderilme tarihi: 07.04.2015

Kabul tarihi: 25.08.2015

Giriş

Salmonella cinsi bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlar farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalıklar halen önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir.

İleri yaş, malnütrisyon, maligniteler, hemoglobinopatiler, AIDS, kortikosteroid kullanımı öyküsü olan kişilerde ve özellikle immünsüpresyon yapan ilaçlar ile hücresel bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Salmonella* enfeksiyonları oldukça ağır klinik sonuçlar ile seyredabilmektedir [1-3].

Burada aplastik anemi tanısı ile yoğun ve uzun süreli immünsüpresif tedavi alan bir hastada *Salmonella enterica* serotip Typhimurium kaynaklı bakteremi olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Altmış bir yaşında erkek hastaya, Mart 2013'te hematoloji kliniğinde ağır aplastik anemi tanısı konuldu ve yatarak 5 mg/kg/gün siklosporin oral, 40 mg/kg/gün dozunda 4 ardışık gün at kaynaklı anti-timosit globülin (ATG) IV ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon oral başlandı. Takiplerinde metilprednizolon dozu azaltılarak 14. günde kesildi ve siklosporin-A tedavisi 180 güne tamamlandıktan sonra kesilecek şekilde planlanarak hasta taburcu edildi.

Taburcu olduktan 2 hafta sonra hasta, acil servise düşme sonucu kafa travması ile başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 38°C ve göz etrafında ekimoz tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde mutlak nötrofil sayısının <500/µl saptanması ve "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) kriterleri doğrultusunda" MASCC skoru <21 olması nedeni ile hasta yüksek riskli febril nötropeni tanısı ile hematoloji kliniğine yatırıldı. Yatışını takiben kan, idrar ve boğaz sürüntü örnekleri alınarak kültür için laboratuvara gönderildi. Gastrointestinal herhangi bir yakınması olmadığı için dışkı için mikroskopik incelemesi ve dışkı kültürü istenmedi.

Hastanın yatışında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 37 mm/s ve CRP 58.2 mg/dL idi. Total lökosit (WBC) sayısı 0.97x10³/µL, nötrofil sayısı 0.38x10³/µl ve trombosit (PLT) sayısı 14x10³/µL olan hastada WBC sayısı bir hafta sonra 1.59x10³/µL'a ve PLT sayısı 29x10³/µL'e

yükseldi. Nötrofil sayısı ise 0.18x10³/µl olarak belirlendi.

Febril nötropeni tanısı ile hastaya ampirik olarak klinik protokolüne uygun şekilde piperasilin-tazobaktam 4x4.5 gr intravenöz yol ile başlandı. Kan kültürlerinde üreme olduğu saptandı ve bakteri hem konvansiyonel yöntemler hem de VITEK 2 Compact otomatize bakteri tanımlama sistemiyle (BioMérieux, France) *Salmonella* spp. olarak tanımlandı. İzole edilen *Salmonella* suşu serotiplendirilmek üzere Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Enterik Patojenler Referans Laboratuvarı'na gönderildi ve biyokimyasal olarak *Salmonella* cinsinin özelliklerini gösteren bakteri, spesifik polivalan ve monovalan bağışık serumlar (Statens Serum Institut, Danimarka) kullanılarak lam aglutinasyon yöntemi ile *Salmonella enterica* serotip Typhimurium olarak serotiplendirildi. İzole edilen bakteri, Mueller-Hinton besiyerinde (Oxoid; İngiltere) Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle; ampisilin, sefotaksim, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlere duyarlı ancak aminoglikozitlere dirençli tespit edildi.

Piperasilin-tazobaktam başlanarak uygulanan ampirik antibiyotik tedavisine 48 saat sonra ateşin düşmesi ile yanıt alındı, tedavi süresinde hastanın klinik durumunda iyileşme gözlemlendi. Tedavinin 3. gününde WBC sayısı 1.59x10³/µL, CRP 32.4 mg/dL idi. Tedavinin birinci haftasının sonunda WBC sayısı 1.59x10³/µl, CRP ise 25.2 mg/dL olarak kaydedildi. Antibiyotik başlandıktan sonra alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Kan kültüründe üreme saptandıktan sonra ve antibiyotik tedavisi tamamlandıktan üç gün sonra alınan dışkı kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanıp, siklosporin A tedavisi altında taburcu edildi.

Tartışma

Salmonella enfeksiyonları ülkemizde ve dünyada sık gözlenmekte ve önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır [1]. *Salmonella* türü bakteriler esas olarak kanatlı hayvanlar, bazı evcil hayvanlar ve kemiricilerin barsak florasında bulunur. Sağlıklı ve/veya duyarlı insanlara hastalardan veya taşıyıcı kişilerden fekal-oral yolla, kontamine hayvansal besinler, su ve bitkiler aracılığı ile bulaşır. *Salmonella* enfeksiyonları ileri yaş,

barsak florasının değişmesi, diyabet, malign hastalıklar, romatolojik hastalıklar, orak hücreli anemi ve retiküloendotelial sistemde bozulmaya neden olan benzeri hastalıklar, immünsüpresif tedaviler gibi faktörlerin varlığında farklı klinik şekillerde karşımıza çıkabilmektedir [2,3]. Özellikle immünsüpre bireylerde hayatı tehdit eden hastalıklara neden olabilmektedir. Komplikasyonsuz *Salmonella* gastroenteritleri genellikle kendi kendine iyileşebilen enfeksiyonlardır. Komplikasyon gelişmiş hastalarda ise antimikrobiyal tedaviye en kısa zamanda başlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının rapor edilmesi gerektiği bildirilmektedir [3].

Salmonella tipi bakteriler insanlarda gastroenterit, tifo veya paratifo, bakteremi, lokal organ enfeksiyonları ve taşıyıcılık gibi farklı klinik tablolar ile karşımıza gelebilir [4]. Gastroenterit, *Salmonella* enfeksiyonlarının en sık görülen klinik şeklidir. Hastaların %5'inde gastrointestinal sistemin dışına invazyon gerçekleşebilir [5]. Türkiye'de *Salmonella* enfeksiyonlarının %20'si invaziv-sistemik hastalıklar şeklinde seyrettiği ve bu hastaların üçte birinden fazlasında hastaneye yatış gerektiği bildirilmiştir [1,5]. Nontifoidal *Salmonella* suşları (NTS), bizim hastamızda görüldüğü gibi immünsüpresif hastalarda bakteremi ve diğer ekstraintestinal bulgularla karşımıza çıkabilir. Praharaç ve ark. [6] gastrointestinal semptomu olmayan hematolojik maligniteli bir çocukta kafatası apsesine neden olan bir *Salmonella enterica* serotip *enteritidis* enfeksiyonu bildirmişlerdir. NTS bakteremilerinin incelendiği bir derlemede, saptanan 55 baktereminin 36'sı (%65.5) HIV ve maligniteler başta olmak üzere immünsüpresif hastalarda tespit edilmiştir. Bu hastalarda mortalite oranı %21.8 gibi yüksek oranda bulunmuştur [7]. Bu tip bir enfeksiyonun gelişmesinde bakterinin serotipi ve virulans durumu yanı sıra konağın savunma gücünün eksikliği de önemli rol oynadığından immünsüpresif hastalarda komplike *Salmonella* enfeksiyonları akla getirilmelidir.

Salmonelloz tanısında altın standart kültürde bakterinin üretilmesidir. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nce yayınlanan Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar rehberinde (2005) *Salmonella* spp. tanısı için laboratuvar kriteri olarak kan, dışkı veya

diğer klinik örneklerden üretilmesi belirtilmiştir. Gruber-Widal testinin tanıda rolü kısıtlıdır. Tifo tanısı olan hastalarda %46-94 oranında bu test pozitif bulunmuştur. Hastanemizde bu test rutin olarak kullanılmamaktadır [8]. Salmonellozlu hastalar belirtiler geçtikten sonra ortalama beş hafta dışkı ve idrarlarıyla bakteriyi atarlar. Nekahat taşıyıcılığı olarak isimlendirilen bu süre bir yıldan daha uzun sürerse kronik taşıyıcılık olarak tanımlanır [4]. Dolayısıyla hastalık sırasında ve sonrasında alınan dışkı kültürü taşıyıcılık durumunun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Kan kültürlerinde *Salmonella* spp üreyen hastamızdan hastalığının ilk haftasında ve taburcu olduktan 3 gün sonra (hastalığın 3. haftasında) alınan dışkı kültürlerinde *Salmonella* üremesi olmadığından dışkı taşıyıcılığı tespit edilmedi. Sunulan olgunun, primer odak tespit edilmemesine rağmen, altta yatan hastalığı ve aldığı immünsüpresif tedavi nedeniyle bu mikroorganizmadan kaynaklanan enfeksiyonlar için yüksek riskli gruba dahil olduğunu düşünmekteyiz.

Son yıllarda tüm dünyada antibiyotiklere dirençli *Salmonella* türleri önem kazanmıştır [9]. Türkiye'de *Salmonella* enfeksiyonlarının tedavisinde ampicilin, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol gibi klasik ilaçlara karşı yüksek oranda direnç gelişimi rapor edilmiştir. Olgumuzda izole edilen *Salmonella enterica* serotip Typhimurium'un febril nötropeni protokolü çerçevesinde ampirik olarak başladığımız antibiyotiğe duyarlı olması nedeniyle verilen tedaviye kısa sürede yanıt alınmıştır. Bazı *Salmonella* serotiplerinde çoklu ilaç dirençli suşların sayısının artmakta olduğu, özellikle *Serotip* Typhimurium'da çoklu dirençli suşların oranının %77'ye ulaştığı bildirilmiştir [10]. *Salmonella* enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklere duyarlı suşlarda ilk seçenekler florokinolonlar veya seftriaksondur. Ancak son yıllarda plazmit kaynaklı GSBL üreten *Salmonella* suşlarının bildirilmesi, ileriki yıllarda karbapenem dışındaki beta-laktam antibiyotiklerin kullanımının sınırlandırılacağına ayrıca, birçok antibiyotik direnç genini birlikte taşıyan plazmitlerin salmonellalara da taşınması sonucunda çoklu antibiyotik direncine sahip *Salmonella* suşlarına rastlanabileceğine işaret etmektedir [11]. Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle NTS suşlarında nalidiksik asit ve florokinolon direncinin (MIK \geq 32 μ g/mL) son yıllarda 5 kat artarak %0.4'ten %2'ye yükseldiği

bildirilmiştir [12]. Çilli ve ark. [13] yaptığı retrospektif bir çalışmada 1997- 2005 yılları arasında izole edilen *S. enterica* kökenlerinde %16.5 oranında azalmış siprofloksasin duyarlılığı tespit edilmiştir. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile nalidiksik asit direncinin araştırılması azalmış siprofloksasin duyarlılığı olan kökenleri belirlemede yararlı olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda *Salmonella* cinsi bakterilerde ampisiline %16-53, trimetoprim-sulfametoksazole %4-20, sefotaksime %0-4, nalidiksik asite %0-17 ve siprofloksasine %1 oranlarında direnç bildirilmektedir [14]. Son yıllarda geniş spektrumlu betalaktamaz üreten çoğul ilaç dirençli NTS'larda artış görülmektedir [15].

Bu durum, özellikle invaziv *Salmonella* enfeksiyonlarının tedavisinde güçlüklerle karşılaşılacağına habercisi olarak kabul edilmektedir. Bizim olgumuzda febril nötropeni tanısı ile ECIL-4 rehberine uygun olarak ampirik piperasilin- tazobaktam başlanmış olup, izole edilen mikroorganizmanın bu antibiyotiğe duyarlı çıkması, klinik ve laboratuvar yanıtın gözlenmesi ile başlanan antimikrobiyal tedaviye devam edilmiştir [16].

Hastamızın mevcut immünsüpresif tedavi ve altta yatan hematolojik tanı göz önünde bulundurulduğunda ampirik başlanılan tedaviye yanıt alınabilmiş olması yüz güldürücüdür. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyonun kaynağı çoğu zaman hastanın kendi florası olup daha önce kolonize olduğu bakteriler olmakla birlikte ülkemiz gibi salmonellanın yaygın olduğu ülke veya bölgelerde immünsüprese olan bu hasta grubunda *Salmonella* gibi farklı etkenler akılda tutulmalı ve bu bakterilerin direnç durumu sürekli izlenmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Erdem B, Hasçelik G, Gedikoğlu S, ve ark. *Salmonella enterica* serotipleri ve salmonella enfeksiyonları: Türkiye'de on ili kapsayan çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyol Bul 2004;38:173-186.
2. Han T, Sokal JE, Neter E. Salmonellosis in disseminated malignant diseases – a seven year review (1959-1965). N Engl J Med 1967;276:1045-1052.
3. Levine WC, Buehler JW, Bean NH, Tauxe RV. Epidemiology of nontyphoidal salmonella bacteremia during the human immunodeficiency virus epidemic. J Infect Dis 1991;164:81-87.

4. Erdem B. *Salmonella* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008;2152-2163.
5. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis 2001;32:263-269.
6. Praharaj I, Sujatha S, Parija SC, Mahadevan S. Unusual manifestation of *Salmonella enterica* serotype enteritidis infection in a case of Langerhans cell histiocytosis. Indian J Med Microbiol 2013;3:409-411.
7. Dhanoa A, Fatt QK. Non-typhoidal salmonella bacteremia: Epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2009;8:15.
8. Thielman NM, Crump JA, Guerrant RL. Enteric fever and other causes of abdominal symptoms with fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principle and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010:1399-1412.
9. Pegues DA, Miller SI. *Salmonella* species including *Salmonella typhi*, therapy for salmonellosis. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevire 2010:2898-2899.
10. Erdem B, Ercis S, Hascelik G, et al. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution among *Salmonella enterica* strains in Turkey, 2000-2002. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:220-225.
11. Nazik H, Ongen B, Kuvat N. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance among isolates obtained in a Turkish intensive care unit. Jpn J Infect Dis 2008;61:310-312.
12. David A, Pegues M, Samuel IM. *Salmonella* species In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principle and practice of infectious diseases. 8th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2015;p:2559- 2568.
13. Çilli F, Aydemir Ş, Akıncı P, Tünger A. *Salmonella enterica* kökenlerinde azalmış siprofloksasin duyarlılığı ve nalidiksik asit tarama testi. Infeksi Derg 2006;20:103-106.
14. Bayhan Gİ, Tanır G, Levent B, Özkan Ş, Güleşen R, Metin Timur Ö. *Salmonella* enfeksiyonlarının serotip dağılımı, antibiyotik direnci ve klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34:137-144.
15. Jabeen K, Zafar A, Irfan S, Khan E, Mehraj V, Hasan R. Increase in isolation of extended spectrum beta lactamase producing multidrug resistant non typhoidal salmonellae in Pakistan. BMC Infect Dis 2010;10:101.
16. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011. 4th European conference on infections in leukemia. Haematologica 2013;98:1826-1835.