

FEBRİL NÖTROPENİLİ ÇOCUKLARDA ETKEN MİKROORGANİZMALAR

Nezahat GÜRLER

Kanserli hastalarda ve çeşitli nedenlerle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi (nötropeni), ciddi infeksiyonların gelişmesinde başlıca faktördür. Nötropenin derecesi ve süresi bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkilemekte ve nötropenik hastalarda uygun, kısa zamanda infeksiyona yönelik tedavinin başlatılması bu oranları düşürebilmektedir.

Malignite ile ilgili de olabilen ateş, çoğu kez infeksiyona bağlıdır. Kanserli hastalar ve başka nedenlerle immunosüpresyonlu kişilerde hastaların tedavisi için kullanılan immunosüpresiv maddeler veya radyasyon, bazı organlarda mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırırken, aynı zamanda bu şahıslarda hümmoral ve hüresel bağışıklık mekanizmalarının harabiyetine neden olarak infeksiyonların gelişmesi için uygun bir ortam oluştururlar(5,6,9,22).

Nötropenik hastalarda muhtemel infeksiyon etkenlerinin bilinmesi ve infeksiyon etkenlerinin en kısa zamanda izole edilerek antimikrobik maddelere duyarlılığının belirlenmesi gereklidir.

Nötropenik hastalarda çeşitli organ ve dokularda infeksiyon gelişir. En sık gelişen infeksiyon bakteriyemidir (Tablo 1-2)(3,16,17,20,23,24). Bu hastalarda bakteriyeminin

Tablo 1. Ateşli nötropenik kanserli hastalarda infeksiyon bölgeleri(17).

İnfeksiyon bölgeleri	Sayı
Sepsis	190
Akciğer	116
Deri	85
HEENT	80
Gastrointestinal sistem	39
Üriner sistem	51
Diğer	40

Tablo 2. Nötropenik hastalarda görülen infeksiyonlar ve etkenleri(20).

İnfeksiyon	Etkenler
Menenjit	Enterobacteriaceae, P.aeruginosa, Aspergillus spp., Mucor, Absidia, Rhizopus
Beyin absesi	Bakteriyemi sonrası Aspergillus spp., Mucor, Absidia, Rhizopus
Farenjit	Enterobacteriaceae, P.aeruginosa, S.aureus, Candida spp.
Pnömoni	Enterobacteriaceae, P.aeruginosa, S.aureus, S.pyogenes, Aspergillus spp., Mucor, Absidia, Rhizopus
Özofajit	Candida spp., Herpes simplex, Cytomegalovirus
Perirektal abse	Enterobacteriaceae, P.aeruginosa
Setülit	S.pyogenes, S.aureus, Enterobacteriaceae, P.aeruginosa

sık görülmesi, bir veya birden fazla konak savunma mekanizmasının yıkılması ile ilgilidir. Nötrofiller lokalize infeksiyonlarda önemli rol oynarlar. Gram negatif çomak şeklindeki bakterilerin etken olduğu pnömoni bu hastalarda majör bir problemdir. Bu hastaların inflamatuvar cevapları uygun olmadığından çabuk ve yoğun bir şekilde mik-

roorganizmalar yayılarak fetalite çok yüksek olmaktadır. Nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi sonucunda bakteriyemi riski daha çok artarak kan dolaşımına çeşitli mikroorganizmalar yayılır. Nötropenik hastalarda bakteri, virus, mantar ve parazitler infeksiyon etkeni olurlar (Tablo 3,4,5)(3,7,8,9). İnfeksiyonların yarısından çoğunda etken bakterilerdir.

Tablo 3. Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni bakteriler(7,12,17,18,23).

Sık rastlanılanlar	Seyrek rastlanılanlar
Gram pozitif bakteriler	Corynebacterium spp.
S.aureus	C.jejkeium
Koagülaz negatif stafilokoklar	
Streptokoklar (Alfa hemolitik ve Grup D)	Bacillus spp.
Enterokoklar	C.difficile
	Streptococcus bovis
Gram negatif bakteriler	Aeromonas, Pleisiomonas, Salmonella
Enterobacteriaceae	Campylobacter
P.aeruginosa	Capnocytophaga
	L.monocytogenes
Anaerop bakteriler	Rhodococcus equi
Peptostreptokoklar	Mycobacterium spp.
Clostridium spp.	Acinetobacter spp., S.maltophilia
Bacteroides spp. (B.fragilis)	

Tablo 4. Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olan viruslar(12).

RNA virusları	DNA virusları
İnfluenza	Herpesvirus grubu
Parainfluenza	H.simplex
Enteroviruslar	H.zoster
Kızamık	Cytomegalovirus
Hepatit A	Epstein Barr virus
Respiratory syncytial virus	
	Adenovirus
	Papovavirus
	Hepatit B

Tablo 5. Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni mantar ve parazitler(19,25).

Mantarlar	Parazitler
Candida spp.	Pneumocystis carinii
C.albicans, C.krusei, C.tropicalis	Toxoplasma gondii
	Strongyloides stercoralis
Aspergillus spp.	
A.fumigatus, A.flavus	
Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum	
Alternaria, Curvularia, Fusarium, Bipolaris	
Trichosporon, Pseudoallescheria boydii	

1950 ve 1960'lı yılların ilk senelerinde Gram pozitif mikroorganizmalar, özellikle *S.aureus* en sık rastlanılan etken iken, daha çok intensif tedavi uygulanmasıyla 1960 yıllarının sonu ve 1970'li yıllarda Gram negatif bakteriler, özellikle *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* predominant bakteriler olmuştur.

1980'li yıllardan sonra Gram pozitif bakteriler, koagülaz pozitif ve negatif koklar, alfa hemolitik streptokoklar ve enterokoklarla infeksiyonlar artmaya başlamıştır. Son 10 yıldır nötropenik hastalarda Gram pozitif bakterilerle, özellikle çoğul dirençli stafilokoklar, enterokoklar ve *Corynebacterium*'larla infeksiyonlar artmıştır.

Enterokoklar arasında vankomisin ve teikoplanine dirençli suşların artma eğiliminde olması günümüzde klinisyen ve mikrobiyologlarda endişe yaratmaktadır(14).

Ayrıca beta-laktamaz oluşturan, çoğul dirençli Gram negatif çomak şeklindeki bakterilerle (*K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* vb.) infeksiyonlar artış göstermektedir.

Anaerob bakteriler bağışıklığı baskılanmış hastalarda(17) daha az sıklıkla bakteriyemi nedeni olurlar. Episodların ancak %5.8'ini oluştururlar. Bakteriyemilerde etken olan mikroorganizmalar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kanserli hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar (1975-1989 yıllarında 3756 hastayı kapsayan bir çalışma)(3,8).

Mikroorganizma	n	(%)
Gram pozitif		
Koagülaz negatif stafilokok	1099	(58)
<i>S.aureus</i>	126	(17)
<i>Streptococcus</i> spp.	177	(15)
<i>Enterococcus</i> spp.	54	(4)
Diğerleri	137	(8)
Gram negatif		
Enterobacteriaceae	273	(46)
Pseudomonadaceae	54	(8)
Diğer non-fermentatifler	23	(2)
Anaeroplara	90	(8)
Mayalar	19	(4)

Anaerob bakteriler çoğunlukla intraabdominal abse, peritonit, mukozit ve perianal selülit gibi spesifik klinik sendromlardan sorumludurlar. Sıklıkla *Bacteroides* ve *Clostridium*'lar etken olurlar. Gastrointestinal sistemde *C.difficile*'nin oluşturduğu toksinle orta derecede gastroenterit veya psödomembranöz kolit gelişir. Bakteriyemi nadirdir.

Nötropenik hastalarda bakteriyemiden sonra sık görülen bir infeksiyon pnömonidir. Pnömoni etkenleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Gram pozitif koklar (özellikle *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar), *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* ve *H.influenzae* gibi bakteriler, *Candida*, *Aspergillus* ve *Zygomycetes* gibi mantarlar infeksiyonlardan sık izole edilen mikroorganizmalardır. Bunların dışında normal bireylerde infeksiyon etkeni olarak sık bulunmayan birçok mikroorganizma da etken olabilmektedir(1,2,7,10,11,12,15,17,18,19).

Kanserli hastalarda infeksiyonun ciddiyeti ve insidansı mutlak nötrofil sayısı ile ters orantılıdır. Kanda nötrofil sayısı dışında, nötropenin süresi de infeksiyon açısından önemlidir. Uzun süreli nötropenilerde infeksiyonlar daha ağır seyirli olmaktadır.

Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonlarda, etken mikroorganizmalar çoğu kez hastanın kendi endojen florasının üyeleridir(13). Hastanede yatan nötropenik hastalarda birkaç gün sonra hastane ortamında bulunan, çoğu antimikrobik maddelere dirençli

olan mikroorganizmalar kolonize olurlar. Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonların önemli bir bölümü de hastane infeksiyonu şeklinde gelişir(13).

Tablo 7. Nötropenik hastalarda pnömoni etkenleri(12).

Lokalize	Diffüz
Bakteriler	Bakteriler
Bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, Mycobacterium'lar, Nocardia	Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, Mycobacterium'lar, Nocardia, Legionella, Mycoplasma, Chlamydia
Mantarlar	Mantarlar
Aspergillus, Candida, Zygomycetes, Cryptococcus, Histoplasma	Aspergillus, Candida, Zygomycetes, Cryptococcus, Histoplasma
Viruslar	Viruslar
RSV, Adenovirus, Influenza	RSV, Adenovirus, HSV, VZV, CMV, Influenza
İlaçlar	
Radyasyon pnömonisi	Protozoonlar
	P.carinii, T.gondii
	İlaçlar
	Radyasyon pnömonisi

LABORATUVAR TANISI

Nötropenik hastalar infeksiyon açısından en riskli grup olduğundan, önce infeksiyonun varlığı, çeşitli parametrelerle araştırılır, daha sonra etkenin mikroskopik inceleme ile belirlenmesi ve en önemlisi etkenin izole edilmesi gerekmektedir.

Ancak, klasik yöntemler zaman alıcı olduğundan günümüzde çabuk tanı için modern, moleküler yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Bu amaçla bazı etkenlerin ELISA ve PCR yöntemleri ile tanıları yapılabilmektedir(21).

Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeninin belirlenebilmesi için kan, kemik iliği, BOS, idrar gibi vücut sıvıları incelenir. Bazı durumlarda lezyonlardan aspirasyonla veya biyopsi ile örnek alınır. Yüzeysel lezyonlardan eküviyonla örnek alınması fazla tercih edilmez.

Eküviyonla alınmış bir örnekten izole edilen mikroorganizmanın, hastanın klinik özellikleriyle ilişkisi doğrulanmalıdır. Deri, orofarinks ve dışkıdan izole edilen mikroorganizmalar hastalığın etiyojisinden ziyade, o bölgenin mikrobiyal kolonizasyonu hakkında bilgi verirler(13).

Nötropenik hastalarda mikrobiyolojik tanı için;

- Mikroskopik inceleme,
- Kültür,
- İndirekt (serolojik) yöntemler ve yeni moleküler teknikler

kullanılmaktadır.

Mikroskopik İnceleme

Tanı için kullanılan preparasyon ve boyama yöntemleri:

1- Gram boyama: Bakteriler ve bazı mantarlar

2- Giemsa boyama: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, virusların inklüzyon cisimleri, *Chlamydia*, *Histoplasma capsulatum*

- 3- Grocott-Gomori methenamin gümüş nitrat boyaması: *Pneumocystis carinii* ve mantarlar
- 4- Tzanck boyaması: *Herpes simplex-Varicella zoster*'le ilişkili çok nukleuslu dev hücreler
- 5- Toluidine mavisi 0: *Pneumocystis carinii*, mantarlar
- 6- Ziehl-Nielsen boyama: *Mycobacterium* spp. *Nocardia* spp. *Cryptosporidium* spp.
- 7- Çin mürekkebi: *Cryptococcus neoformans*
- 8- Fluresansla işaretli monoklonal antikorlar: *Pneumocystis carinii* için kullanılır.

Kültür

İnfeksiyon etkeninin belirlenmesi için infeksiyon kaynağı olabilecek bölgelerden örnek alınmalıdır (Tablo 8).

Tablo 8. Nötropenik hastalarda infeksiyon odakları.

- | |
|--|
| - Kateter girişi, deri ve subkutanöz dokular |
| - Solunum sistemi (alt ve üst solunum yolları) |
| - Gastrointestinal sistem |
| - Üriner sistem |

Nötropenik hastalarda bakteriyemi insidansı yüksek olduğundan kan kültürü çok önemlidir. Kan kültürü için farklı bölgelerden veya aynı yerden 1/2-1 saat aralıklarla en az 2 örnek alınmalıdır. Febril nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyonların yanısıra, mantar infeksiyonlarına da sık rastlanılır. Bu nedenle mantarların daha iyi üreyebileceği litik besiyerlerinin kullanılması uygun olur. Nötropenik hastalarda anaerob bakterilerle de infeksiyon görülebilir. Ancak sık izole edilmezler ve etken olarak *Bacteroides fragilis*, diğer *Bacteroides* türleri ve *Clostridium* türlerine rastlanılır.

Bu bakteriler de normal aerob kan kültür şişelerinde üreyebilmektedir. Fakat en ideali nötropenili hastalardan kan kültürü yapılacağına iki aerob ve bir anaerob besiyerine ekim yapılmasıdır. Kan kültürleri için günümüzde daha çok bilgisayar destekli (BacTec, BacT/Alert gibi) tam otomatik sistemler kullanılmaktadır.

Kullanılan intravenöz kateterler ve giriş yerleri de infeksiyon açısından risklidir. Ancak tünelli ve tünelsiz intravenöz kateterler arasında infeksiyon açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir(4).

İntravenöz kateterlerden kültür yapılacağına kateterin girdiği alan antiseptikle silinir, kateter dikkatle çekilerek deri altında kalan 5 cm'lik bölümü aseptik koşullarda kesilip steril bir kaba konularak laboratuvara ulaştırılır. Bakteri sayısı konusunda fikir edinmek için kateter besiyerlerine döndürülerek ekilir. Sıvı besiyerleri kullanılmamalıdır. Direkt kateterin ekildiği besiyerlerinde çok sayıda bakteri üremesi kateterin infekte olduğunu gösterir.

Alt solunum yollarından direkt endotrakeal aspirasyonla, trakeal aspirasyonla, bronko-alveolar lavajla veya transtorasik iğne aspirasyonu ile örnek alınarak kültür yapılır.

Açık lezyonlardan sürüntü örneği alınması uygun değildir. Mutlaka biyopsi örneği alınmalıdır. Bül varsa aspirasyonla bül sıvısı alınır. Hastalarda diyare geliştiğinde dışkı alınarak kültür yapılır. Yoğun antibiyotik baskısı altında bulunan hastalarda özellikle *Clostridium difficile*'ye bağlı infeksiyon görülebilir. Bu nedenle kültürün yanısıra,

dışkıda *C.difficile* toksin A saptanmalıdır.

Nötropenik hastalarda tedavi amacıyla kullanılan bazı maddeler, kateterler ve mu-koza bütünlüğünün bozulması ile gelişen mukozitte çeşitli mikroorganizmalar infeksiyon etkeni olurlar (Tablo 9).

Tablo 9. Terapötik girişimlere bağlı infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar(23).

Kemoterapide	Vasküler kateter girişimlerinde
Interlökin 2: Gram pozitif koklar	S.epidermidis
Vidarabin: L.monocytogenes, P.carinii	S.aureus
Adrenal kortikosteroidler: Aspergillus, L.monocytogenes, P.carinii	Enterococcus spp. Corynebacterium jeikeium Bacillus spp. P.aeruginosa
Mukozitte	Acinetobacter spp. S.maltophilia Candida spp.
Streptococcus viridans	
Capnocytophaga spp.	
Candida spp.	
Herpes simplex	
Stomatococcus spp.	

NÖTROPENİK HASTALARIN İNFEKSİYONLARDAN KORUNMASI

Nötropenik hastalarda infeksiyon riskinin azaltılmasında, koruyucu izolasyon düşünülmektedir. Hastaların bakımı çok iyi hijyenik koşullardaki sakin bir odada yapılmalıdır ve hastaya steril su ve çok az sayıda mikroorganizma içeren besinler verilmelidir. Çiğ yiyecekler mümkün olduğunca tavsiye edilmemelidir. Odada vazoda veya saksıda çiçek bulundurulmamalıdır. Tıbbi personel rutin olarak sık sık ellerini yıkamalı ve hasta bakımı sırasında steril eldiven giymelidir.

Özellikle *Aspergillus* infeksiyonlarının azaltılmasında, hastaların odalarına giren havanın kuvvetli partikül tutucu filtrelerden (HEPA-filtre) geçirilmesi uygun olur.

Nötropenik hastalarda infeksiyonun esas kaynağı hastanın kendi endojen florası olduğundan, infeksiyonlardan korunmada, çeşitli antimikrobiyaller koruyucu olarak kullanılır. Oral verilen absorban olmayan antibiyotikler barsakta bakterilerin sayısını azaltırlar. Pramisetin, kolistin ve nistatin, yahut gentamisin, vankomisin ve nistatin gibi antimikrobikler tavsiye edilmektedir.

Ayrıca infeksiyonlardan korunmada antifungal profilaksi de çok önemlidir(5).

KAYNAKLAR

- 1- Akova M, Akalın HE: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg* 21:71 (1988).
- 2- Akova M: Ateşli nötropenik hastalarda antimikrobiyal tedavi, *Antibiyotik Bül* 4:10 (1994).
- 3- Andreumont A, Lancar R, Le NA, Hattchovel JM, Baron S, Tavakoli T, Daniel MF, Tancréde C, Lé MG: Secular trends in mortality associated with bloodstream infections in 4268 patients hospitalized in a cancer referral center between 1975-1989, *Clin Microbiol Infect* 1:160 (1995).
- 4- Andrivet P, Bacquer A, Ngoc VC, Ferme C, Letinier YS, Gautier H, Gallet BC, Buisson-Brun C: Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients, *Clin Infect Dis* 18:199 (1994).
- 5- Bannister AB, Begg TN, Gillespie HS: *Infectious Diseases*, s.403, Blackwell Science Ltd, London (1996).
- 6- Barg NL, Fekety R: Infections associated with corticosteroids and immunosuppressive therapy, "SL Gorbach, JG Bartlett, NR Blacklow (eds): *Infectious Diseases*, 2.baskı" kitabında s.1243, W.B.Saunders Co, Philadelphia-Tokyo (1998).

- 7- Beebe LJ, Koneman WE: Recovery of uncommon bacteria from blood: Association with neoplastic disease, *Clin Microbiol Rev* 8:336 (1995).
- 8- Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, Melle Van G, Saqhani L, Francioli P: Bacteremia due to viridans Streptococcus in neutropenic patients with cancer: Clinical spectrum and risk factors, *Clin Infect Dis* 18:25 (1994).
- 9- Bow JE, Loewen R, Vaughan D: Reduced requirement for antibiotic therapy targeting Gram negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones, *Clin Infect Dis* 20:907 (1995).
- 10- Drew WL: Infections in the immunocompromized patient, "EJ Kenneth (ed): *Medical Microbiology*" kitabinda s.815, Prentice-Hall Inter Inc, East Norwalk (1994).
- 11- Fergie EJ, Shema JS, Lott L, Crawford R, Patrick CC: Pseudomonas aeruginosa bacteremia in immunocompromised children: Analysis of factors associated with a poor outcome, *Clin Infect Dis* 18:390 (1994).
- 12- Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patient, "PA Pizzo, DG Poplack (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3.baskı" kitabinda s.1069, Lippincott-Raven Pub, Philadelphia-New York (1997).
- 13- Hughes WT, Flynn MP, Williams GB: Nosocomial infections in patients with neoplastic diseases, "CG Mayhall (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*" kitabinda s.618, Williams-Wilkins, Baltimore (1996).
- 14- Karp EJ, Merz GW, Dick DJ: Management of infections in neutropenic patients: new opportunities and emerging challenges, *Curr Opin Infect Dis* 7:430 (1994).
- 15- Klastersky J: Therapy of infections in cancer patients, "J Klastersky, SC Schimpff, HJ Seen (eds): *Handbook of Supportive Care in Cancer*" kitabinda s.1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).
- 16- Lee WJ, Pizzo AP: Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia, *Hematol/Oncol Clin North Am* 7: 937(1993).
- 17- Lewis LL, Pizzo AP: Infections in the immunocompromized child, "S Krugman, SL Katz, AA Gershon, CM Wilfert (eds): *Infectious Diseases of Children*, 9.baskı" kitabinda s.191, Mosby Year Book Inc, St.Louis-Baltimore (1992).
- 18- Lewis LL, Pizzo AP: Infections and cancer, "SS Long, LK Pickering, CG Prober (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*" kitabinda s.649, Churchill Livingstone, New York-Tokyo (1997).
- 19- Lortholary O, Dupont B: Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency, *Clin Microbiol Rev* 10: 477 (1997).
- 20- Roberts BR: *Infectious Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*, s.246, Year Book Medical Publ Inc, Chicago-London (1986).
- 21- Rogers T: Rapid diagnosis of infection in the immunocompromised patient, *Curr Opin Infect Dis* 9: 230 (1996).
- 22- Trudel RR, Griffith JT: Infections in special patient populations, "CR Mahon, G Manuselis (eds): *Textbook of Diagnostic Microbiology*" kitabinda s.984, WB Saunders Co, Philadelphia-Tokyo (1995).
- 23- Vartivarian S, Bodey PG: Infections associated with malignancy, "SL Gorbach, JG Bartlett, NR Blacklow (eds): *Infectious Diseases*, 2.baskı" kitabinda s.1222, W.B.Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 24- Viscoli C, Bruzzi P, Cagagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, Meunier F, Feld R, Zinner S, Klastersky J, Glauser M and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients, *Eur Cancer* 30 A:430 (1994).
- 25- Zinner HS: Unusual infections in the immunocompromized host, *Curr Opin Infect Dis* 7:463 (1994).