

O-13	FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA İNFEKSİYON ETKENİ OLARAK GRAM-NEGATİF BAKTERİLERİN DÖNÜŞÜ
------	---

Murat Akova

Nötropenik hastalardaki fatal infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir (1-5). Bakteriyel infeksiyon etkenleri arasında gram-pozitif bakterilerin sıklığında 1980'li yılların ortalarından itibaren belirgin bir artış ortaya çıkmıştır. "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG)" tarafından 1973 yılından 1996 yılına kadar yapılan çalışmalarda ki veriler ateşli nötropenik hastalarda saptanan bakteremilerin yaklaşık 2/3'ünde gram-pozitif bakterilerin etken olarak saptandığına işaret etmektedir (6-10). Gram-pozitif bakterilerle infeksiyon sıklığında artış ülkemizden de rapor edilmiştir. 1986-1988 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen erişkin hastalardaki 218 ateşli nötropenik atakta saptanan bakteremilerin sadece %13'ü gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulurken, aynı bakterilerin neden olduğu infeksiyonların oranı 1991-1994 yılları arasındaki 1011 nötropeni ve ateş atağında %40'a yükselmiştir (2,11). 1995-1996 yıllarında Hacettepe, Ankara, Marmara ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakülteleri'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada saptanan bakteremi etkenlerinin %69'unun gram-pozitif bakterilerin oluşturduğu saptanmıştır (12). Kalan etkenler içinde gram-negatif bakterilerin sıklığı %25, kandidemi ise %6 oranında gözlenmiştir.

Gram-pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların sıklığında artışın başlıca nedenleri arasında hastalarda kalıcı intravenöz kateterlerin artan oranlarda kullanımı, başlangıçtaki empirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun gram-pozitiflere zayıf etki göstermesi ve kinolon türevi antibiyotiklerle profilaksi yapılması olarak gösterilmiştir (3,8). Nitekim, ülkemizdeki tedavi merkezlerinde de gözlenen gram-pozitif bakteriyel infeksiyonlardaki artış, daima kalıcı kateter kullanımındaki artışa paralel olarak rapor edilmektedir (Bu kitapta bildiri özet no. P-03, P05, P-07, P,10, P-11, P-12).

Ancak son 2-3 yılda yapılan çalışmalarda gram-negatif bakterilerin infeksiyon etkeni olma sıklığında yeniden artış olduğu gözlenmektedir. EORTC-IATCG'nin henüz yayımlanmamış XIV. çalışmasının ön sonuçlarına göre gram-negatif bakteremilerin oranı bir önceki çalışmaya göre yaklaşık %50 oranında artmıştır. Tablo'da XI ve XIV numaralı çalışmalara katılmış 14 merkezdeki hastalarda gram-negatif bakteremilerin sıklığı verilmiştir.

Tablo. XI ve XIV. EORTC-IATCG çalışmalarında saptanan bakteremi oranları*

	XI no'lu çalışma (1994-1996)	XIV no'lu çalışma (1997-2000)
Hasta sayısı	386	332
Kinolon profilaksisi, n (%)	212 (55)	125 (38)
Gram-negatif bakteremi, n (%)		
Profilaksi alan hastalar	13/212 (6.1)	12/125 (9.6)
Profilaksi almayan hastalar	16/174 (9.2)	30/207 (14.5)

* Her iki çalışmaya da katılan 14 merkezin verileri analize dahil edilmiştir.

Bu verilerde dikkati çeken bir başka nokta da, XIV numaralı çalışmada bir öncekine göre profilaktik kinolon kullanımının yaklaşık olarak %30 oranında azalmış olmasıdır. Ancak kinolon profilaksisi kullanmayan hastalarda da gram-negatif bakteremilerin sıklığında belirgin bir artış dikkati çekmektedir.

1997-1998 yılları arasında ülkemizde 4 merkezde (Hacettepe, Ankara, Cerrahpaşa ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakülteleri) yapılan çok merkezli bir çalışmada gram-negatif bakteremilerin oranı gram-pozitiflerinkine eşit olarak (%47) saptanmıştır (13). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1999 yılında izlenen 188 hastadaki 277 febril nötropeni atağında saptanan 29 baktereminin 15'i gram-negatif bakterilerle ortaya çıkmıştır (Bu kitapta bildiri özet no. P-06). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin 2000 yılı verilerinde de gram-negatif bakteremilerin oranının tüm bakteremiler içinde %57 olduğu bildirilmektedir (Bu kitapta bildiri özet no. P-16). Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 1997-2000 yılı arası verileri tüm infeksiyon etkenleri içinde gram-negatiflerin oranının %71.7 olduğu görülmüştür (Bu kitapta bildiri özet no. P-14).

En sık rapor edilen etkenlerin başında *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gelmektedir. Özellikle bu iki cins bakteri suşlarında son 10 yılda giderek artan oranda rastlanan "extended-spectrum" beta-laktamaz sentezi nedeniyle geniş spektrumlu penisilinlere (mezlosilin ve piperasilin gibi) ve tüm 3. kuşak sefalosporinlere direnç gelişmesi sözkonusudur. Ek olarak kromozomal beta-laktamaz yapımı ile yüksek oranda beta-laktam antibiyotik direnci gösteren *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Pseudomonas* cinsleri ile infeksiyon sıklığında artış bildirilmektedir. Yine son yıllarda bu grup hastada ciddi bir sorun olarak ortaya çıkan iki nonfermentatif bakteri *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter* spp.'dir. Bu son iki bakteri Hacettepe Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde 1997-2000 yılları arasında saptanan gram-negatif bakteremi etkenleri içinde *E. coli*, *Klebsiella* ve *P. aeruginosa*

sonrasında en sık 4 ve 5. sırada bulunmuşlardır. Bakteremik hastaların %48'inde altta yatan bir kanser mevcut olup, hastaların %26.6'sının bakteremi sırasında nötropenik olduğu rapor edilmiştir (Bu kitapta bildiri özet no. P-08).

Gram-negatif bakteremilerin hastalarda neden olduğu mortalitenin gram-pozitiflere kıyasla çok daha yüksek olduğu dikkate alındığında, febril nötropenik hastaların yattıkları merkezin epidemiyolojik etken-direnç verilerine göre etkin antigram-negatif antibiyotiklerle tedavisinin kaçınılmaz bir zorunluluk olduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 1988;21:71.
2. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, et al. Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. Hacettepe Tıp Dergisi 1989;22:227.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;18:1323.
4. Akova M. Özel konakta infeksiyonlar. İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997:291-9.
5. Uzun Ö, Hayran M, Akova A, et al. Gram-negative bacteremia in cancer patients: Clinical features and factors influencing prognosis in 200 episodes. Turkish J Cancer 1993;23:17.
6. Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, et al and the EORTC International Antimicrobial Cooperative Group. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC trials. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:35.
7. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-pozitive bacteremia in granulocytopenic cancer patients. Eur J Cancer 1990;26:569-74.
8. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ (eds). Handbook of Supportive Care in Cancer. New York: Marcel Dekker Inc, 1995:1-44.
9. Gaya H, Klastersky J. Nötropenik hastalardaki bakteriyel infeksiyonlarda empirik tedavi. Akova M (editör). Febril Nötropenik Hastaların Tedavisinde Yeni Ufuklar, 1997.
10. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al and International Antimicrobial Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell' Adulto Infection Program. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1108-15.

11. Akova M, Hayran M, Ünal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul, Türkiye.
12. Akova M, Akan H, Korten V, et al and the Meropenem Study Group of Turkey. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidim in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
13. Erman M, Akan H, Korten V, et al. A randomized multicenter comparative study of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the treatment of patients with fever and neutropenia. 35th Infectious Diseases Society of America Meeting. Abstract No. October 1997, San Fransisco, USA.