

Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri

Isolated Microorganisms from Febrile Neutropenic Patients and Their Antimicrobial Susceptibility: A Data of 2005

Hayati Demiraslan,

MD.,
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
Erciyes University Medical Faculty
demiraslan@erciyes.edu.tr

Orhan Yıldız,

Assoc. Prof., MD.,
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
Erciyes University Medical Faculty
oyildiz@erciyes.edu.tr

Leylagül Kaynar,

Assist. MD.,
Department of haematology,
Erciyes University Medical Faculty

Fevzi Altuntaş,

Assist. Prof., MD.,
Department of haematology,
Erciyes University Medical Faculty

Bülent Eser,

Assoc. Prof., MD.,
Department of haematology,
Erciyes University Medical Faculty

Bilgehan Aygen,

Prof., MD.,
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
Erciyes University Medical Faculty

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29\(5\)376-380.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29(5)376-380.pdf)

Submitted : April 17, 2007
Revised : September 03, 2007
Accepted : October 05, 2007

Corresponding Author:

Orhan Yıldız,
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
Erciyes University Medical Faculty
Kayseri, Turkey

E-mail : oyildiz@erciyes.edu.tr

Özet

Amaç: Febril nötropenik hastalarda başlangıç antimikrobiyal tedavinin uygunluğu ile gelişen enfeksiyonun mortalitesi arasında yakın ilişki vardır.

Gereç ve Yöntemler: Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların kan, idrar, balgam, kateter ucu, yara ve diğer alanlardan alınan kültürleri incelendi. Enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen bakteri üremeleri olan hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: Febril nötropeni atağı gelişen 176 hastanın 86 (% 48.8)'sında kültür pozitifliği saptandı ve çalışmaya alındı. Bu hastalarda gelişen 134 epizotta alınan kan ve diğer kültürlerde toplam 206 bakteri izole edildi. Bu bakterilerin 153'ü gram negatif (%74.2), 53 (%25.8)'ü gram pozitif idi. Gram pozitif izolatlar arasında en sık (%39.6) koagülaz negatif stafilokok (KNS) elde edildi. Olgularda 77 (%37.3) bakteriyemi ve 13 (%15.1) polimikrobiyal üreme saptandı. E.coli ve Klebsiella spp. en sık izole edilen gram negatif bakterilerdi. E.coli suşlarında en yüksek antibiyotik direnci siprofloksasine (%68) karşı saptanırken sefepime %38.1, piperasilin-tazobaktam %44.7 idi. Ayrıca karbapenem dirençli suşların artmaya başladığı ve bu suşların hastane kaynaklı çoklu dirençli gram negatif bakteriler olduğu gözle çarpıcıdır. Gram pozitif mikroorganizmaların oranı daha az olmasına rağmen antibiyotik direnç oranlarında artış görülmektedir.

Sonuç: Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinin lokal epidemiyolojik verilerle elde edilen sonuçlara göre izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılık profillerine göre düzenlenmesi en doğru ve akılcı yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: **Antibakteriyel ajanlar; Bakteriyel enfeksiyon; Febril nötropeni; Duyarlılık.**

Abstract

Purpose: There is a close correlation between favour of initial antimicrobial therapy and mortality of infection in febrile neutropenic patients.

Material and Methods: Isolated microorganisms from febrile neutropenic patients with hematologic malignancy and their antimicrobial susceptibility was evaluated by retrospective. We evaluated the results of blood, sputum, urine, wound and catheter tip cultures of these patients.

Results: Among 206 isolates, in 134 episodes, from blood and other cultures of 86 of 176 febrile neutropenic patients, gram-negative bacteria was prevalent (74.2%). Among the gram-positives coagulase-negative staphylococci (CNS) were the predominant bacteria (39.6%). Bacteremia in 77(37.7%) patients and polymicrobial isolation in 13 (15.1%) patients was obtained. Escherichia coli and Klebsiella spp. were the most common species among gram-negative bacteria. E. coli has been the highest rate of antibacterial resistance against ciprofloxacin (68%), followed by piperacillin-tazobactam (44.7%) and cefepime (38.1%). Furthermore, increasing incidence of carbapenem resistant strains and that strains are nosocomial multidrug resistant gram negative bacteria are remarkable. Although the rate of gram positive microorganisms is less than gram negatives, the rate of antimicrobial resistance is increasing.

Conclusion: It is most suitable and rationalist approach that ampirc treatment of febrile neutropenic patients is manage according to results of local epidemiologic data, frequency and susceptibility pattern of isolated microorganisms.

Key words: **Anti-Bacterial Agents; Bacterial infection, Febrile neutropenia, Susceptibility.**

Giriş

Febril nötropenik hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedeni infeksiyonlardır. Bu hastaların yarısından fazlasında açık veya gizli bir infeksiyon vardır ve yaklaşık %20'sinde bakteriyemi gelişir (1). Febril nötropeni ataklarının yarısından fazlasında etken izole edilemediğinden infeksiyon kaynağı saptanmasa bile bu hastalara hemen en uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanması mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (2, 3). Başlangıç antimikrobiyal tedavinin uygunluğu ile gelişen infeksiyonun mortalitesi arasında yakın ilişki vardır. Bu nedenle her merkez olası etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları gibi lokal epidemiyolojik verilere sahip olmalıdır.

Bu çalışmanın amacı hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve duyarlılıkları değerlendirmektir.

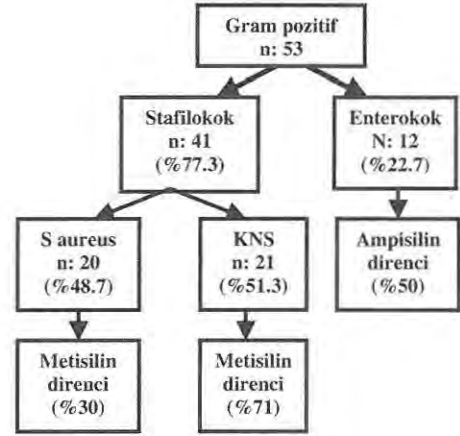
Gereç ve Yöntemler

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji- Onkoloji kliniklerinde 2005 yılında yatan hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların kan, idrar, balgam, kateter ucu, yara ve diğer alanlardan alınan kültürleri incelendi. İnfeksiyon etkeni olarak kabul edilen bakteri üremeleri olan hastalar çalışmaya alındı. Ateş oral ölçümde bir kez 38.3°C veya 38°C bir saatten uzun süren ve nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının <500/mm³ olması veya mutlak nötrofil sayısının <1000/mm³ olup 500/mm³ 'ün altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlandı (1). İzole edilen bakterilerin özellikle sefepim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, siprofloksasin, amikasin'e karşı duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle incelendi.

Sonuçlar

Febril nötropeni atağı gelişen 176 hastanın 86 (%48,8)'sında kültür pozitifliği saptandı ve çalışmaya alındı. Bu olguların 51 (%59,3)'i kadın, 35 (%40,7)'i erkek idi. Hastaların 49 (% 57)'unda lösemi, 22 (%25,5)'sinde lenfoma, 5 (%5,9)'inde multipl myeloma ve 10 (%11,6) diğer altta yatan hastalık saptandı. Bu hastalarda gelişen 134 epizotta alınan kan ve diğer kültürlerde toplam 206 bakteri izole edildi. Bu bakterilerin 153'ü gram negatif (%74,2) ve 53 (%25,8)'ü gram pozitif idi. Olgularda 77 (%37,3) bakteriyemi epizodu ve 13 (%15,1) hastada ise polimikrobiyal üreme saptandı. Elli üç gram pozitif üremenin 27'si kan kültürlerinden elde edildi (%50,9). Tüm gram pozitif izolatların 41 (%77,3)'i stafilokok 12 (%22,7)'si enterokok türü

bakterilerdi. İzole edilen 20 (%37,7) S. Aureus suşunda metisiline direnç oranı %30 idi. Koagulaz negatif stafilokoklar ise 21 (%39,6) klinik örnekten izole edildi ve metisilin direnci %71 idi. Enterokok izolatlarının %50'si ampisiline duyarlıydı ve hiçbir enterokok suşunda vankomisine direnç saptanmadı (Şekil 1).



Şekil 1. Gram pozitif izolatların dağılımı ve direnç oranları

Elde edilen 153 gram negatif izolatın 50'si (%32,6) kandan izole edildi. Tablo 1'de görüldüğü gibi E.coli ve Klebsiella spp. en sık izole edilen bakterilerdi. Bakteriyemi oranları sırasıyla; E.coli %39,4, Klebsiella spp. %41,3 ve Pseudomonas spp. %16,6 idi. E.coli suşlarında en yüksek antibiyotik direnci siprofloksasine (%68) karşı saptandı. Diğer antibiyotiklerden piperasilin-tazobaktam direnci %44,7 ve sefepim direnci %38,1 idi. Bir izolatın imipenem ve amikasin'e duyarlılığının azaldığı gösterildi. Klebsiella izolatlarında genel olarak antibiyotik direnç oranları %35'in altındaydı. En yüksek direnç %34,4 ile piperasilin-tazobaktama karşıydı. İkinci sırada %17,2 ile siprofloksasin direnci saptandı. Sefepim direnci %10,3 idi ve bir izolatta imipenem ve amikasin direnci gösterildi.

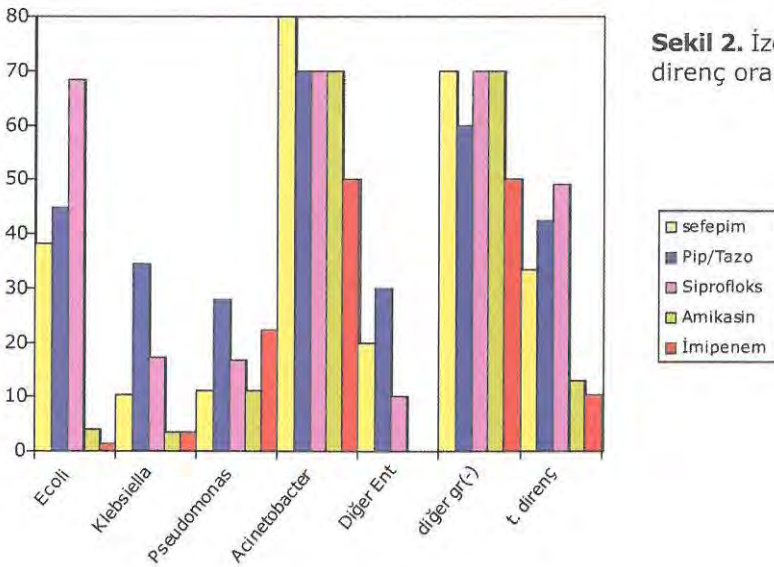
Asinetobakter izolatlarında antibiyotik direnç oranları daha yüksekti. İzole edilen 10 asinetobakter türüne karşı en duyarlı antibiyotik imipenemdi (%50). Bunun dışında nadiren rastlanan Stenotrophomonas spp., Achromobacter spp., Sphingomonas spp., Chromobacterium spp. gibi çoklu dirençli bakteriler de etken olarak izole edildi. Elde edilen izolatların dağılımı Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo I. İzole edilen gram negatif bakteri izolatlarının direnç oranları

	Sefepim n (%)	Piperasilin/ Tazobaktam n (%)	Mipenem n (%)	Siprofloksasin n (%)	Amikasin n (%)
E.coli (n=76)	29 (38,1)	34 (44,7)	1 (1,3)	52 (68,4)	3 (3,9)
Klebsiella spp. (n=29)	3 (10,3)	10 (34,4)	1 (3,4)	5 (17,2)	1 (3,4)
Pseudomonas spp. (n=18)	2 (11,1)	5 (27,7)	4 (22,2)	3 (16,6)	2 (11,1)
Acinetobacter spp. (n=10)	8 (80)	7 (70)	5 (50)	7 (70)	7 (70)
Diğer (n=10)* Enterobacteriaceae	2 (20)	3 (30)	0	1 (10)	0
Diğer gram negatif basiller (n=10)**	7 (70)	6 (60)	5 (50)	7 (70)	7 (70)
Toplam direnç (n=153)	51 (33,3)	65 (42,4)	16 (10,4)	75 (49)	20 (13)

*Enterobacter spp. (n=5), Pantoea spp. (n=2), Serratia spp. (n=1), Salmonella spp. (n=1), Proteus spp.(n=1).

**Stenotrophomonas spp. (n=3), Achromobacter spp. (n=2), Sphingomonas spp. (n=2), tiplendirilemeyen Gram negatif basil (n=2), Chromobacterium spp. (n=1).

**Sekil 2.** İzole edilen gram negatif bakteri izolatlarının direnç oranları.

Tartışma

Yetmişli yıllarda febril nötropenik hastalarda gram negatif bakteriler daha sık infeksiyonlara neden olurken seksenli yıllarda koagülaz negatif stafilokoklar başta olmak üzere gram pozitifler ön plana çıkmıştır. Doksanlı yılların sonlarında gram negatif ve gram pozitif bakteriler benzer oranlarda izole edilirken 2000'li yılların başında tekrar gram negatif etkenler ön plana çıkmıştır (4). Arıkan Akan (5)'in çalışmasında kan kültürlerinin %56,8'inde gram negatif bakteri izole edilmiştir. Yapılan çalışmada ise izolatların %74,2'sini gram negatif bakteriler oluşturmaktaydı. Gram negatif izolat oranlarının çok yüksek olmasının nedeni sadece bakteriyemilerin değil tüm kültür sonuçlarının bir arada değerlendirilmiş olması olabilir.

Gram negatif organizmalarda antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Yüksek riskli hastalarda uygulanan florokinolon profilaksisiyle *E. coli* ve *P. aeruginosa* izolatlarındaki antibiyotik direnci arasında ilişki gösterilmiştir (6). Bazı çalışmalarda *P. aeruginosa* izolatları arasında siprofloksasin direnci %20'nin üzerindedir. Çalışmamızdaki *P. aeruginosa* izolatlarının siprofloksasin direnci %16,6 bulunmuştur. *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnç oranı %68,4 idi. Gram pozitif mikroorganizmalarda da antibiyotik direnci artmaktadır. Özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) gelişimi üzerine etkileri gösterilmiştir. Florokinolon profilaksisinin mortaliteyi azaltmadığı fakat nötropeni epizodu boyunca infeksiyon sayısını azalttığı gösterilmiştir (7, 8). Kliniklerimizde de uzun süre nötropenik kalması beklenen veya kemik iliği nakili yapılacak hastalara florokinolon profilaksisi verilmektedir. Saptanan yüksek antibiyotik direnciyle florokinolon profilaksisi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

E. coli ve *Klebsiella* türleri arasında genişlemiş spektrumlu â-laktamaz (GSBL) üreten izolatların oranı artmaktadır (9). GSBL üreten *K. pneumonia* izolatları çoğu sefalosporinlere ve bazı â-laktam-â-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına dirençlidirler. GSBL üreten organizmaların piperasilin-tazobaktam kombinasyonuna direnç geliştirdiği bildirilmiştir (8). GSBL sıklığındaki artıştan dolayı seftazidim kullanımı kısıtlanmaktadır (10). Bu analizdeki piperasilin-tazobaktam kombinasyonu ve sefepime karşı yüksek direnç oranları GSBL üreten *E. coli* izolatlarının sayısal artışıyla açıklanabilir. *P. aeruginosa* izolatları arasında karbapenem direnci önemli bir sorundur. Bazı çalışmalarda %15-20'lere kadar çıkmaktadır. Bu izolatların bazıları gerçek çoklu ilaca

dirençlidir ve sadece kolistin gibi ajanlara duyarlı olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda karbapenem direnci dört izolatta (%22,2) saptandı ve bunların ikisi çoklu ilaca dirençliydi. Ayrıca asinetobakter türleri arasında da karbapenem direnci yüksek oranlardaydı. Çoğu (%70) izolat çoklu ilaca dirençliydi ve izole edilen asinetobakterlerin yarısı karbapeneme duyarlıydı.

Bazı çalışmalarda febril nötropenik hastalarda sadece kan kültürü pozitifliği değerlendirilmiş ve %45-70 olguda gram pozitif mikroorganizmalar izole edilmiştir. Ancak febril nötropenik ataklarda bakteriyemi gelişme oranı %15-25 arasındadır ve genel mikrobiyolojik sonuçlar açısından bakteriyemik hasta verileri yeterli olmayabilir. Bu hastalarda en sık saptanan infeksiyon odakları akciğer, üriner sistem, deri ve yumuşak doku ve gastrointestinal sistemdir ve bu infeksiyonlarda en yaygın etkenler gram negatif organizmalardır. Polimikrobiyal üremelerin %23'lere kadar ulaştığını gösteren çalışmalarda bunların önemli bölümünü gram negatif mikroorganizmaların oluşturduğu gösterilmiştir (5,8). Çalışmamızda gram pozitif bakteriler tüm izolatların %25'ini oluşturmaktaydı ve en sık izole edilen bakteri *S. aureus* idi. Bu izolatların yarısından fazlası kandan elde edildi. MRSA oranı %30 idi. Koagülaz negatif stafilokok daha az izole edildi ve metisilin direnci %71 idi. İzole edilen enterokoklarda ampisilin direnci %50 iken vankomisin direncine rastlanmadı. Bu veriler gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlerin ilk seçenek olması gerektiğini ortaya koymuştur.

Sonuç olarak kliniklerimizdeki febril nötropenik hastaların ampirik antimikrobiyal tedavisinde yararlı olacak veriler elde edilmiştir. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinin lokal epidemiyolojik verilerle elde edilen sonuçlara göre izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılık profillerine göre düzenlenmesi en doğru ve akılcı yaklaşım olacaktır. Ayrıca antimikrobiyal direnci azaltmak için önerilen stratejilere uyulması ve bunlara uygun politikalar belirlenmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34: 730-51.
2. Çağatay AA, Punar M, Naıçacı M, arkadaşları. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nütropeni etkenleri. *Klinik Dergisi* 2001;14(1):7-9.
3. Glauser M. Empiric therapy of bacterial infections in patients with severe neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31:467-72.
4. Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hemapoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005; 84: 40-47.
5. Arıkan Akan Ö. Microorganisms isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients in İbn-i Sina Hospital. *Turk J Haematol* 2003; 20; 227-31.
6. Winfred VK, Elena A, Margret O, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrobiol Agents and Chemother* 1994;38: 681-687.
7. Pascoe J and Cullen M. The prevention of febrile neutropenia. *Current Opinion in Oncology* 2006; 18: 325-29.
8. Rolston KVI. Challenge in the treatment of infections caused by gram-pozitive and gram- negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S246-52.
9. Bradford PA. Extended-spectrum $\hat{\alpha}$ -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51.4
10. Febril nütropenik hastalarda tamı ve tedavi kılavuzu. Febril Nütropeni Çalışma Grubu. *Flora* 2004;9:5-28.
11. Toleman MA, Rolston K, Jones KN, et al. blaVIM-7, an evolutionarily distinct metallo- $\hat{\alpha}$ -lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrobiol Agents and Chemother* 2004; 48: 329-32.