

Esin Şenol

Bakteriyel infeksiyonlar, hem allojenik hem de otolog kemik iliği transplantasyonlarının (KİT) sık karşılaşılan önemli bir komplikasyonudur. KİT alıcılarında tedavi sonucu gelişen immünsüpresyon sonucunda infeksiyonlar her dönemde görülebilmekle birlikte, yaşamı tehdit eden bakteriyel infeksiyonlar için en riskli dönem, transplantasyon sonrası erken dönem (ilk 100 gün) özellikle de engraftment öncesi dönemdir. Bu dönemde ciddi bakteriyel infeksiyonların gelişimi için en önemli predispozan faktörler nötropeni ve mukozittir. Bu dönemdeki bir KİT alıcısı infeksiyon riski anlamında nötropenik bir lösemik hastadan farksızdır. Sıklıkla (%15-50) bakteremilerin eşlik ettiği bakteriyel infeksiyonlar için en önemli kaynak %50-80 oranında hastanın gastrointestinal (GI) kanalındaki kendi endojen florası ve daha az oranda da nozokomiyal olarak edinilen bakterilerdir. Ayrıca cilt ve orofarenkste kolonize olan bakteriler de rol oynamaktadır. Son yıllarda diğer febril nötropenik hastalarda olduğu gibi etken spektrumunda gram-negatif bakterilerden, gram-pozitif bakterilere bir değişim gözlenmektedir.

KİT hastalarında spesifik infeksiyonların transplantasyon sonrası hangi dönemde ortaya çıkacağı ve bu infeksiyonların kaynağının öngörülebilmesi ve infeksiyon geliştikten sonraki tedavi güçlükleri, profilaktik yaklaşımların ilgi odağı olmasının nedenleridir. Antibakteriyel profilaksi (ABP) yaklaşımlarının da en önemli hedefi hastanın GI kanalındaki endojen florayı yani aerobik gram-negatif bakterileri baskılamak ve ekzojen flora alımını azaltarak dirençli patojenlerle GI kanal kolonizasyonunu inhibe etmektir.

ABP'de başlıca 2 yaklaşım sözkonusudur (Tablo 1):

1. Total dekontaminasyon: Oral yoldan kullanıldığında emilimi olmayan çeşitli antibiyotiklerin kombine edilmesi ile GI kanal mikroflorasının maksimum baskılanması.

2. Selektif dekontaminasyon: Oral yoldan kullanıldığında emilimi olan sistemik etkili ajanların kullanımı ile kolondaki "kolonizasyon direnci"nde rol oynayan anaerobik flora korunarak yalnızca aerobik gram-negatif bakterilerin baskılanması.

Total dekontaminasyon yöntemleri, ABP erken çalışmalarında ve çoğunlukla tümüyle koruyucu ortamlarla birlikte kullanılmıştır. Bu yöntemin

Tablo 1. Nötropenik hastalarda iki önemli antibakteriyel profilaksi yaklaşımı

Total dekontaminasyon

GVN (Gentamisin, vankomisin, nistatin)
FRACON (Framesitin, kolistin, nistatin)
NEOCON (Neomisin, kolistin, nistatin)

Selektif dekontaminasyon

Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)
Kinolonlar (Siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin)

kullanıldığı çalışmalardan elde edilen sonuçlar karmaşık ve birarada değerlendirilmesi güç sonuçlardır. Ancak bu yöntemin transplantasyon sonrası erken dönemdeki gram-negatif bakteriyel infeksiyonların insidansını azalttığı ve karşılaştırmalı çalışmalara göre plasebodan daha etkili, ancak selektif dekontaminasyon yöntemlerinden daha az etkili olduğu söylenebilir. Çoğunlukla koruyucu ortamlarla birlikte kullanımı, bu yöntemin ABP’de tek başına etkinliği konusundaki sorulardan biridir. Bir diğer soru da, tam remisyon oranlarına etkisi konusundaki veri yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu yöntemin kullanımını kısıtlayan en önemli sorunlar; kullanım güçlüğünden (günde yaklaşık 10 tablet) kaynaklanan hasta uyum sorunu, sistemik etki olmaması nedeniyle, diğer önemli infeksiyon kaynakları olan orofarenks ve santral venöz kataterlerin bu şekilde sterilize edilememesi, kolondaki en önemli direnç mekanizması olan “kolonizasyon direnci”ni baskılaması, dirençli mikroorganizmaların gelişimi ve alımının kolaylaşması, maliyet ve en önemlisi uyum sorunu nedeniyle profilaksinin erken sonlandırılması sonucu potansiyel patojenlerin rebound şekilde çoğalmasıdır. Günümüzde çoğu KİT merkezi tarafından kullanılmamaktadır.

ABP’de selektif dekontaminasyon yaklaşımlarının esin kaynağı ise Hughes ve arkadaşlarının lösemili hastalarda *Pneumocystis carinii* profilaksisi için trimetoprim-sulfametoksazol (TMS-SMX) kullanırken gram-negatif bakteriyel infeksiyonların insidansının azaldığı konusundaki gözlemleridir. Başlangıçta TMP-SMX ile yapılan çalışmaları florokinolonlar ile yapılan çalışmalar izlemiştir. Bu yöntemin en önemli üstünlükleri; kolondaki “kolonizasyon direnci”nin korunması, sistemik etki nedeniyle diğer infeksiyon kaynaklarının da sterilize edilmesi ve profilaktik etkinin yanısıra tedavi edici düzeylerin de sağlanmasıdır. Bu yöntemin ilk kullanıldığı yıllarda hem TMP-SMX (psödomonaslar hariç) hem florokinolonlar (psödomonas dahil), KİT alıcılarındaki infeksiyon etkeni aerobik gram-negatif bakterilerin büyük çoğunluğuna etkili oldukları da bilinmektedir.

Bu yöntemin uygulandığı ilk çalışmalarda, TMP-SMX ile umutlu sonuçlar alınmıştır. Erken dönem gram-negatif bakteriyel infeksiyonların insidansının azaltılmasında plasebodan daha etkili ve en az total dekontaminasyon kadar, çoğunlukla da daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ajanın kullanımını sırasında; gastrointestinal intolerans, dirençli gram-negatif bakteriler ve mantarlarla kolonizasyon ve süperinfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonları ve nötropenin uzaması gibi sorunlarla karşılaşmıştır.

Selektif dekontaminasyonda en çok ilgi çeken ajanlar ise 1980'lerin ortasında kullanıma giren florokinolonlar olmuştur. Bu ajanlar psödomonaslar da dahil GI kanal florasındaki tüm gram-negatif bakterileri kapsayan geniş antibakteriyel spektrumları, iyi biyoyararlanım profilleri, toksisite düşüklüğü ve en önemlisi etki mekanizmaları nedeniyle plazmide bağlı direnç sorununa yol açmayacak olmaları nedeniyle umut vaatetmiştir.

ABP çalışmalarında kullanılan kinolonlar norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasindir. Her üçü de, total dekontaminasyon için kullanılan ajanlardan daha etkili, daha iyi tolere edilebilir ve emniyetli ajanlar olarak bildirilmiştir. Ancak norfloksasinle, siprofloksasini karşılaştıran bir çalışma da gram-negatif bakterilere bağlı infeksiyonların insidansını azaltmada siprofloksasinin daha etkili olduğu gösterilmiştir. KİT alıcılarında TMP-SMX ile siprofloksasini karşılaştıran geniş çaplı bir çalışmada ise siprofloksasinin gram-negatif bakterilere bağlı infeksiyon insidansını azaltmada TMP-SMX'den daha etkili olduğu, *Clostridium difficile* koliti insidansının daha düşük olduğu ve nötropeni süresini uzatmadığı ancak gram-pozitif bakterilerle ilişkili bakteremi insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Gerçekten de ABP'de kinolonların yaygın biçimde kullanıldığı merkezlerden gram-pozitif bakteri izolasyon oranlarının ve bunlarla ilişkili infeksiyonların insidansının arttığını bildiren raporlar yayınlanmaya başlamıştır. Kinolon dirençli koagülaz-negatif stafilokoklar (KoNS)'ın yanısıra bu gram-pozitif bakteriler içinde en çok önem kazanan viridan grup streptokoklar (VGS) olmuştur. VGS normalde orofarengeal florada bulunan, yol açtığı sepsis ve respiratuvar distres tabloları ile gram-negatiflere benzer mortalite oranlarına yol açan ve kinolon profilaksisinin yanısıra mukozitin önemli predispozan faktör olarak bildirildiği etkenlerdir. Bu gözlemler ve konunun önemi ABP'de kinolonlara gram-pozitif etkili ajanların eklenmesi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Penisilin, makrolidler, rifampisin, oral veya intravenöz vankomisin eklenerek yapılan çalışmalar, sorunu aşmada yalnızca sistemik vankomisin kullanımının etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak yaygın vankomisin kullanımının direnç gelişimine yol açacağı, maliyeti yükselteceği ve yol açtığı toksik etkiler gibi kaygılar nedeniyle bu yaklaşım kabul görmemektedir.

Son yıllarda, ABP'de kinolonların yaygın kullanımı ile ilgili bir başka sorun da kinolon dirençli *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi dirençli gram-negatif bakteri izolasyonlarının artmasıdır. Ayrıca bazı merkezler dirençli *E. coli* ile kinolon profilaksisi sırasında bakteremiler bildirmektedir.

Kinolon kullanımı sırasında artan gram-pozitif bakteremi insidansı, dirençli gram-negatif bakteriler ve kinolonların bu hasta grubunda oral biyoyararlanımının düşük olduğunu gösteren bazı çalışmalar nedeni ile profilaktik dozunun ne olması gerektiği, cevap bekleyen önemli soru ve sorunlardır.

Ayrıca bazı çalışmalar profilaktik antibiyotik kullanımının, nedeni belli olmayan ateş oranlarını değiştirmede olduğunu bildirmektedir. Bu da sistemik etkili bu ajanların infeksiyon gelişme oranlarına etkiden çok kan kültürlerini üremez hale getirmeleri gibi bir olasılığı akla getirmektedir.

ABP'de antibiyotik kullanımının hastanede kalım süresi, empirik antibiyotik kullanım gerekliliğini azaltıp azaltmadığı ve en önemlisi infeksiyona bağlı mortalite ve toplam sağkalım üzerine etkileri konusundaki belirsizlik, antibiyotik profilaksisine bağlı olumlu etkilerin, direnç gelişimi, toksisite, maliyet artımı gibi olumsuz etkileri aşım aşmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.

Sonuç olarak profilaktik antibiyotiklerin KİT merkezlerinde rutin olarak kullanılması gerekliliği konusunda eldeki verilerle yorumda bulunmak imkansızdır. Ancak rutin kullanımı seçen merkezlerin hastane ve ünitelerinde antibiyotik direnç profillerini düzenli olarak tekrarlamaları gerekmektedir.

İntravenöz immünglobülin (IVIG)'in KİT hastalarında ABP'de kullanımı genel kabul görmüş bir yaklaşım olmamakla birlikte bazı merkezler ilişkisiz donörü olan alıcılarda şiddetli hipogamaglobülinemi durumlarında (IgG < 400 mg/dL) ilk transplantasyon sonrası ilk 100 gün içinde bu amaçla kullanılmaktadır. Yalnız doz aralıklarının daha sık, dozların da daha yüksek olması gerektiği bildirilmektedir.

KİT hastalarında erken dönem dışında ABP gerekliliği, tüm KİT alıcılarında değil ancak kronik graft versus host hastalığı (KGVHH) olan ve bu nedenle tedavi alanlarda geç dönemde (> 100 gün) sözkonusu olabilmektedir. Bu dönemde hastalar varolan humoral immünyetmezlik nedeniyle kapsül- lü bakterilerle özellikle de *Streptococcus pneumoniae* ile gelişen ciddi infeksiyonlar için risktedir. KGVHH için aktif tedavi alan hastalarda 12 ve 24. aylardaki pnömokok aşım uygulamasına ek olarak lokal direnç paternlerine uygun bir antibiyotik profilaksisi verilmesi önerilmektedir.

ABP'de gelecekte beklenenler; rekombinan koloni stimüle edici faktörlerle endojen savunma mekanizmalarının güçlendirilmesi, kemik iliğini koru-

yan sitoprotektif ajanlarla mukozitlerin önlenmesidir. Ayrıca profilaktik granülosit transfüzyonları da teknolojik gelişmelere paralel olarak yeniden ilgi çekmektedir. Ancak umutları teknolojik gelişmelere bağlarken, el yıkama, steril gıda alımı gibi basit yöntemlerin etkenle karşılaşmayı ve alımını önleyen tamamlayıcı ve çok önemli önlemler olduğunu gözardı etmemek gerekir. Bunlar dışında bu merkezlerde kateterle ilişkili infeksiyonların önlenimi ve spesifik patojen alımını önleyici hastane infeksiyon kontrol yöntemlerinin varlığı da ABP için önemli tamamlayıcı faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ford CD, Reilly W, Wood J, et al. Oral antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplant recipients: Randomized trial of ciprofloxacin versus ciprofloxacin-vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1402-5.
2. Gomez-Martin C, Sola C, Hornedo J, et al. Rifampin does not improve the efficacy of quinolone antibacterial prophylaxis in neutropenic cancer patients: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2126-34.
3. Haahr V, Peterslund NA, Moller JK. The influence of antimicrobial prophylaxis on the microbial and clinical findings in patients after autologous bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 1997;29:623-5.
4. Karp JE, Merz WG, Dick JD, et al. Strategies to prevent or control infections after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:1-6.
5. Kerr KG. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:587-91.
6. Lew MA, Kehoe K, Ritz J, et al. Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;51:630-6.
7. Momin F, Chandrasekar PH. Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation patients. *Ann Intern Med* 1995;123:205-15.
8. Schots R, Trullemans F, Van Riet I, et al. The clinical impact of early gram-positive bacteremia and the use of vancomycin after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 2000;69:1511-4.
9. Serody JS, Shea TC. Prevention of infections in bone marrow transplant recipients. *Infect Dis Clin of North America* 1997;11:459-77.
10. Wimperis JZ, Baglin TP, Marcus RE, et al. An assessment of the efficacy of antimicrobial prophylaxis in bone marrow autografts. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:363-7.
11. Yeh SP, Hsueh EJ, Yu MS, et al. Oral ciprofloxacin as antibacterial prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation: A reappraisal. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1207-11.