

# Antibakteriyel Direnç ve Epidemiyoloji: Son Bir Yılda Ne Oldu?

Alpay Azap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Febril nötropenik hastalarda çok çeşitli bakteriler infeksiyonlara neden olurlar. Bu hasta grubunda görülen bakteriyel infeksiyonların epidemiyolojisi durağan olmaktan çok dinamik bir alan olup, belli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Altta yatan bağışıklık sorunları, kanser tedavisinde yaşanan gelişmeler, kanser tedavisinde kullanılan ajana bağlı faktörler, antibakteriyel profilaksi uygulamaları, febril nötropeni (FEN)'in empirik tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin özellikleri, damar yolu uygulamalarında yaşanan gelişmeler ve benzeri faktörler, FEN hastalarında görülen bakteriyel infeksiyonların epidemiyolojisi üzerinde etkili olmaktadır. Son 30 yılda bakteriyel infeksiyonların epidemiyolojisinde yaşanan en önemli değişiklik; kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif mikroorganizmaların oranının giderek azalırken gram-pozitiflerin oranının artmasıdır. Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) bünyesindeki Uluslar Arası Antimikrobiyal Tedavi Grubu (IATG)'nun 1973-1994 yılları arasında yürüttüğü geniş çalışmalarda bu epidemiyolojik değişim izlenebilmektedir. 1973-1978 döneminde bakteremilerin %71'i gram-negatif, %29'u gram-pozitif bakterilerle oluşurken, 1992-1994 döneminde yapılan çalışmalarda bu rakamların; sırasıyla, %33'e karşılık %67 olduğu görülmüştür.

Bu değişikliğin sebepleri arasında, daha agresif kemoterapi uygulamalarının mucoza bariyerini bozması, daha fazla ve uzun süre santral venöz kateter kullanımı, gram-negatiflere etkili güçlü ve yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve profilaksi uygulamaları (özellikle kinolon profilaksisi) sayılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu epidemiyolojik veride eskiye dönüş olduğunu işaret etmektedir.

Tablo 1'den de görülebileceği gibi son yıllarda, FEN hastalarında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonlar (MKE) içinde gram-negatif mikroorganizmaların payı artmaktadır. Paul ve arkadaşlarının yaptıkları ve 1988-2004 yıllarını kapsayan bir çalışma bu değişikliğe dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, toplam 462 FEN epizodunda kan kültürlerinden izole edilen bakteriler değerlendirildiğinde; gram-negatif bakteremilerin gram-pozitif bakteremilerden daha fazla olduğu ve gram-nega-

**Tablo 1.** FEN hastalarında yapılmış çeşitli çalışmalarda bakteriyel epidemiyolojiye dair veriler

Kaynak no	Yayın tarihi	Çalışma yılı	İnfeksiyon türü/ sayısı	Hasta grubu	Gram-pozitif bakteri (%)	Gram-negatif bakteri (%)	Polimikrobiyal infeksiyon (%)
1	2007	1994-2005	Bakteremi/499	Hematoloji onkoloji	57	34	10
2	2005	1998-2000	Bakteremi/95	Hematoloji onkoloji	40	41	19
3	2004	1996-2001	Bakteremi/738	Hematoloji onkoloji	32	57	-
4	2006	?	Bakteremi/218	Lösemi, lenfoma	44	42	14
5	2006	2000-2003	Bakteremi/96	Lösemi, otolog KHN	73	27	32
6	2007	2004	Bakteremi/118	KHN	47	37	16
7	2006	?	Bakteremi/147	Hematoloji	54	26	20
8	2007	2003-2004	Bakteremi/40	Hematoloji	42	45	13
9	2007	2004	Bakteremi/73	Hematoloji	39	61	-
10	2007	2001-2004	Bakteremi/33	Hematoloji, solid tümör	79	33	17
11	2008	2004-2005	Tüm inf. /137	Hematoloji onkoloji	45	55	17.5

KHN: Kök hücre nakli.

tiflerin giderek arttığı görülmüştür. Çalışmanın başlangıcında 1.7 olan gram-negatif/gram-pozitif bakteri oranı ilerleyen yıllarda 2.3'e çıkmıştır. Bu yıl içinde benzer bir veri İspanya'dan bildirilmiştir. Puig ve arkadaşları, 1990-2005 yılları arasında otolog kök hücre nakli uygulanan 476 hastadaki infeksiyonları inceledikleri çalışmalarında; ilk beş yıl gram-pozitif bakteremilerin çoğunlukta olduğunu, sonraki yıllarda ise gram-negatiflerin öne çıktığını göstermişlerdir.

Tablo 1'de belirtilen çalışmalar incelendiğinde dikkat çeken bir bulgu da ülkeler arası epidemiyolojik farklılıklardır. Malezya, Lübnan, İsrail gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda gram-negatif basillerin Batı Avrupa ve Amerika'da olduğundan daha ön planda oldukları görülmektedir.

Gram-negatif bakterilerin artan insidansının sebebi, santral venöz kateter teknolojisinde gelişmeler, kateter infeksiyonlarının özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve önlenmesine yönelik duyarlılığın artması olabilir. Nitekim bu yönde veriler bulunmaktadır. Cattaneo ve arkadaşları, kendi merkezlerinde santral venöz kateter takan ve bakımını yapan özel bir kateter ekibi kurulmasıyla gram-pozitif bakteremi sıklığının azaldığını, az sayıda hastadan izole edilen koagülaz negatif stafilkoklar (KNS)'in da kateterle ilişkili olmadığını bildirmekte-dirler.

Kateterle ilişkili bakteremide hastanın altta yatan hastalığının önemli bir faktör olabileceği unutulmalıdır. Raad ve arkadaşları, lösemi ve solid tümör hastalarında gram-pozitif baktereminin, sırasıyla %55 ve %69 oranlarında kateterle ilişkili oldu-

ğunu, buna karşın gram-negatif baktereminin lösemi hastalarında %19'unun, solid tümörü olan hastalarda ise %60'ının kateterle ilişkili olduğunu bildirmektedirler.

- FEN hastalarında etken olan gram-pozitif bakteriler arasında stafilkoklar (*Staphylococcus aureus* ve KNS'ler) ve streptokoklar ilk sıralarda gelmektedir. Stafilkoklarda metisilin direnci, tedavi şekli ve başarısını belirleyen en önemli faktör olup sıklığı bölgesel ve üniteler arası farklılıklar göstermektedir. MKE hastalarda gram-negatif bakteriler içinde birinci sırada *Escherichia coli* gelmektedir. Bunu *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. izlemektedir. *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde sorun yaratan direnç paternleri; kinolon direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimidir. *Pseudomonas* türlerinde dirençten sorumlu olan genellikle atım pompalarıdır. Son yıllarda çoklu dirençli *Pseudomonas* türleri karşımıza çıkmaktadır. Gram-negatif bakterilerde de tıpkı gram-pozitiflerde olduğu gibi, direnç sıklığı bölgesel ve üniteler arasında farklı olduğu gibi aynı ünite farklı zaman dilimlerinde de farklılıklar gösterir.
- Gram-pozitiflerle gram-negatif bakteriler arasında, komplikasyon (hipotansiyon, solunum yetmezliği, bilinç bozukluğu, böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma vb.) ve ölüm oranları açısından farklılıklar vardır. Gram-negatif bakteri enfeksiyonları daha komplikasyonlu ve daha ölümcül seyretmektedir. Bir çalışmada gram-pozitiflerle gelişen bakteremilerde komplikasyon ve ölüm oranları, sırasıyla %25 ve %5, gram-negatiflerde ise %40 ve %18 olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Aynı çalışmada *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp.'nin neden olduğu komplikasyon oranları, sırasıyla, %44, %40, %50, ölüm oranları ise %18, %10 ve %31 olarak tespit edilmiştir. *Pseudomonas* türlerinin mortalitesi belirgin olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.06$ ).
- Febril nötropenik hastalarda genellikle gözden kaçan bir durum polimikrobiyal enfeksiyonlardır. Tablo 1'de yer alan çalışmalarda, bu grup hastalarda çoklu mikroorganizmalarla gelişen MKE oranı %10-32 arasında değişmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken, polimikrobiyal enfeksiyon tanımının belirlenmemiş olmasıdır. Bir grup araştırmacı bir hafta içerisinde kan kültürlerinde farklı bakteriler üremesini yeterli görürken, kimileri bu süreyi 72 saatle sınırlamakta, kimileri ise daha sıkı tanımlama ile aynı kültür vasatında birden fazla mikroorganizma üremesini polimikrobiyal enfeksiyon olarak tanımlamaktadır. "Polimikrobiyal enfeksiyon" tanımının geliştirilmesi gereklidir. Geçtiğimiz bir yıl içerisinde buna yönelik olarak önemli bir girişim Rolston ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Rolston ve arkadaşlarına göre nötropenik enterokolit ve perianal apse gibi klinik dokümanente enfeksiyonlar, etken bakteri gösterilemese dahi polimikrobiyal enfeksiyon kabul edilmelidir. Polimikrobiyal bakteremi ise, aynı gün içinde (kesin kriter) veya 48-72 saat içinde (olası kriter) kan kültürlerinde farklı bakterilerin üremesi, olarak tanımlanmıştır.

• FEN hastalarında bakteriyel epidemiyolojiyi belirleyen bir faktör de antibakteriyel profilaksidir. Özellikle gram-negatif bakteriler yanında gram-pozitif mikroorganizmalara da yüksek etkinlik gösteren yeni kinolonlarla yapılan profilaksi, epidemiyolojide önemli değişikliklere yol açmaktadır. Kinolon profilaksisi, febril epizod sayısını azaltmakta, gram-negatif bakteri infeksiyonlarının oranını azaltmaktadır. Ancak bu değişikliklere karşın mortalite oranlarında anlamlı bir düşmeye neden olmamaktadır. Bunun yanında kinolon profilaksisinin florokinolon dirençli *E. coli* (FQREC) ile kolonizasyonu ve infeksiyonu artırdığı, stafilokoklarda da metisilin direnci sıklığını artırdığı gözlenmektedir. Klustersky ve arkadaşları gram-negatif:gram-pozitif bakteremi oranının, profilaksi almayan hastalarda 1:1 iken, alanlarda 1:3 olduğunu ancak mortalite ve komplikasyon sıklıklarının profilaksi ile değişmediğini bildirmişlerdir. Daha yeni bir çalışmada Cattaneo ve arkadaşları, kinolon profilaksisi uygulanan grupta tam tersine gram-negatif infeksiyon oranının arttığını gözlemlemişlerdir; profilaksi almayanlarda MKE gram-negatif:gram-pozitif oranı 1:1, alanlarda 2:1. Bu beklenmedik etki-den, *E. coli* suşlarındaki kinolon direnci sorumludur. Zira aynı çalışmada profilaksi alan grupta *E. coli* suşlarının %96.5'inin FQREC olduğu izlenmektedir. Profilaksi almayanlarda bu oran %44.5'tir. Çoklu değişkenli analiz yapıldığında beklenen nötropeni süresinin yedi günden uzun olması ve florokinolon kullanımı, FQREC infeksiyonları için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Aynı çalışma, kinolon kullanımının metisilin direncini belirleyen bir risk faktörü olduğunu da ortaya koymuştur.

Sonuç olarak;

- FEN hastalarında bakteriyel epidemiyoloji bölgeler ve merkezler arasında farklılıklar göstermektedir.
- Bakteremi dışındaki infeksiyonlardan birinci sırada sorumlu olan gram-negatif bakterilerdir. Bakteremi etkenleri arasında gram-negatiflerin oranı, son yıllarda giderek artmaktadır.
- Polimikrobiyal infeksiyonlar, üzerinde daha çok durulmayı hak etmektedir. Ancak tanımlamalar ile ilgili belirsizlikler vardır.
- Kinolon profilaksisi, FEN hastalarında bakteriyel epidemiyolojiyi ciddi şekilde etkilemektedir. Kinolon profilaksisi altındaki hastalarda gelişen infeksiyonların empirik tedavisinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Baskaran ND, et al. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2007; 11:513-7.

2. Bow EJ, et al. A Randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:447-59.
3. Cattaneo C, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: Results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008 (baskıda).
4. Chen CY, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:526-32.
5. Craig M, et al. The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantation unit. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 39:477-82.
6. Harter C, et al. Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: A prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37:373-9.
7. Kanafani ZA, et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: A view of the past decade. *Int J Infect Dis* 2007; 11:450-3.
8. Klastersky J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:51-9.
9. Oliveira AL, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 39:775-81.
10. Paul M, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: Experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J* 2007; 9:424-9 (abstract).
11. Puig N, et al. A study of incidence and characteristics of infections in 476 patients from a single center undergoing autologous blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2007; 86:186-92 (abstract).
12. Raad I, et al. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: The role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:549-56.
13. Ritchie S, et al. High-risk febrile neutropenia in Auckland 2003-2004: The influence of the microbiology laboratory on patient treatment and the use of pathogen-specific therapy. *Int Med J* 2007; 37:26-31.
14. Rolston KVI, et al. Polymicrobial infection in patients with cancer: An underappreciated and underreported entity. *Clin Infect Dis* 2007; 45:228-33.
15. Sigurdardottir K, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scandinavian J Infect Dis* 2005; 37:455-64.
16. Viscoli C, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:112-216.