

## NÖTROPENİK HASTALARDA İNFEKSİYON: ETKENLERDE GELİŞMELER

H.Erdal AKALIN

*Infection in neutropenic patients: Changes in pathogens.*

Nötropenik kanserli hastalarda ölüm nedenlerinin başında hâlâ infeksiyonlar gelmektedir(1,3). Gelişen tedavi yöntemleri ile bu hastaların primer hastalıkları daha iyi kontrol altına alınabilmesine rağmen özellikle ağır nötropenin ortaya çıktığı dönemlerde infeksiyonlar sık olarak görülmeye devam etmektedirler. Nötropeni ve infeksiyon ilişkisinin iyi bilinmesi nedeni ile bu hastalarda nötropeni dönemleri sırasında infeksiyonun gelişmemesi için bazı girişimler (profilaktik antibiyotik ve antifungal tedavi gibi) uygulanmaktadır. Buna rağmen nötropeni dönemleri sırasında ateşin ortaya çıkması infeksiyon olasılığını akla getirmektedir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalar febril nötropenik hastaların yaklaşık 60'ında ateşin nedeninin mikrobiyolojik veya klinik olarak dökümanite edilebilen infeksiyon hastalıkları olduğunu göstermiştir(9). Yine bu çalışmalarda özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ile gelişen infeksiyonların mortalitesinin çok yüksek olduğu da belirlenmiştir(5). Bu nedenlerden dolayı bugün febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Empirik antibiyotik tedavisinde hangi antibiyotiğin veya antibiyotik kombinasyonlarının seçileceği olası etkenlerin bilinmesine bağlıdır. Bu etkenler her merkeze göre farklılık gösterebileceği gibi bazı diğer faktörlerle de yakın ilişkileri vardır. Bu faktörler arasında;

- Nötropeni döneminde profilaktik antibiyotik kullanımı,
- İnfeksiyonun hastane dışında veya içinde gelişmiş olması,
- Devamlı kalıcı intravasküler kateter (Hickman-Broviac katerleri gibi) kullanımı,
- Kullanılan empirik antibiyotik rejimi en önemli rol oynayanlardır.

Febril nötropenik hastalarda yapılan ilk çalışmalarda infeksiyonlara özellikle Gram negatif bakterilerin neden olduğu dikkati çekmiştir(7,9). Bunlar arasında *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Enterobacter* spp. başta gelecektir. Daha sonraki yıllarda Gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlarda bir azalma gözlenirken, Gram pozitif bakteriler daha sık izole edilmeye başlanmıştır(4,6). Bunlara ek olarak özellikle *Candida albicans* başta olmak üzere funguslar da bu hastalarda fungemi ve diğer ciddi infeksiyonların etkenleri olmuşlardır.

EORTC grubunca yapılan değişik çalışmalarda etkenlerdeki bu değişiklik çok açık olarak görülmüştür(6,9). Tablo 1'de beş EORTC çalışmasında bakteremi etkeni olarak izole edilen organizmalar gösterilmiştir. Bu çalışmaların ilk ikisinde Gram negatif çomakların daha sık etken olarak görülmesine rağmen, daha sonraki yıllarda Gram pozitif bakteriler önemlerini arttırmaya başlamış ve son çalışmada bu organizmaların Gram negatif çomaklardan daha sık izole edildikleri gözlenmiştir. Buna karşılık fungemilerde önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

Tablo 1. EORTC çalışmalarında bakteremi etkeni olarak saptanan organizmaların dağılımı (%).

Organizma	I 1978	II 1980	III 1982	IV 1986	V 1991
Gram negatif	68	64	57	57	36
<i>E.coli</i>	46	33	30	63	
<i>P.aeruginosa</i>	18	18	15	34	
<i>Klebsiella</i>	26	14	6	9	
Gram pozitif	28	32	37	40	64
<i>S.aureus</i>	28	10	10	25	15
<i>Koag (-) Staph.</i>	5	9	15	18	36
<i>Streptococci*</i>	9	18	12	47	42

\*Tüm Streptococcus spp. ve Enterococcus'lar.

Martino ve arkadaşlarının(10) yakın zamanda yayımlanan çalışmalarında bakteremi nedenlerinin % 60.7'sinin Gram pozitif bakteriler olduğu gözlenmiştir. Kiehn ve Armstrong(8) aynı merkezde iki ayrı yılda görülen bakteremilerin etkenlerinin karşılaştırdıkları zaman 1984'de Gram pozitif bakterilerin bakteremilerin % 33'ünde etken olarak görülmesine karşılık, 1988'de bunun % 43'e yükseldiğini göstermişlerdir. Febril nötropenik kanserli çocuklarda da Gram pozitif bakterilerin bakteremilerin % 60'ında etken olduğu saptanmıştır(12).

Hacettepe Enfeksiyon ve Onkoloji Grubu'nun (HIOG) yaptığı çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (Tablo 2)(2,11). İlk çalışmada bakteremi etkenlerinin % 86'sı Gram negatif bakteriler iken, 1992 sonunda tamamlanan üçüncü çalışmada bu oran % 53'e inmiş ve Gram pozitif bakteremi oranı % 45'e ulaşmıştır. Buna ek olarak funguslara bağlı ciddi enfeksiyonlar hastaların % 18'inde görülürken, son çalışmada bu oran % 35.5'e çıkmıştır (Uzun ve arkadaşları, yayına hazırlanmaktadır).

Tablo 2. Hacettepe enfeksiyon ve onkoloji grubu çalışmalarında etken olarak izole edilen organizmalar (%).

Organizma	I 1988	II 1990	III 1992
Gram negatif	86	77	53
Gram pozitif	14	23	45
Fungus	18	30.4	35.5

Not: Bakteriler bakteremik hastalardan, fungusların çoğu diğer ciddi enfeksiyonlardan etken olarak izole edilmişlerdir.

Son yıllarda febril nötropenik hastalarda önemi artan Gram pozitif bakterilerin arasında koagülaz pozitif ve negatif *Staphylococcus*'lar ve *Enterococcus*'lar bulunmaktadır. Bu organizmalardan ilk ikisi daha çok devamlı kalıcı intravasküler kateteri olan hastalarda, *Enterococcus* ve viridans *Streptococcus*'lar ise özellikle kinolon antibiyotiklerle profilaksi uygulanan nötropenik hastalarda görülmektedir. Gram pozitif bakterilerle gelişen enfeksiyonların empirik tedavi rejimlerinde geniş spektrumlu sefalosporin bulunan merkezlerde arttığı dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak, febril nötropenik hastalarda bakteremi etkenlerinde önemli değişikliklerin olduğu görülmektedir. Bu değişiklikler bazı merkezlerde empirik antibiyotik rejimlerinin yeniden gözden geçirilmesini gerektirmiştir. Bu hastalara hizmet veren her merkezin kendi etkenlerini yakından izlemesi, etkenlerin dağılım ve direnç patternlerine göre empirik tedavi rejimlerini saptaması gereklidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Akova M, Akalın H E: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg* 21:71 (1988).
- 2- Akova M, Akalın H E, Çatakoğlu N, Ak A, Kansu E, Tekuzman G, Kars A: Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dağılımı, *Hacettepe Tıp Derg* 22:227 (1989).
- 3- Bodey G P: Infection in cancer patients: A continuing association, *Am J Med* 81 (Suppl 1A):11 (1986).
- 4- Bodey G P, Fainstein V, Elting L, Anaissie E, Rolston K, Khardori N, Kantarjian H, Plager C, Murphy W K, Holmes F, Cabanillas F: B-Lactam regimens for the febrile neutropenic patient, *Cancer* 65:9 (1990).
- 5- Bodey G P, Jadeja L, Elting L: Pseudomonas bacteraemia: retrospective analysis of 410 episodes, *Arch Intern Med* 145:1621 (1985).
- 6- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group: Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients, *J Infect Dis* 163:951 (1991).
- 7- Keating M J, Bodey G P, Valdivieso M, Rodriguez V: A randomized comparative trial of three aminoglycosides-comparison of continuous infusions of gentamicin, amikacin and sisomicin combined with carbencillin in the treatment of infections in neutropenic patients with malignancies, *Medicine* 58:159 (1979).
- 8- Kiehn T E, Armstrong D: Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to venous access devices, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:869 (1990).

- 9- Klastersky J, Zinner S H, Calandra T, Gaya H, Glauser M P, Mcunier F, Rossi M, Schimpff S C, Tattersall M, Viscoli C and the EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC trials, *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 (Suppl 1): S35 (1988).
- 10- Martino P, Micozzi A, Gentile G, Raccach R, Girmenia C, Mandelli F: Piperacillin plus amikacin vs. piperacillin plus amikacin plus teicoplanin for empirical treatment of febrile episodes in neutropenic patients receiving quinolone prophylaxis, *Clin Infect Dis* 15:290 (1992).
- 11- Uzun Ö, Akova M, Hayran M, Kansu E, Tekuzman G, Akalin H B: Empiric antimicrobial therapy in febrile granulocytopenic patients, *Turkish J Cancer* 22:73 (1992).
- 12- Viscoli C, Moroni C, Boni I, Bruzzi P, Comelli A, Dini G, Fabbri A, Secondo V, Terragna A: Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer, *Rev Infect Dis* 13:397 (1991).