

Kanser Hastalarında Bakteriyel Enfeksiyon Etkenleri

Utku Dilli Dönem¹, Mustafa Yıldırım², Nilgün Gür³, Yeşim Çekin³, Sevil Göktaş¹, Yasin Şahintürk⁴, Mustafa Yıldız¹

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Antalya, Türkiye

²Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Batman, Türkiye

³Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Antalya, Türkiye

⁴Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Antalya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Servisi'ndeki yatan hastalardan bir yıl süresince bakteriyel kültür için alınan örneklerden üremeler değerlendirilerek, bakteriyel etkenlerin dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Mart 2010- Kasım 2011 tarihleri arasında hastalardan ateş varlığında ve/veya enfeksiyon şüphesiyle alınan kan, idrar, yara sürüntüsü, balgam, gaita kültür sonuçları ve üreyen bakterilerin dağılımı retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 77 örnekte üreme tespit edildi. Örneklerin 38'ini kan kültürü, 21'ini idrar kültürü (%27.3), 9'unu (%11.7) abse kültürü, 7'sini (%9.1) balgam kültürü, 2'sini (%2.6) dışkı kültürü oluşturmaktadır. Kan kültürleri içinde en sık %34.2 ile koagülaz negatif stafilocoklar tespit edilirken ikinci sıklıkta %31.6 ile *E.coli* tespit edildi. İdrar kültürlerinde en sık %76.2 ile *E.coli* izole edildi. Abse kültürlerinde ise *S. aureus*, *E. coli*, koagülaz negatif stafilocoklar eşit oranda tespit edildi. Balgam kültürlerinde de en sık *E. coli* ve *E. faecalis* saptandı.

Sonuç: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar sık görülmekte olup, ampirik tedavinin başarısı açısından kültürde üretilen bakteri türlerinin bilinmesinin önem taşıdığını düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: kanser, enfeksiyon, bakteri kültürü

BACTERIAL INFECTION AGENTS IN CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Objective: In this study, the bacterial culture results of specimens obtained from hospitalized patients at the Medical Oncology Services of Antalya Education and Research Hospital during one year period were analyzed for the determination of the distribution of cultured bacterial species.

Material and Method: In our study, culture results and the species of bacteria cultured from blood, urine, wound swab, sputum and stool, stool samples taken from the patients during the presence of fever and/or for the suspicion of infection presence were analyzed retrospectively.

Results: Growth was observed in 77 samples in total. Among these samples, 38 were blood cultures (9.4%), 21 were urine cultures (27.3%), 9 were abscess cultures (11.7 %), 7 were sputum cultures (9.1%), 2 were stool cultures (2.6%). Among blood samples, coagulase negative staphylococcus was the most frequently seen species with a frequency of 34.2% and the second most frequent species encountered was *E.coli* being 31.6%. In urine cultures, *E.coli* was the most frequently isolated species (76.2%). In abscess cultures, *S. aureus*, *E.coli*, coagulase negative staphylococcus were detected in equal amounts. In sputum cultures, *E.coli* and *E.faecalis* were most frequently detected.

Conclusion: Bacterial infections were widely observed in patients with suppressed immune systems. We think that knowing the frequency of bacterial species grown in culture of specimens obtained from these patients may be an important factor for the success of the empirical treatment.

Key words: cancer, infection, bacteria culture

Kanser hastalarında enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Bağışıklık sisteminin baskılanması enfeksiyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlayan önemli nedenlerden biridir. Uygulanan kemoterapi ve bazen hastalığın kendisi bağışıklık

yetmezliğine yol açmaktadır. Kemoterapinin süresi ve yoğunluğu enfeksiyon riski ile doğrudan ilişkilidir.

Kanserli hastalarda enfeksiyonlar hastalığın gidişini önemli şekilde etkiler. Erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi başlanması tedavi başarısı açısından önemlidir. Bu nedenle kanser hastalarının takibini yapan klinikler,

enfeksiyonların türü, sıklığı ve antibiyotik direnç durumları hakkında bilgi sahibi olup tedavilere bu bilgiler ışığında yön vermelidirler.

Bu çalışmada kliniğimizde kanser hastalarından nötropenik ateş ve/veya enfeksiyon şüphesi olan hastalardan elde edilen örneklerin kültürlerindeki üremeleri değerlendirilerek, bakteriyel etkenlerin dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda Mart 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde izlenmekte olan solid organ kanserli hastalardan nötropenik ateş varlığında ve/veya enfeksiyon şüphesiyle alınan kan, idrar, yara sürüntüsü, balgam, gaita kültür sonuçları ve üreyen bakterilerin türlerinin dağılımı retrospektif olarak incelendi.

Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürü şişeleri BACT/ALERT 3D otomatize kan kültürü sisteminde (bioMerieux, Fransa) inkübe edilmiştir. Yedi günlük inkübasyon süresinde pozitif alarm veren örnekler ve diğer kültür örnekleri %5 defibrine koyun kanlı agar ve Eosin-Methylene Blue (EMB) agar besiyerlerine ekilmiştir. Üremeler 37° C'de 24-48 saat inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir. Gram pozitif kokların tanımlanmasında koloni morfolojileri, Gram boyama özellikleri, %6,5 NaCl besiyerinde üreme, eskülin hidrolizi, katalaz ve tüp koagülaz testleri kullanılmıştır. Gram negatif çomakların tanımlanmasında koloni morfolojileri, Triple Sugar Iron Agar (TSI), Lysine Iron Agar (LIA), Simons's Citrate Agar (C), Urea Agar, hareket besiyerinde üremeleri, oksidaz ve katalaz testleri kullanılmıştır. Üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Besiyerleri 37° C'de 24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zon çapları ölçülmüş ve duyarlılık zon çapları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak yorumlanmıştır. Konvansiyonel yöntemlere ilave olarak Vitek 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi mantar ve bakterilerin identifikasyonunda ve antibiyogramında kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 110 hastadan alınan 360 örneğin 77'sinde (%21.3) üreme tespit edildi. Hastaların tümü kültür örnekleri alındığında nötropenik idi. Üreme görülen örneklerin 38'ini (%9.4) kan kültürü, 21'ini (%27.3) idrar kültürü, 9'unu (%11.7) abse kültürü, 7'sini (%9.1) balgam kültürü, 2'sini (%2.6) dışkı kültürü oluşturmada idi

(Tablo 1). Kan kültürleri içinde en sık %34.2 ile koagülaz negatif stafilkoklar tespit edilirken. ikinci sıklıkta %31.6 ile *Escherichia coli* (*E. coli*) tespit edildi. İdrar kültürlerinde en sık %76.2 ile *E.coli* izole edildi. Abse kültürlerinde ise *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *E.coli*, koagülaz negatif stafilkoklar eşit oranda tespit edildi. Balgam kültürlerinde de en sık *E. coli* ve *Enterococcus faecalis* (*E. Faecalis*) tespit edildi. Hastalardan nötropenik ateş esnasında alınan kültürlerden üretilen bakteriler enfeksiyon etkeni olarak kabul edildi.

Tablo 1. İzole edilen etkenlerin örneklere göre dağılımı.

	Kan kültürü	İdrar kültürü	Balgam kültürü	Abse Kültürü	Toplam
<i>S. aureus</i>	0	0	0	2	2
Koagülaz negatif stafilkok	19	0	0	2	21
<i>E. coli</i>	12	17	2	2	33
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	1	0	3
<i>Enterobacter spp.</i>	0	1	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	0	1	3
<i>P. vulgaris</i>	0	1	0	0	1
<i>E. faecium</i>	1	1	0	0	2
<i>A. baumani</i>	1	0	1	1	3
<i>E. faecalis</i>	0	0	2	0	2
<i>C. lusitaniae</i>	0	0	1	0	1
<i>E. cloaca</i>	0	0	0	1	1
Toplam	36	21	7	9	73

Tartışma

Kanserli hastalarda enfeksiyonlar kemoterapi tedavisi nedeniyle nötropenik hastalarda en önemli mortalite ve morbitide nedenlerinden biridir (2). Solid tümörlerin tedavisi sırasında enfeksiyon gelişimi hemotolojik tümörlere göre daha az sıklıktadır. Bu hastalarda enfeksiyona neden olan bakteriyel etkenler ülkeler arasında değiştiği gibi aynı ülke içindeki merkezler arasında da değişmektedir.

Nötropeni genellikle malign bir hastalık tedavisi sırasında kemoterapinin yan etkisine bağlı ortaya çıkar. Nötropenin şiddeti değişkendir, bazen kemoterapinin geciktirilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Bazen ise daha sonraki kemoterapilerde doz ayarlamasını gerektirebilir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar hematotoksik etkileriyle nötropeniye yol açmaktadır. Febril nötropenide farklı patojenler enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir. Erken dönemlerde sıklıkla enfeksiyonlardan sorumlu olan patojenler bakterilerdir. İki binli yıllardan itibaren de

tekrar gram negatif organizmalar etken olmaya başlamıştır. Bu değişimin nedeni tam bilinmemekle birlikte uygulanan radyoterapi, kemoterapi, derin ve uzun süreli nötropeniler, damar içi kateter uygulamalarında artış ve seçici antibiyotik baskısı bu konuda etkili olabilir (3). Günümüzde febril nötropeniden sorumlu olan başlıca etkenler gram pozitif olarak koagülaz-negatif stafilokok, *S. aureus* ve enterokok; gram negatif olarak ise *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. *Kandida* ve *aspergillus* ile gibi etkenlerle ortaya çıkan fungal enfeksiyonlar nötropeninin uzadığı daha ileri dönemlerde gözlenir (4). Nötropeni süresi uzadıkça gram-negatif mikroorganizmaların üreme oranında da artış görülmekte ve günümüzde tekrar eğilimin gram negatiflere doğru değişmekte olduğu kaydedilmektedir.

Çalışmamızda kan kültürlerinde en sık koagülaz negatif stafilokok, idrar ve balgam örneklerinde ise gram negatif bakteri üremesi daha çok saptandı. Özer ve ark. 33 kanserli hastada 43 febril nötropeni atağında enfeksiyon etkenlerini sırasıyla *E.coli*, *Enterobacter sp*, *Klebsilla pneumoniae* (*K. Pnömoniae*), *Proteus sp.* ve *Enterococcus sp.* olarak tespit etmişlerdir (5). Wilke ve ark. febril nötropenik hastalarda %60 oranında gram negatif bakterilerin etken olduğunu tespit etmişlerdir (6).

Bitirgen ve ark. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde yaptıkları çalışmalarında hematolojik maligniteli hastaların boğaz florasından %3.68 oranında Gram (-), %26.73 oranında da Gram (+) bakteri ürediğini göstermişlerdir (7). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde yapılan diğer bir çalışmada da lenfomalı hastalarda enfeksiyon etkeni olarak en sık Gram negatif basiller (%88.13) izole edilmiştir (8). Gram negatif içinde de *E. coli* başta gelmektedir (%52.5). Aynı çalışmada *Pseudomonas* ve *S. aureus* % 5.1 oranında izole edilmiştir.

Çetin ve ark. Ispartadan yaptıkları çalışmada, çalışmamızda tespit ettiğimiz orandan daha fazla üreme tespit etmişlerdir. Kanserli hastaların 250 kültür örneğinden 78 'inde üreme tespit etmişlerdir. Kan kültür örneklerinden en sık gram pozitif koklar izole edilirken idrar kültürlerine birinci sırayı gram negatif basillerin aldığı saptamışlardır (9). Çalışmamıza benzer sonuçlar Eser ve ark. çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmada kanser hastalarında gram negatif bakteriyel enfeksiyonların mortalite nedenleri arasında ilk sırayı aldığını gösterilmiştir (10).

Bizim çalışmamızda kan kültürlerinden en sık Gram pozitif koklar (en sık koagülaz negatif stafilokok) izole edilirken,

idrар kültürlerinde birinci sırayı Gram negatif basillerin (en sık *E. coli*) aldığı saptanmıştır. Bu bulgular önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Apse örneklerinde ise gram pozitif ve gram negatif bakteriler yaklaşık aynı oranda tespit edilmiştir. Balgam kültürlerinde de en sık *E. coli* ve *E. faecalis* tespit edilmiştir.

Febril nötropeni gelişen her hasta klinik olarak aynı şekilde seyir göstermemektedir. Son zamanlarda üzerinde durulan en önemli konulardan bir tanesi hastalarda prognosun önceden tahmin edilmeye çalışılmasıdır. Bu kılavuzlar febril nötropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta gruplarına ayırmaktadır. Bu risk grupları içine en fazla kullanılan MASCC skorudur (11) (Tablo 2). MASCC skoru nötrofil sayısı 500/mm³'den altında olmak şartı ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Burada maksimum skor 26'dır. Skor<21 olan hastalar düşük risk grubunda değerlendirilir. Bu sistemler özellikle düşük riskli hastalarda oldukça yararlı kabul edilmektedir.

Tablo 2. MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflaması

Durum	Skor
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
Asemptomatik	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (Sistolik KB>90 mmHg)	5
KOAH yokluğu	4
Solid tümör varlığı veya hematolojik hastalık varlığında fungal enfeksiyon geçirmemek	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon yokluğu	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş <60	2

Hastalarımızda risk değerlendirmesi yapıp düşük riskli hastalarda hastanede kalış süresini kısaltmak, böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan kaçınabilmek için bu hastalarda öncelikle önerildiği gibi oral amoksisilin-klavunat ve siprofloksasin siprofloksasilin kombinasyonu kullanılmıştır.

Hastalarda lokal bakteri izolasyonu ve direnç paterni ampirik intravenöz tedavi seçiminde en önemli konulardır. Bu hastalarda imipenem, meropenem, sefepim ve seftazidim ampirik tedavide ilk tercih edilecek antibiyotiklerdir. Kombinasyon tedavisinde aminoglikozid bu antibiyotiklere eklenebilir. Hastalarımızda ilk tercih antibiyotikler ampirik tedavi olarak başlanmıştır. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre tedavi devam edilmiştir.

Sonuç olarak maligniteli hastalarda enfeksiyon tedavisinin ivedilikle başlanması gerektiği için ampirik tedavi için bu hastaların tedavi edildikleri merkezlerdeki izole edilen enfeksiyon etkenlerinin türü, sıklığı ve antibiyotik direnç durumları hakkında bilgi sahibi olup her merkezin kendi antibiyotik kullanım politikasını bu bilgiler

ışığında belirlemesi gerekmektedir. Antibiyotik kullanım politikasının belirlenmesi hastaların antimikrobiyal tedaviden en uygun şekilde yararlanmasını sağlayacağı gibi dirençli mikroorganizmaların yayılmasını önleyeceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Smiley S, Almyroudis N, Segal BH. Epidemiology And Management Of Opportunistic Infections In Immunocompromised Patients With Cancer. *Abstr. Hematol Oncol* 2005;8:20-30.
2. Schilling MB, Parks C, Deeter RG. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: A retrospective study. *Exp Ther Med* 2011;2:859-866.
3. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:252-6.
4. Poon LM, Jin J, Chee YL, Ding Y, Lee YM, Chng WJ, et al. Risk factors for adverse outcomes and multidrug-resistant Gram-negative bacteraemia in haematology patients with febrile neutropenia in a Singaporean university hospital. *Singapore Med J* 2012;53:720-5.
5. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. *KLİMİK Dergisi*, 1999;12: 32-5.
6. Wilke A, Dinçol D, Demirkazık A, et al. Kanser hastalarında enfeksiyon ataklarının, enfeksiyon düşündüren dönemlerin ve mikrobiyal kolonizasyonların değerlendirilmesi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 1992;2:162-8.
7. Onul M, Bitirgen M. Lösemi ve Lenfomalı Hastalarda Boğazın Aerob Bakteriyel ve Fungal Florası. *Türkiye Klinikleri J Med Res* 1985;3:145-50.
8. Haşçelik G, A Günalp: Lenfomalı hastalarda görülen bakteriyel enfeksiyonlar. *Tıp Bilimleri Araşt Dergisi* 1983;1:1-5.
9. Çetin ES, Kaya S, Arıkan MS, Güneş H. Solid Organ Maligniteli Hastalarda İnfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılık Durumları Kocatepe Tıp Dergisi *The Medical Journal of Kocatepe* 2006;6:37-40.
10. Eser B, Çetin M, Ünal A, Coşkun HŞ, Kayabaş Ü, Altınbaş M. Kanserli Hastalarda Bakteremi Ve Fungemi İle Birlikteliği Olan Faktörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 2000;5:49-55.
11. Jin J, Lee YM, Ding Y, Koh LP, Lim SE, Lim R, et al. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Acad Med Singapore* 2010;39:453-69.