T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA REMİSYON İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ SONRASI GELİŞEN NÖTROPENİK DÖNEMDE ENFEKSİYON ETKENLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMU

Dr. Muzaffer ERDEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İlhami KİKİ

ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

İÇİNDEKİLER I
ONAY II
KISALTMALAR III
ÖZET IV
ABSTRACT VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. MATERYAL VE METOD 14
4. BULGULAR 15
5. TARTIŞMA 20
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 27
KAYNAKLAR 29

ONAY

"Akut myeloid lösemili hastalarda remisyon indüksiyon kemoterapisi sonrası gelişen nötropenik dönemde enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik direnç durumu" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 24.12.2010 tarih ve 13 sayılı oturumunun 2 no'lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 21.08.2013 tarih ve 4 sayılı oturumunun 29 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı oturumunun 45 no'lu kararı ile Prof. Dr. İlhami KİKİ denetiminde Arş. Gör. Dr. Muzaffer ERDEN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onayı verilmiştir.

KISALTMALAR

EAMT : Edinsel amegakaryositik trombositopeni
AML : Akut Myeloblastik Lösemi
Ara-C : Sitozin Arabinozid
ARDS : Adult Respiratory Distress Syndrome
ATRA : All Trans Retinoik Asit
KAMT : Konjenital amegakaryositik trombositopeni
CDC : Centers for Disease Control
CLSI : Clinical Laboratory Standards Institute
CMV : Cytomegalovirus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EORTC : Eurpean Organization for Research and Treatment of Cancer
IATCG : International Antimicrobial Therapy Cooperative Group
ESBL : Extended Spectrum Beta Lactamase
FAB : French-American-British
G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF : Granulocyte-Macropahge Colony Stimulating Factor
IDSA : Infectious Disease Society of America
KNS : Kuagülaz negatif stafilokok
MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS : Myelodisplastik Sendrom
MRKNS : Metisilin rezistan kuagülaz negatif stafilokokus aureus
NADPH : Redükte Nikotianamid Adenin Dinüleotid Fosfat
NQO1 : NADPH-Kinon Oksidoredüktaz
PNL : Polimorfonükleer Lökosit
PNH : Paroksismal nokturnal hemoglobinüri
RAEB : Refractory Anemia with Excess Blasts
THD : Türk Hematoloji Derneği
VRE : Vankomisin Rezistan Enterokok

ÖZET

Akut myeloid lösemili hastalarda remisyon indüksiyon kemoterapisi sonrası gelişen nötropenik dönemde enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik direnç durumu

Akut miyeloid lösemi (AML) miyeloid, monositik, eritroid ve megakaryositik hematopoetik öncü hücrelerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı heterojen ve klonal malign bir hastalıktır. Gerek kendi yapmış olduğu etkiden gerekse tedavi sonrası meydana gelen nötropenik süreçte ortaya çıkan enfeksiyonlar mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmaktadırlar. Nötropenisi olan hasta grubunun takip ve tedavilerinin yapıldığı kliniklerin olası enfeksiyon etkenlerinin türü, yaygınlığı ve antibiyotik direnç paternlerinin iyi bilinmesi ampirik tedavi yaklaşımlarında yol göstericidir. Biz bu çalışmada geriye dönük olarak 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde akut myeloid lösemi nedeniyle indüksiyon kemoterapisi verilmiş hastaların febril nötropenik dönemlerindeki enfeksiyon etkenlerinin dağılımını ve antibiyotik direnç profillerini belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmada 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniğinde akut miyeloid lösemi tanısı alarak remisyon indüksiyon kemoterapisi verilen hastalardaki nötropenik ateş döneminde, klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odakları, enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnç profilleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 60 olgunun 33'ü (%55) erkek, 27'si (%45) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 48,37±16,13 idi. Hastaların 41'i (%68,3) 55 yaş ve üstü, 19'u (%31,7) 55 yaş altı grupta yer aldı. Hastaların 30'unda (%50) bakteriyel üreme tespit edildi. 8'inde (%13,3) mantar enfeksiyonu tespit edildi. Mantar enfeksiyonlarının 4'ü (%6,65) Aspergillozis, 2'si (%3,325) Candidiyazis, 2'si (%3,325) ise Mukormikozis enfeksiyonu idi. Kültürde üretilebilen bakterilerin 20'si (%66,6) gram negatif çomak, 10'u (%33,3) ise gram pozitif kok idi. Gram negatif çomakların 5'i (%25) ESBL pozitif idi. 3 adet enterekoktan 1 tanesinde (%33,3) vankomisin rezistansı mevcutdu. Gram negatif üremelerin 3'ünde (%15) ise karbapenem rezistansı mevcut idi. Pozitif

kültürlerin 12'si (%40) yara kültürü, 7'si (%23,3) idrar külürü, 5'i (%16,6) kan kültürü, 4'ü (%13,3) balgam kültürü, 2'si ise katater giriş yeri kültürü idi. En sık izole edilen bakteriler sırasıyla gram negatif çomaklardan E. Coli (%23,33) ve gram pozitif koklardan ise MRKNS (%16,66) izole edildi. Alınan kan kültürlerinin bir tanesinde trimetoprim sulfometaksazol ve kinolon duyarlılığı olan Stenotrophomonas Maltophilia üredi. Psödomonas üremelerinin hepsi E.coli üremelerinin ise 2 (%28) tanesi ESBL pozitif idi.

Sonuç olarak etken mikrobiyal spektrumun, hastanemizde daha önceden yapılmış olan çalışmalarla kıyasladığımızda belirgin farklılık göstermediği görüldü. Çalışmanın yapıldığı dönem göz önüne alındığında daha önceki dönemlere göre antibiyotik direnç profili belirgin olarak farklıydı. Özellikle kinolon direncinde belirgin artış saptandı. ESBL pozitif bakterilerin oranında belirgin artış gözlenirken daha önceki dönemlerde görülmeyen karbapenem direnci de bu çalışmada değişen oranlarda özellikle proteus ve psödomonas suşlarında gözlendi. Bu çalışmanın sonuçları hastane enfeksiyonu sürveyansının önemini ortaya koyan çalışmaları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, remisyon indüksiyon kemoterapisi, febril nötropeni, antibiyotik direnci, etken mikroorganizmalar

ABSTRACT

Distrubition of infection factors and their antibiotic resistance status which occurs in neutropenic period after remission induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia

Acute myeloblastic leukemia (AML) is a malignant disease that maturation of myeloid, monocyte, erythroid and megakaryocytic hematopoietic precursors pauses in the early stages in this disease. Both the effect of itself and effect of chemotherapy cause neutropenia and mortality and morbidity increase significantly because of infections in this neutropenic period. To know possible types of infectious agents, prevalence of them and patterns of antibiotic resistance in clinics which follow and treat neutropenic patients is a guide for empirical treatment. In this study, we retrospectively aimed to determine the distrubition of microorganisms and their antibiotic resistance profiles in febril neutropenic patients whom were given induction chemotherapy for acute myeloid leukemia in Atatürk University Faculty of Medicine in hematology clinic between 2009-2013

In this study, neutropenic fever episodes, focus of clinic and microbiologic infection, infectious agents and antibiotic resistance profiles were evaluated retrospectively in patients whom were given induction chemotherapy for acute myeloid leukemia in Atatürk University Faculty of Medicine in hematology clinic between 2009-2013.

There were 60 patients in the study. 33 of them (55%) were male and 27 of them (45%) were female. The mean age of patients was 48,37 ± 16,13. 41 patients (68.3%) were 55 years old or older, and 19 patients (31.7%) under the age of 55. In 30 patients (50%) bacterial growth was detected. In 8 patients (13.3%) fungal infection was detected. 4 of fungal infections (6,65%) were Aspergillosis, 2 of them (3.325%) were candidiasis, and 2 of them (3.325%) were mucormycosis infection. 20 of bacteria (66,6%) that can be produced in cultures were gram negative rod an 10 of them (33,3%) were gram pozitive cocci. 5 of gram-negative rods (25%) were ESBL positive. There were 3 enterococci and there was vancomycin resistance in one of them (33,3%). There was carbapenem resistance in 3 of gram-negative bacteria (15%). 12 of pozitive

cultures (40%) were wound cultures, 7 of them (23.3%) were urine cultures, 5 of them (16.6%) were blood cultures, 4 of them (13.3%) were sputum cultures, and 2 of them (6,6%) were catheter entry site cultures. The most frequently isolated bacteria from gram-negative organisms was E. coli (23.33%), and most frequently isolated bacteria from gram-pozive organisms was MRCNS (16.66%). In one blood culture trimethoprim-sulfamethoxazole and quinolone sensitive Stenotrophomonas maltophilia was produced. All pseudomonas types and two of E. Coli (28%) were ESBL pozitive.

Finally, there was no difference in microbial spectrum between this study and old studies which were made in our hospital. Antibiotic resistance profiles showed changes in recent years. In particular, a significant increase in quinolone resistance was detected. ESBL-producing bacteria isolated more then before in recent years. In the same way there was no resistance to carbapenem previous years butin this study we detected carbapenem resistance especially in proteus and pseudomonas types. The results of this study emphasize the importance of surveillance for hospital infections.

Keywords: Acute myeloid leukemia remission induction chemotherapy, febrile neutropenia, antibiotic susceptibility, causative microorganisms

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kanser tedavisindeki önemli gelişmeler ve yeni geliştirilen kemoterapötikler sayesinde kansere bağlı ölümler azalmakta, beklenen yaşam süresi uzamaktadır. Ancak özellikle hematolojik maligniteli hastalarda kemik iliğinin malign hücrelerce infiltrasyonu ve kullanılan sitotoksik tedaviye bağlı olarak gelişen derin ve uzun süreli nötropeni, hipogamaglobulinemi, T ve B hücre fonksiyon bozukluğu, aspleni ve mukozal bariyerin bozulması enfeksiyon sıklığının artışına neden olabilmektedir. Bu hastalarda gözlenen enfeksiyonlar, beklenenden daha ağır ve atipik seyir gösterebilmektedir. Uygulanan agresif kemoterapinin 7-10 gün sonrasında hastaların yarıdan fazlasında ateş gelişmekte ve çoğu zaman konak savunmasındaki bozukluklara bağlı yetersiz inflamatuar yanıt nedeniyle ateş; enfeksiyonun tek bulgusu olabilmektedir (1, 2).

Hematolojik maligniteli hastalarda ateşin en sık nedeni enfeksiyonlardır. Nörtopenik ve immün sistemi baskılanmış olgularda enfeksiyon ilişkili mortalite nedenleri arasında en sık bakteriyel etkenler saptanırken, fungal enfeksiyonlar halen önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Hematolojik malignitesi olan nötropenik ateş olgularında, akut miyeloid lösemi hastalarında enfeksiyonlar ölümlerin %80'inden sorumlu iken lenfomalı hastalarda bu oran %50 civarındadır (1, 2).

Enfeksiyon sıklığı ve şiddeti mutlak nötrofil sayısı ve nötropeni süresiyle yakından ilişkilidir (3). Febril nötropenik hastaların genel olarak %15-45'inde ateş nedeni bakteriyemilerdir. %20-40 hastada pnömoni, %20-30 hastada genitoüriner, gastrointestinal, deri ve yumuşak doku gibi daha nadir bölge enfeksiyonları görülür. %10-40 hastada ise ateşin kaynağı bulunamamaktadır (4). Febril nötropenik hastalardaki en ciddi bakteriyel enfeksiyonlar primer enfeksiyon odağı olsun ya da olmasın bakteriyemilerdir (5). Bakteriyemi etkeni olan mikroorganizmaların türleri de yıllar içerisinde değişiklik göstermektedir. 1990'lı yılların başına kadar gram negatif etkenler daha sık izole edilirken sonraki dönemlerde gram pozitif etkenlerin sıklığında bir artış gözlenmiştir. Bu artışın nedenleri arasında; vasküler kateterlerin artan kullanımı, antibiyotik profilaksisi uygulamaları, başlangıç ampirik tedavide seçilen ilaçların gram-pozitif bakterilere karşı daha az etkili olmaları, kemoterapiye bağlı olarak gelişen mukozit sayılabilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde gram negatif enfeksiyonların sıklığında yeniden artış

gözlenmektedir. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı bölgesel ve sağlık kurumuna göre farklılıklar göstermektedir (6).

Nötropenisi olan hasta grubunun takip ve tedavilerinin yapıldığı kliniklerin olası enfeksiyon etkenlerinin türü, yaygınlığı ve antibiyotik direnç paternlerinin iyi bilinmesi ampirik tedavi yaklaşımlarında yol göstericidir. Etkin ampirik antibiyotik stratejisi belirlenebilmesi için kurumsal etken dağılımının ve duyarlılık paterninin bilinmesi ve uzun vadede hasta odaklı bireyselleştirilmiş izlem önem kazanmıştır. Özellikle ciddi ve uzun nötropeni dönemleri olan akut lösemili hastalarda mortalitenin en önemli sebebi olan enfeksiyonları önleyebilmek, enfeksiyona bağlı gereksiz antibiyotik kullanımını ve direnç gelişimini önlemek için, hastane enfeksiyonu surveyans verilerinin bilinmesi önem arzetmektedir. Biz bu çalışmada geriye dönük olarak 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji klniğinde akut myeloid lösemi nedeniyle indüksiyon kemoterapisi verilmiş 60 adet hastanın febril nötropenik dönemlerinde izole edilmiş olan enfeksiyon etkenlerinin dağılımını ve bu mikroorganizmaların antibiyotik direnç profillerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi (AML) miyeloid, monositik, eritroid ve megakaryositik hematopoetik öncü hücrelerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı heterojen, klonal ve malign bir hastalık grubudur. Bu duraklamanın patofizyolojisi araştırılmaktadır, her ne kadar sık saptanmasa da çoğu vakada kromozom translokasyonları ve diğer genetik bozukluklara bağlı anormal genlerin aktivasyonlarının patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Hematopetik öncü hücrelerde matürasyonun duraklaması ve blastların hızlı proliferasyonu, programlı hücre ölümü olan apopitoz özelliğinin azalması sonucunda kemik iliği, dalak, karaciğerde infiltrasyon ve normal kan hücrelerinin hızla azalmasıyla çeşitli derecelerde anemi, trombositopeni ve lökosit sayısında değişiklikler meydana gelmektedir (7, 8).

2.1.1. Epidemiyoloji

Akut miyeloid lösemi her yaşta görülebilmekle birlikte genellikle erişkin çağı hastalığıdır. Beyaz ırkta ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (9). Görülme sıklığı 10-15 yaşlarından itibaren 40 yaşına kadar artmaya başlamakta ve 40 yaşından sonra her dekatta katlanarak artış göstermektedir. On yaşın altındaki çocuklarda AML, akut lösemi olgularının %12'sini, 10-15 yaş arasında %28'ini, erişkinlerde ise %80-90'ını oluşturmaktadır. Yıllık görülme sıklığı yaşın artışı ile beraber 100 000'de 2,3 olarak bildirilmekte ve erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir (10).

2.1.2. Etyoloji

Akut miyeloid lösemi etyolojisinde birçok faktör yer almasına rağmen çoğu hastada tanımlanabilen bir risk faktörü yoktur. Etyolojisi açıklanamayan bu duruma "de novo AML" de denilmektedir. Etyolojisi bilinmeyen, haftalar, aylar veya yıllar boyunca ilerleyici sitopenilerle seyreden miyelodisplastik sendrom (MDS) en önemli risk faktörlerinden biridir. Artmış blast sayısı ile birlikte olan refrakter anemi (RAEB-II) alt tipinde sıklıkla AML gelişir (7). Karsinojenleri metabolize eden NADPH-Kinon oksidoredüktaz (NQO1) gibi enzimlerin polimorfizmi artmış AML riski ile birliktedir (11). Kromozom 5 ve 7 anomalileri, kemoterapi sonrası meydana gelen "ikincil AML"

ve “de nono AML” de önemli risk faktörlerindendir. Nitrojen mustard, siklofosfamid, ifosfamid, melfelan, klorambusil ve etoposid sekonder AML etyolojisinde yer alan kemoterapötiklerdir (12). AML’ye yatkınlık oluşturan durumlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.2 AML’ye Yatkınlık Oluşturan Durumlar

- Çevresel yatkınlık oluşturan durumlar
  - İyonizan radyasyon
  - Kimyasal maddelerle temas
    - Pestisitler
    - Petrol ürünleri
    - Sitotoksik kemoterapi (Alkilleyici ajanlar, epipodofilotoksinler)
    - Fetusun prenatal dönemde alkol ve tütüne maruz kalması
- Kalıtsal yatkınlık oluşturan durumlar
  - AML’li ikiz eşi olma
  - Down sendromu
  - Fanconi anemisi
  - Kostmann sendromu
  - Schwachman-Diamond sendromu
  - Diamond-Blackfan sendromu
  - Nörofibromatözis tip 1
  - Noonan sendromu
  - Diskeratozis konjenita
  - Konjenital amegakaryositik trombositopeni (KAMT)
  - Ataksi-telenjektazi
  - Klinefelter sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Bloom sendromu
- Edinsel yatkınlık oluşturan durumlar
  - Aplastik anemi
  - Myelodisplastik sendrom
  - Edinsel amegakaryositik trombositopeni (EAMT)
  - Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH)

2.1.3. Klinik

Akut miyeloid lösemi hastalarının semptomları genellikle kemik iliği yetmezliği ile ilişkilidir. Anemiye bağlı halsizlik ve çabuk yorulma, mutlak nötropeniye ve nötrofil fonksiyon bozukluğuna bağlı değişik derecelerde enfeksiyonlar, trombositopeni ve/veya yaygın damar içi pıhtılaşmasına bağlı kanamalar en sık semptomlardır ve genellikle birlikte bulunur (13). Semptomlar çok sık olarak prodromal dönem olmaksızın 6 ila 8 hafta içersinde ortaya çıkar. Kemik ağrısı sıklıkla yoktur, bazı kişilerde sternal hassasiyet ve alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere uzun kemiklerde ağrı olabilir. Lenf nodlarında büyüme, hepatomegali, öksürük, baş ağrısı veya terleme olabilir. Yanak mukozası ve dişetlerinde ağrılı hiperplazi, rektum ve vajinada ülseratif lezyonlar görülebilir. Ateş varsa genellikle enfeksiyona bağlıdır ve her zaman potansiyel enfeksiyöz bölgelerin ayrıntılı araştırılmasını gerektirir. Bununla birlikte löseminin kendisi de ateş nedeni olabilir. Enfeksiyon şüphesinin olduğu durumda hemen ampirik antibiyotik tedavi planı yapılmalıdır. Gösterilmiş enfeksiyon olsun veya olmasın ateş %10 vakada ilk semptomdur (14).

2.1.4. Laboratuvar

Laboratuvarda sıklıkla normokrom normositer anemi görülür. Bazı durumlarda anemi ciddi olabilir. Eritropoez azaldığından retikülosit sayısı düşük bulunur. Tanı sırasında hastaların %75'inde trombositopeni mevcuttur. Lökosit sayısı %20 hastada 100 000/mm^3 üzerinde %25-40 hastada ise 5 000/mm^3 altındadır. Periferik yaymada hastaların %90-95'inde miyeloblastlar görülür. Kemik iliği sıklıkla hiperselülerdir ve artmış blast sayısı gözlenir. Tanıdaki anahtar bileşen ilikteki blast yüzdesidir (13). Daha önceki yıllarda "French-American-British (FAB)" sınıflamasına göre kemik iliği blast oranı >%30 olduğunda AML tanısı konulurken, son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre bu oran yerine %20'nin üstünde blast oranı AML tanısı için yeterli olarak kabul edilmiştir. Ayrıca blast oranına bakılmaksızın t(8;21) (q22;q22), inv(16) (p13;q22), t(16;16) (p13;q22) ve t(15;17) (q22;q12) gibi belli AML alt tiplerine özgü klonal sitogenetik bozuklukların varlığı da AML tanısı için yeterli kabul edilmiştir (15). Nadiren kemik iliği hiposelüler olabilir. Peroksidaz ve Sudan Black boyamasının pozitif olması hücrelerin myeloid kökenli olduğunu gösterir. Non-Spesifik Esteraz monositik karakterli blastların gösterilmesinde kullanılır.

Günümüzde moleküler analizler ve akım sitometri incelemeleri ile tiplendirme yapılır. Türk Hematoloji Derneği (THD)'nin 2011 yılında yayınlamış olduğu AML tanı ve tedavi kılavuzunda belirtildiğine göre; C-KIT, FLT3-Internal Tandem Duplikasyon, NPM, CEBPA gibi mutasyonlar hastalarda prognozun belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında yol göstericidir. AML'de sitogenetik risk değerlendirilmesi Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1.4 AML'de sitogenetik risk değerlendirmesi

- İyi risk grubu
  - İnv (16) veya t (16;16)
  - t (8;21)
  - t (15;17)
  - Normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular

- Orta risk grubu
  - Normal sitogenetik
  - +8 ve t(9;11)
  - Diğer tanımlanamayanlar
  - İnv (16) veya t (16;16), t (8;21) olup beraberinde c-KIT mutasyonu olanlar
  - Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması*

- Kötü risk grubu
  - Komplex (≥3 anormal klon olması)
  - -5, 5q, -7, 7q-, 11q23, non t (9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)

*= Tablo THD (Türk Hematoloji Derneği) kılavuzundan alınmıştır. Bu madde bazı kılavuzlarda kötü risk grubunda değerlendirilmektedir.

2.1.5. AML sınıflaması

Akut Miyeloid Lösemi ile ilgili bilgilerimiz arttıkça gerek sınıflama sistemleri gerekse prognostik alt gruplara göre tedavi stratejileri değişiklik göstermiştir. Daha önceleri blastların morfolojik özellikleri ve maturasyon durumuna göre yapılan sınıflamalar, akım sitometri ve genetik tanı yöntemlerinin gelişmesiyle yerini yeni ve daha karmaşık sınıflamalara bırakmıştır. En son 2008 yılında yapılan DSÖ sınıflaması, ilk kez 1976'da yayınlanıp 1985'de revize edilen FAB sınıflamasına göre, gerek tedavi stratejisi oluşturmada gerekse prognozun belirlenmesinde çok daha kullanışlıdır. DSÖ tarafından düzenlenmiş olan bu sınıflamada da yeni değişiklikler öngörülmektedir. DSÖ'nün 2008 yılında revize etmiş olduğu AML sınıflaması ise Tablo 2.1.5'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.5 AML'de DSÖ sınıflaması

- Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML
    - t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML
    - inv(16)(p13q229 veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML
    - Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML)
    - 11q23 (MLL) anomalisi ile AML
- Çoğul seri displazisi ile seyreden AML
    - Önceden miyelodisplastik sendromlu
    - Önceden miyelodisplatik sendrom olmadan
- Tedaviye ikincil AML ve MDS
    - Alkilleyici ajanlarla ilişkili
    - Topoisomeraz II inhibitör ile ilişkili
- Tanımlanan gruplara girmeyen AML
    - Minimal farklılaşma gösteren AML
    - Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik
    - Akut miyelofibrozis ile panmiyelozlösemi
    - Granülositik olgunlaşma gösteren AML
    - RARα rearrajmanı göstermeyen akut promiyelositer lösemi

- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik ve monositer lösemi
- Akut eritrolösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik kösemi
- Myeloid sarkom

2.1.6. AML tedavisi

Akut Myeloid Lösemi tedavisi remisyon indüksiyon tedavisi ve postremisyon tedavi olarak iki başlık altında özetlenebilir.

2.1.6.1. Remisyon indüksiyon tedavisi

Akut Myeloid Lösemi tedavisinin birinci basamağı remisyon indüksiyonudur. Remisyon kemik iliğindeki blastik hücre infiltrasyonunun ortadan kalkması, hematopoiezin normale dönmesi ve eğer varsa kemik iliği dışındaki tutulumların kaybolması olarak tanımlanır. AML'de en sık kullanılan remisyon indüksiyon kemoterapisi sitozin arabinozid (ara-C) ile bir antrasiklinin kombinasyonudur. Antrasiklin 3 gün (intravenöz, kısa süreli infüzyon), ara-C ise 7 gün (100-200mg/m^2, intravenöz, 24 saatlik infüzyon) şeklinde uygulandığından bu tedavi "3+7 tedavisi" olarak isimlendirilmektedir. Antrasiklin olarak daunorubisin (45-60 mg/m^2/gün), doksorubisin (45-60 mg/m^2/gün), idarubisin (12 mg/m^2/gün)'den biri seçilebilmekte ve genelde tedavi başarıları arasında anlamlı bir fark olmadığı kabul edilmektedir. Diğer antrasiklin ya da antrasendion grubu ilaç olarak mitoksantron (10-12 mg/m^2/gün) ve daha seyrek olarak amsakrin (100mg/m^2/gün) de kullanılmaktadır (9, 16-18). Tedavi sırasında G-CSF rutin olarak önerilmez. Seçilmis hastalarda kullanılabilir. İnduksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirmesi için kemik iliği aspirasyonu hemopoetik toparlanma olduğunda yapılmalı ve induksiyon tedavisi başlangıcından sonra 30 günü geçmemelidir. İnduksiyon tedavisi sırasında G-CSF kullanıldıysa kemik iliği değerlendirmesi ilaç kesildikten en az 7 gün sonra yapılmalıdır. Remisyon değerlendirmesi için en az 200 (200-500) çekirdekli hücre sayılmalıdır. Akut promiyelositik lösemide tedaviye ATRA (45mg/m²/gün) eklenir (19).

2.1.6.2.Postremisyon tedavi

İndüksiyon tedavisinden tam yanıt alınırsa remisyon sonrası pekiştirme amaçlı konsolidasyon tedavileri uygulanır. Remisyon indüksiyon tedavisine dirençli olan veya tedaviye kısmi yanıt veren hastalarda reindüksiyon, kurtarma kemoterapileri, allojenik hematopoetik kök hücre nakli gibi tedaviler uygulanmaktadır. İndüksiyon tedavisine yanıt değerlendirilmesi Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.6 AML için cevap değerlendirmesi

- Morfolojik lösemisiz durum
    - Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliği aspirasyonunda blast oranının <%5 olması
    - Auer cisimciği içeren blast olmaması
    - Ekstramedüller hastalık olmaması
- Kemik iliği aspirasyonu partikül ve hücre açısından yetersiz ise kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.
- Tam Cevap
    - Morfolojik tam cevap
        - Mutlak nötrofil sayısının >1 000/mm^3 olması
        - Trombosit sayısının >100 000/mm^3 olması
        - Eritrosit transfüzyon bağımlılığının olmaması
        - Ekstramedüller hastalık bulgusu olmaması
    - İnkomplet cevap
        - Mutlak nötrofil sayısının <1 000/mm3 veya trombosit sayısının <100 000/mm3 olması haricinde diğer tüm tam remisyon kriterlerinin mevcut olması
- Tedavi ile tam cevap sağlanamayan hastalar dirençli olarak kabul edilir.
- Nüks hastalık
    - Tam cevap sonrası periferik kanda tekrar lösemik hücre görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast oranının tekrar %5'in üzerine çıkması

2.2 Febril nötropeni

2.2.1 Tanım

Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat arayla yapılan ölçümlerde en az iki kere 38.0-38.2°C arası vücut ısısı ölçümü ile beraber nötrofil düzeyi 500/mm^3'ün altında olması veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm^3 arasında olup, 48 saat içinde 500/mm3'ün altına düşmesi öngörülen olgular febril nötropeni olarak tanımlanır (20).

2.2.2 AML ve Febril nötropeni

Bazı hematolojik maligniteler spesifik immün yetmezliğe yol açarak belli patojenlerin yerleşmesine yatkınlık yaratmaktadır. Akut lösemisi olan hastalarda sayısal ve/veya fonksiyonel nötropeniye bağlı ciddi gram negatif bakteriyel enfeksiyon riski artmıştır. AML hastalarında enfeksiyon riskini artıran en önemli faktör nötropenidir, AML'de genel bir fagosit fonksiyon bozukluğu da görülür. Öte yandan kemoterapiye bağlı ağır mukozit, hastalık infiltrasyonu ve lokal enfeksiyonlar nedeniyle cilt ve mukoza bütünlüğünün bozulması da enfeksiyona katkıda bulunur. (21)

2.2.3 Febril nötropeni tedavisi

Febril nötropenik hastalarda başlangıçtaki tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi ciddi mortaliteyle sonuçlanabileceğinden, nötropenik bir hastada ateşin odağının saptanmasını beklemeden derhal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine ampirik olarak başlama zorunluluğu vardır (1, 22). Ampirik tedavi için belirlenmiş bir "ideal rejim" söz konusu olmamakla birlikte febril nötropenik hastalardaki risk faktörleri dğerlendirilerek farklı türde tedavi yaklaşımlarının uygulanması söz konusu olabilir. Bu amaçla nötropenik hastalar yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar. Yüksek riskli grup, altta yatan hematolojik kanseri olan, yoğun kemoterapi almış, beklenen nötropeni süresi 10 gün veya daha uzun olan ve bu dönemin büyük kısmında polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısının 100/$mm^{3'}$den düşük olduğu hastalardan oluşmaktadır. Düşük risk grubu ise, genellikle altta yatan kanseri remisyonda olan veya son aldığı kemoterapiden bu yana nötropenin düzelmesi için yeterince zaman geçmiş, klinik olarak genel durumu iyi,

kemik iliği süpresyonunun düzeleceğine ilişkin verilerin olduğu (PMNL sayısı >100/mm^3 veya trombosit sayısı >75 000/mm^3) hastalardan oluşur (23-25).

Başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi için "Infectious Disease Society of America (IDSA)" ve "Eurpean Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG)" tarafından esas olarak üç alternatif rejim önerilmektedir. Bu iki kuruluşun önerileri arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, bu önerilerin dayandıkları temel noktalar birbirinin aynıdır. Febril nötropenik bir hastanın tedavisinin nasıl şekilleneceği risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra belirlenir. Yüksek riskli hastalar mutlaka yatırılarak ve intravenöz yoldan tedavi edilmelidirler. Febril nötropenik hastada risk değerlendirilmesi MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlaması kullanılarak yapılır (26). MASCC skorlaması Tablo 2.2.3.1'de gösterilmiştir. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin 10 günden az olması ve hastanın PNL sayısının 100/mm^3'ün altına düşmemesi gereklidir. Bu grup hastalarda bir 3. veya 4. Kuşak sefalosporin (seftazidim veya sefepim gibi) veya bir karbapenem türevi (imipenem veya meropenem gibi) veya bir beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (piperasilin-tazobaktam gibi) kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropeninin (PMNL< 100/mm^3) 10 gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi amacıyla bir aminoglikozitle beraber (amikasin, gentamisin veya tobramisin gibi) beta-laktam bir antibiyotik kullanılır. Aminoglikozid antibiyotikler bir arada verildiklerinde beta-laktam antibiyotikleri inaktive edeceklerinden, bu iki grup farklı zamanlarda (en az yarım saat aralıkla) intravenöz olarak uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi Psödomonas aeruginosa'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için iyi bir seçenektir. Beklenen ağır nötropeni süresi 10 günden fazla olan hastalarda ek olarak; hipotansiyon, Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), intravenöz katater giriş yerinde enflamasyon, ağır mukozit ve Metisiline Dirençli Stafilokok ile kolonizasyonun olduğu durumlarda, başlangıçtaki ampirik tedaviye bir glikopeptit (vankomisin, teikoplanin gibi) eklenir. Bu tür yaklaşım özellikle ciddi mortalite ile seyreden streptokokal enfeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. Ancak glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz aşırı kullanımdan kaçınılması gerekmektedir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse

stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır. Yakın zamanda tanımlanan, vankomisine duyarlılığı azalmış S.aureus suşları eğer febril nötropenik hastalarda enfeksiyona sebep olursa, çok ciddi tedavi sorunları yaratabilir (20, 25).

Tablo 2.2.3.1 Febril nötropenik hastada MASCC skorlaması

Özellik	Skor
• Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
○ Asemptomatik	5
○ Hafif semptom	5
○ Orta derecede semptom	3
○ Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
• Hipotansiyon olmaması	5
• KOAH (Kronik obstruktif akciğer hastalığı) olmaması	4
• Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
• İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
• Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
• Yaş<60	2

Başlangıçtaki ampirik tedavinin başarısı ilk 48-72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer enfeksiyon etkeni izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Etkenin izole edilemediği ancak hastanın genel durumunun ve enfeksiyon belirtilerinin düzeldiği durumlarda antibiyotik tedavisi sürdürülür. Etken izole edilmişse ve hastanın antibiyotik tedavisine klinik ve labaratuvar yanıtı varsa, etkenin verilen antibiyotiğe invitro duyarlı veya dirençli olmasına bakılmaksızın tedavi sürdürülür. Eğer hastanın mevcut antibiyotik tedavisine rağmen ateşi yüksekse ve enfeksiyon durumu devam ediyorsa kültür sonucu ve antibiyogram duyarlılığına göre uygun tedaviye geçilir. Eğer etken izole edilememiş ve enfeksiyon durumu devam

ediyorsa dikkatli bir fizik muayene yapılarak tüm kültürler alınır ve sonrasında yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisi çekilerek enfeksiyon odağı araştırılır. Duruma göre atipik mikroorganizmalara, fungal, viral veya mikobakteriyel ajanlara yönelik tedavi başlatılır. Genel durumunda düzelme saptanan ve nötropenisi düzelme yolunda olan hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral kinolon tedavisi (ofloksasin veya siprofloksasin) başlanabilir. Bu dönemde hasta taburcu da edilebilir ancak gerektiğinde hastaneye kolayca ulaşabilecek durumda olmalıdır. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa, genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam 7-10 gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar uzatılır (25).

Yüksek riskli hastalarda EORTC-IATCG tedaviye bir koloni stimulan faktör (G-CSF veya GM-CSF) eklenmesini de önermektedir. Başlangıçtan itibaren 7. güne kadar ateşi düşmeyen hastalarda ise kaspofungin ve amfoterisin B gibi antifungal ajanlara ampirik olarak başlanılmalıdır (27).

Ateşli nötropenik hastalarda antiviral antibiyotiklerin empirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak dökümante edilmiş Herpes simpleks veya varisella zoster enfeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril notropenik hastalarda sistemik CMV enfeksiyonu görulme olasılığı çok düşüktür (5)

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmada 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniğinde akut miyeloid lösemi tanısı alarak remisyon indüksiyon kemoterapisi verilen hastalardaki nötropenik ateş atakları; klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odakları, enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnç profilleri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların tümü yüksek risk grubu kabul edilen hematolojik maligniteli hastalardı. Bu yüzden tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak antipseudomonal bir antibiyotik uygulanmıştı. Nötrofil sayıları $\leq 500/mm^3$ olan ve axiller olarak ölçülen ateşi $\geq 38,3^oC$ olan hastalardan kan, idrar, balgam ve varsa yara yeri ve katater giriş yeri kültürü alındı. Çalışmaya enfeksiyon dışı nedenlerle kaybedilen hastalar ve nötropenik ateş tedavisi tamamlanmadan takibimizden ayrılan hastalar dahil edilmedi. Santral venöz katateri olan hastalardan kataterinden de kan kültürü alındı. Kan kültürleri için üremeyi sinyalle saptayan otomatize Bact/ALERT 3D (bioMerieux, Fransa) sistemi kullanıldı. Bu sistem çalışma prensibi örneğin alındığı kan kültür şişesindeki üremeye bağlı artan CO_2 miktarını ölçmeye dayalıdır. Kan kültür şişelerinde mikroorganizmaların çoğalması sonucunda gerçekleşen CO_2 üretimi artışını tespit edebilen kimyasal bir sensör bulunur. Sensör cihaz tarafından her on dakikada bir floresandaki artış açısından izlenir. Üreme oldukça floresandaki renk parlaklaşır. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemiyle Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre yapıldı. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten gram-negatif enterik çomaklar (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca), çift disk sinerji testiyle veya CLSI ölcutlerine gore saptandı (28). Hastalar, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanımlamalarına uygun olarak primer kan dolaşımı enfeksiyonu, kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, nozokomiyal pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonu olarak tanımlandı (29).

4. BULGULAR

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya 60 olgu dahil edildi. 33'ü (%55) erkek, 27'si (%45) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 48,37±16,13 idi. Hastalar yaşlarına göre 55 yaş üstü ve 55 yaş altı olarak iki gruba ayrıldı. Bunların 41'i (%68,3) 55 yaş ve üstü, 19'u (%31,7) 55 yaş altı grupta yer aldı. Çalışmaya dahil edilen olguların 30'unda (%50) bakteriyel kültür pozitifliği tespit edildi. Hastaların 8'inde (%13,3) kültür, histopatolojik ve/veya radyolojik yöntemlerle kesin ya da yüksek olasılıklı mantar enfeksiyonu tespit edildi. Mantar enfeksiyonlarının 4'ü (%6,65) Aspergillozis, 2'si (%3,325) Kandidiyazis, 2'si (%3,325) ise Mukormikozis olarak belirlendi. Kültürde üretilebilen bakterilerin 20'si (%66,6) gram negatif çomak, 10'u (%33,3) ise gram pozitif kok idi. Gram negatif çomakların 5'i (%25) Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz (Extended Spectrum Beta Lactamaz -ESBL-) pozitif idi. 3 adet enterekoktan 1 tanesinde (%33,3) vankomisin rezistansı mevcuttu. Gram negatif kültürlerin 3'ünde (%15) ise karbapenem rezistansı belirlendi. Pozitif kültürlerin 12'si (%40) yara kültürü, 7'si (%23,3) idrar külürü, 5'i (%16,6) kan kültürü, 4'ü (%13,3) balgam kültürü, 2'si ise katater giriş yeri kültürü idi. En sık izole edilen bakteri gram negatif çomaklardan E. Coli (%23,33) iken, gram pozitif koklardan ise en sık Metisiline Rezistan Kuagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) (%16,66) izole edildi.

Kültürde üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde 7 olguda E. Coli üretildi. Bunların 3 tanesi (%42) kan kültüründe, 2 (%28) tanesi yara yeri kültüründe, 2 tanesi (%28) idrar kültüründe ve 1 tanesi (%14) ise balgam kültüründe üretilmişti. Kültürde üreyen E.coli suşlarının 2 tanesi (%28) ESBL pozitif idi. E. Coli suşarının 3 tanesinde (%42) invitro kinolon ve trimetoprim sulfometaksazol direnci mevcut idi. İnvitro antibiyotik duyarlılık testinde E. Coli suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik piperasilin tazobaktam idi. Yedi olgunun yalnızca bir tanesinde (%14) piperasilin tazobaktam direnci mevcuttu. Olguların 5'inde (%16,6) MRKNS üretildi. Bu kültür pozitifliklerinin 2 tanesi (%40) yara yerinden, 2 tanesi (%40) katater giriş yerinden ve 1 tanesi (%20) ise periferik kandan alınan örneklerden elde edildi. MRKNS olgularının 1 tanesinde (%20) invitro aminoglikozid direnci mevcut iken, olguların hiç birinde invitro olarak vankomisin, kinolon ve 3. Kuşak sefalosporin direnci görülmemişti. Olguların 3'ünde (%10) enterekok üremesi vardı ve bunların 2 tanesi (%66,6) idrar kültüründe, 1

tanesi (%33,3) yara yeri kültüründe idi. Yara kültüründe üretilen enterekok invitro olarak vankomisin, kinolon ve 3. Kuşak sefalosporinlere dirençli, aminoglikozid antibiyotiklere karşı ise duyarlıydı. Diğer enterekok üremelerinde invitro olarak yapılan antibiyotik duyarlılık testinde direnç saptanmadı. Olguların 3'ünde (%10) Pseudomonas Aeruginosa üretildi ve bunların 2 tanesi (%66,6) idrar kültüründe üretilirken, 1 tanesi (%33,3) balgam kültüründe üretildi. Psödomonas üremelerinin hepsi ESBL pozitif idi. Psödomonas üremelerinin 2 tanesi (%66) invitro olarak piperasilin tazobaktam, sefoperazon sulbaktam ve karbapenemler karşı dirençli idi. Psödomonas üremelerinin hiçbirinde kinolon ve aminoglikozidlere karşı invitro direnç saptanmadı. Biri kan kültüründe diğeri ise yara yeri kültüründe olmak üzere 2 adet enterobacter cloace üretildi. Enterobakter Cloace suşlarından birindeki kinolon direnci dışında invitro olarak belirgin bir antibiyotik direnci saptanmadı. Biri balgam kültüründe diğeri ise yara yeri kültüründe olmak üzere 2 adet alfa hemolitik streptokok üretildi. İki olguda da invitro olarak belirgin bir antibiyotik direnci saptanmadı. Olguların 2'sinde (%6,6) idrar kültüründe Klebsiella Pneumoniae üretildi. Klebsiella üremelerinin hiçbirinde ESBL pozitifliği görülmedi. Ayrıca invitro olarak belirgin bir antibiyotik direnci de saptanmadı. Olguların 2'sinde (%6,6) yara yeri kültüründe Proteus Mirabilis üretildi. Proteus Mirabilis üremelerinin tamamı invitro olarak kinolonlara ve trimetoprim sulfometaksozole karşı dirençli idi. Proteus Mirabilis üremelerinin yarısında ise invitro karbapenem direnci mevcuttu. Pozitif katater kültürlerin birinde etken Stenotrophomonas Maltophilia iken diğerinde ise Citrobacter Freundii olarak belirlendi. Stenotrophomonas Maltophilia'nın invitro olarak sadece trimetoprim sulfometaksazol ve kinolon duyarlılığı mevcuttu. Citrobacter Freundii ise piperasilin tazobaktam, aminoglikozidler, kinolonlar, 3. Kuşak sefalosporinler ve trimetoprim sulfometaksazole karşı invitro dirençliydi. Citrobacter Freundii invitro olarak sadece karbapenemlere duyarlıydı. Yara yeri kültürlerinde pozitiflik belirlenen 2 olgunun birinde Sphingomonas Paucimobilis diğerinde ise Serratia Marcescens üremesi vardı. Sphingomonas Paucimobilis invitro olarak sadece gentamisin ve tetrasikline karşı dirençliydi. Serratia Marcescens ise Citrobacter Freundii'ye benzer şekilde piperasilin tazobaktam, aminoglikozidler, kinolonlar, 3. Kuşak sefalosporinler ve trimetoprim sulfometaksazole karşı invitro direnç paterni gösterirken, karbapenemlere karşı

duyarlıydı. Nötropenik dönemde enfeksiyon etkeni olarak belirlenen bakterilerin dağılımı ve yüzdeleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Nötropenik dönemde enfeksiyon etkeni olarak belirlenen bakterilerin dağılımı

Etken (n:30)	Sayı	%
Esherichia Coli	7	23,33
MRKNS	5	16,66
Enterekok	3	10
Pseudomonas Aeruginosa	3	10
Enterobacter spp	2	6,66
Klebsiella Pneumoniae	2	6,66
Alfa hemolitik streptokok	2	6,66
Proteus Mirabilis	2	6,66
Serratia Marcescens	1	3,33
Citrobacter Freundii	1	3,33
Sphingomonas Paucimobilis	1	3,33
Stenotrophomonas Maltophilia	1	3,33

MRKNS= Metisilin rezistan kuagülaz negatif stafilokokus aureus

Nötropenik dönemde hastalardan aspergillus enfeksiyonunu saptayabilmek açısından haftada iki kere galaktomannan antijeni çalışılmıştı. Mantar enfeksiyonu tespit edilen olguların 4'ünde (%50) galaktomannan antijeni negatif gelmesine rağmen teleradyogram ve Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayar Tomografisi (High Resolution Computed Tomography -HRCT-) gibi radyolojik yöntemlerle yüksek olasılıklı aspergillus enfeksiyonu düşünüldü. Hastalara preemptif tedavi olarak vorikanazol başlandı. Biri balgam kültüründe diğeri idrar kültüründe olmak üzere iki olguda ise Candida Albicans üremesi tespit edildi. Candida Albicans suşlarının bir tanesinde azol direnci belirlendiği için kullanmakta olduğu azol grubu antifungal ajan kesilerek, tedaviye önce kaspofungin daha sonra lipozomal amfoterisin B ile devam edildi. İki

olguda ise mukormikoz enfeksiyonundan şüphe edilerek paranazal sinüs tomografileri çekildi. İki olgudan da doku kültürü yollandı ve tedavilerine lipozomal amfoterisin B eklendi. Kültür sonuçlarının bir tanesi mukormikoz lehine anlamlıydı. Diğer olası mukormikoz olgusunda ise kültür sonucu anlamlı olmamakla birlikte lipozomal amfoterisin B tedavisine iyi yanıt verdiği için tedavisi sürdürüldü. Nötropenik dönemde enfeksiyon etkeni olarak belirlenen mantarların dağılımı ve yüzdeleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Nötropenik dönemde enfeksiyon etkeni olarak belirlenen mantarların dağılımı

Etken (n:8)	Sayı	Tespit yöntemi	%
Aspergillus	4	Radyolojik	50
Candida albicans	2	Kültür	25
Mukormikoz	2	Radyoloji+Histopatoloji	25

Psödomonas üremelerinde karbapenem direnci çok fazla olduğundan en etkin antibiyotikler; tigesiklin ve kolistin idi. Gram negatif çomakların ve gram pozitif kokların dağılımı ve direnç oranları sırasıyla Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3 Gram negatif çomakların dağılımı ve direnç oranları

Bakteri (n:20)	Toplam n (%)	PTZ n (%)	SCF n (%)	CIP n (%)	AN n (%)	IMP n (%)	TMX n (%)	ESBL n (%)
Esherichia Coli	7 (35)	1 (14)	2 (28)	3 (42)	0 (-)	0 (-)	3(42)	2 (28)
P.Aeruginosa 3(100)	3 (15)	2 (66)	2 (66)	0 (-)	0 (-)	2 (66)	2 (66)	
Enterobacter spp	2 (10)	0 (-)	0 (-)	1 (50)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
K.Pneumoniae	2 (10)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Proteus Mirabilis	2 (10)	0 (-)	0 (-)	2 (100)	0 (-)	1 (50)	2(100)	0 (-)
Diğer	4 (20)	2 (50)	2 (50)	2 (50)	0 (-)	0 (-)	2 (50)	0 (-)

PTZ=Piperasilin Tazobaktam, SCF=Sefoperazon sulbaktam, CIP=Siprofloksasin, AN=Amikasin

IMP=İmipenem, ESBL=Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, TMX=Trimetoprim Sulfometaxazol

Tablo 4.4 Gram pozitif kokların dağılımı ve direnç oranları

Bakteri (n:10)	Toplam n (%)	VNK n (%)	GNT n (%)	STR n (%)	ASB n (%)	LEV n (%)	SFX n (%)	SEFA n (%)
MRKNS	5 (50)	0 (-)	1 (20)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Enterekok	3 (30)	1 (33)	0 (-)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0 (-)	0 (-)
Streptokok	2 (20)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

VNK=Vankomisin, GNT=Gentamisin, STR=Streptomisin, ASB=Ampisilin Sulbaktam, LEV=Levofloksasin

SFX=Seftriakson, SEFA=Sefazolin

5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda ateşin en sık nedeni enfeksiyonlardır. Nötropenik ve immün sistemi baskılanmış olgularda enfeksiyon ilişkili ölüm nedenleri arasında en sık bakteriyel etkenler saptanırken, fungal enfeksiyonlar halen önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (21). Akut myeloid lösemi tanısı olup febril nötropeni gelişen olgularda enfeksiyonlar ölümlerin %80'inden sorumlu iken lenfomalı hastalarda bu oran %50 civarındadır (21, 30, 31). Ülkemizde yapılmış olan değişik çalışmalarda febril nötropenin en sık nedeni olan primer hastalık grubunun akut lösemiler olduğu belirlenirken, akut myeloid lösemi ise %32-64 arası bir oranla febril nötropeniye en sık neden olan alt tip olduğu görülmüştür (32-35). Benzer olarak uluslararası çalışmaların sonucuna göre febril nötropenin altında yatan en sık neden %42-55'lik oranla akut myeloid lösemi olarak belirlenmiştir (36, 37). Akut myeloid lösemide febril nötropeninin nedenleri arasında gerek tanı esnasında, gerekse tedavide kullanılan kemoterapötiklere bağlı mutlak nötropeni, nötrofil fonksiyon bozukluğu, mukoza bütünlüğünün bozulması ve immün sistemin baskılanması sonucu enfeksiyon ajanlarına karşı azalmış savunma mekanizmaları gösterilebilir. Biz çalışmamızda, febril nötropoenik epizodlarda en sık altta yatan hastalığı araştırmadık. Ancak literatürdeki verilere dayanarak febril nötropenik dönemde en sık altta yatan hastalığın AML olduğunu öngörerek, 2009-2013 yılları arasındaki AML tanısı alarak remisyon indüksiyon tedavisi verilen hastaların febril nötropenik ataklarını inceleyerek nötropenik dönemdeki enfeksiyon etkenlerinin dağılımını ve antibiyotik direnç profilini inceledik.

Enfeksiyon sıklığı ve şiddeti mutlak nötrofil sayısı ve nötropeni süresiyle yakından ilişkilidir (30). Febril nötropenik (FEN) hastaların genel olarak %15-25'inde ateş nedeni olan enfeksiyon etkeni kan dolaşımında bulunur. Hastaların %20-40'ında pnömoni, %20-30'unda genitoüriner, gastrointestinal, deri ve yumuşak doku gibi daha nadir bölge enfeksiyonları görülür. Tüm nötropenik olgularının %10-40'ında ateşin kaynağı bulunamamaktadır. Febril nötropenik hastalardaki en ciddi bakteriyel enfeksiyonlar primer enfeksiyon odağı olsun ya da olmasın bakteriyemilerdir (21, 38, 39). Bakteriyemi etkeni olan mikroorganizmaların türleri de yıllar içerisinde değişiklik göstermektedir. 1990'lı yılların başına kadar gram negatif etkenler daha sık izole

edilirken sonraki dönemlerde vasküler kateterlerin artan kullanımı, profilaksi uygulamaları, başlangıç ampirik tedavide seçilen ilaçların gram-pozitif bakterilere karsı daha az etkili olmaları, kemoterapiye bağlı olarak gelişen mukozit ve diyare nedeniyle gram pozitif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığı artmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde gram negatif enfeksiyonların sıklığında yeniden artış gözlenmektedir (40-43). Bunun nedeni olarak gram negatif bakterilerde artan direnç profili gösterilebilir. Bizim çalışmamızda gram negatif enfeksiyon sıklığı %66,6 iken gram pozitif enfeksiyon sıklığı %33,3 olarak bulunmuştur. Bu da literatürde artan gram negatif enfeksiyon sıklığını desteklemektedir.

Febril nötropeni olgularının %10-40'lık bir kısmında tüm çabalara rağmen ateş nedeni belirlenememektedir. Bu konuda; Saçar ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada nedeni bilinmeyen ateş insidansı %35,5 olarak belirtilmiştir (35). Benzer şekilde Kandemir ve arkadaşları bu oranı %31 olarak, Sarı ve arkadaşaları ise %24,7 olarak bildirmişlerdir (44, 45). Yine Başkent Üniversitesin'de yürütülen çalışmada febril nötropenik epizodların, %42,5'inde ateş nedeni tespit edilememiş, herhangi bir mikroorganizma üretilememiştir (3). Çeşitli ulusal çalışmalarda da febril nötropeni olgularının %30-77'sinde ateş nedeni tespit edilememiştir (3, 34). Uluslar arası çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örnek olarak; Kanafani ve arkadaşları febril nötropenik hastalarda nedeni bilinmeyen ateş insidansını %23,7 olarak , Lamoth ve arkadaşaları ise %34 saptamışlardır (46, 47). Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde hastaların 60 hastanın 24'ünde (%37,7) nedeni bilinmeyen ateş mevcut idi.

Nötropenik kanser hastalarında enfeksiyon riski altta yatan hastalık ile yakından ilişkilidir. Özellikle hematolojik maligniteli hastalar en yüksek riskli hasta grubunu oluşturur. Febril nötropenik hastalarda en önemli enfeksiyon kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Farklı çalışmalarda değişen oranlarda kan dolaşımı enfeksiyonu bildirilmiştir. Viscoli ve arkadaşları 763 febril nötropenik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bakteriyemi oranını %29 olarak bildirmişlerdir (48). Febril nötropeni konusunda yapılmış olan prospektif en geniş çalışmada, Klastersky ve arkadaşları bakteriyemi oranını 2142 malignite hastasında %23, aynı çalışmanın alt grupları düşünüldüğünde; 1223 hematolojik maligniteli hastada %42, AML'li hastalarda %51 ve lenfomalı hastalarda %27 saptamışlardır (49). Velasco ve arkadaşaları hematolojik

malignitelerde solid tümörlere oranla 1,86 kat daha fazla kan dolaşımı enfeksiyonu geliştiğini göstermişlerdir (50). Ülkemizden yapılan farklı yayınlarda ise kan dolaşımı enfeksiyonu %16 ve %39 arasında sıklıklarda saptanmıştır (35, 51-53). Bizim çalışmamızda ise kan dolaşımı enfeksiyonu insidansı %16,6'lık oran ile literatürdekilere oranla daha düşük bulundu. Bunun olası nedeni olarak olgu sayısının az olması ve bakteri identifikasyon tekniklerindeki eksiklikler düşünülebilir.

Febril nötropeninin tanımlandığı 1960'lı yıllardan sonra enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Rutin ampirik tedavilere başlanılan 1970'lerde gram negatif bakteriler en sık izole edilen mikroorganizmalardı. 1980'li yıllardan sonra tekrar gram pozitif bakteriler baskın hale geldi. Santral venöz kateterlerin yaygın kullanımı, mukozaya toksik yoğun kemoterapi uygulamaları, gram negatif sahaya daha etkin profilaktik antibiyotiklerin kullanımının artması, gastrik asiditeyi azaltarak orofaringeal gram pozitif floranın çoğalmasına neden olan H2 reseptör blokerlerinin kullanımı gibi nedenler bu değişime sebep olmuştur. Son dekatta ise dirençli gram negatif bakterilerin artması ile bakteriyel dağılımda da değişim yaşanmıştır. Gelişmiş ülkelerde halen en sık gram pozitif bakteriler izole edilse de, gram negatiflerin oranında meydana gelen son yıllardaki artış ile gram negatif bakterilerin sıklığı gram pozitif bakterilerin sıklığına yaklaşmıştır (21, 30, 40, 41, 43). Literatüre genel olarak bakıldığında febril nötropenide enfeksiyon etkenlerinin bölgesel ve merkeze özgü değişimler gösterdiği gözlenmektedir. Klastersky ve arkadaşaları 499 bakteriyemik febril nötropeni hastasında %33 oranında gram negatif, %56 oranında gram pozitif, %9 oranında polimikrobiyal üreme saptamışlardır. Gram negatif bakteriler sıklık sırasına göre; %49 ile E. Coli, %32 ile Pseudomonas, %19 ile Klebsiella olarak belirlenmiştir. Gram pozitif bakteriler ise sıklık sırasına göre; %53 ile kuagülaz negatif stafilokok, %33 ile Streptokok, %9 ile S. Aureus ve %5 ile Enterokok olarak tanımlanmıştır (49). Hamalainen ve arkadaşları 10 yıllık periyotta AML hastalarında febril nötropeni etkeni olarak %42 gram negatif, %57 gram pozitif bakteriler, %1'inde de fungal etkanleri saptamışlardır (54). Cordonnier ve arkadaşları ise prospektif çok merkezli çalışmalarında profilaktik antibiyotik kullanmışlar ve %32,9 gram negatif, %67 gram pozitif izolat saptamışlar (55). M. Çoban'ın prospektif çalışmasında %44,1 gram negatif, %52,9 gram pozitif ve %3 fungal enfeksiyon saptamıştır (56). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise gram negatif etken sıklığı %66,6 ve gram pozitif etken

sıklığı %33,3 idi. Bizim çalışmamızda febril nötropenik hastalarda en sık izole edilen etkenler gram negatif mikroorganizmalardı. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Her ne kadar bu çelişkinin nedeni açık olmasa da özellikle gram negatif bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının yüksek olması ve dirençli gram negatif suşların oranının artması bu duruma neden olmuş olabilir. Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde en sık gram negatif etken E. Coli (%35), en sık gram pozitif etken kuagülaz negatif stafilokok (%50) saptanmıştı.

Literatürde bazı çalışmalarda gram negatif etken sıklığı daha fazla bulunmuştur. Baskaran ve arkadaşlarının kemoterapi sonrası gelişen febril nötropeni ataklarını inceledikleri çalışmalarında pozitif bakteriyel kültürlerin %60'ını gram negatif , %40'ını ise gram pozitif olarak saptamışlardı (36). Winston ve arkadaşları antibakteriyel profilaksi verilmeyen hastalarda yaptıkları bir çalışmada %55,6 gram negatif, %44,4 gram pozitif etken saptamışlardı. Bu çalışmada kuagülaz negatif stafilokok oranı % 15,4, E. Coli oranı %22, Pseudomonas oranı ise %1,7 olarak saptanmıştı. Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmalar ile uyumluydu. Daha önce de belirtildiği gibi febril nötropenik hastalardan izole edilen etkenlerin sıklığı merkezden merkeze değişiklik göstermektedir. Benzer şekilde ülkeler arası farklılıklar da gösterilebilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar bizim merkezimize ait sonuçları daha iyi yansıtabilir. Saçar ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada, febril nötropenik hastalardan elde edilen tüm kültürlerde %58,4 gram negatif, %36,1 gram pozitif üreme saptanırken, bakteriyemi olanlarda %50 gram negatif negatif ve %50 gram pozitif etken saptanmıştır (35). Benzer şekilde Gençer ve arkadaşları febril nötropenik hastalardan elde edilen tüm kültürlerde %65 oranında gram negatif, %34 oranında gram pozitif ve %1 oranında ise mantar enfeksiyonu saptamışlardır (52). Aynı çalışmada kan kültürlerindeki oran ise sırasıyla %50, %49 ve %1 idi.

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri zaman içinde değişim gösterme eğilimindelerdir. Ülkemizde yapılan birtakım çalışmalarda; 2007 öncesinde gram negatif mikroorganizmalar %46-70, gram pozitif mikroorganizmalar % 25-45, mantarlar ise %4-19 oranlarında saptanırken (44, 45, 57-59), 2007 sonrasında gram negatif mikroorganizmalar %21-48, gram pozitif mikroorganizmalar % 32-48, mantarlar ise %4-30 oranlarında saptanmıştır (33, 34, 51, 60). Yıllar içinde febril nötropeni epizodlarında mikrobiyolojik etken değişiminin değerlendirildiği iki

çalışmada; Zahid ve arkadaşları 2003 ve 2006 yıllarını değerlendirmiş, gram pozitif etkenleri sırasıyla %35 ve %47,2 olarak, gram negatif etkenleri ise %65 ve %52,7 olarak saptamışlardır (61). Bu değişimde bakteri tipine özel istatistiksel anlamlı fark saptamadıklarını belirtmişlerdir. Paul ve arkadaşları ise 16 yıllık periyodu değerlendirdikleri çalışmalarında gram negatif etkenlerin arttığını, gram pozitif etkenlerin azaldığını, polimikrobiyal üreme saptanan epizodlarda da gram negatif izolatların arttığını ve bunun istatistiksel anlamlı bulunduğunu belirtmişlerdir (62). Çalışma periyotlarındaki en sık izolat olarak E. Coli ve pseudomonas saptamışlardır. Bu mikroorganizmalardaki değişimin anlamlı olmadığını fakat Klebsiella türündeki artışın, KNS ve Candida türlerindeki azalmanın istatistiksel anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda tüm kültürler düşünüldüğünde %66,6 gram negatif, %33,3 gram pozitif üremesi vardı. Tüm hastalar göz önünde bulundurulduğunda ise hastaların %13,3'ü antifungal tedavi aldı. Fakat antifungal tedavilerin yarısı preemptif olarak başlanmıştı. Kan dolaşımı enfeksiyonları düşünüldüğünde ise %60 gram negatif, %40 gram pozitif üremesi vardı. En sık izole edilen gram negatif bakteri E. Coli, gram pozitif bakteri ise KNS saptandı. Hastalarımızın yalnız %25'inde profilaktik antibiyotik kullanılmıştı. Hasta grubumuzun çoğunu ciddi miyelosupresyon yapan kemoterapilerin kullanıldığı uzun süre nötropenik kalan yüksek riskli hastaların oluşturduğu düşünülürse, profilaktik antibiyotik kullanım oranımız düşüktü. Ülkemizden yapılan yayınlarda dağılım oranları çok farklı bulunmuştur. Fakat en sık saptanılan mikrobiyal dağılım aralığı bizim çalışmamız ile uyumluydu.

Merkezimizde yıllar içinde febril nötropeni etkenlerinin değişimi konusunda önceden yapılan bir çalışmada 2002-2004 yılları arasında gram pozitif etkenlerin sıklığı %56 olarak, gram pozitif etkenlerin sıklığı ise %44 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise gram negatif etkenlerin sıklığı %66,6 iken, gram pozitif etkenlerin sıklığı %33,3 olarak tespit edilmiştir. Bu durum zaman içersinde merkezimizde sayısı artan dirençli gram negatif suşların sonucu olabilir.

1980'ler de Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz'ın (ESBL) ilk kez tanımlanmasından sonra giderek artan, birçok direnç mekanizması tanımlanmıştır. Hastane enfeksiyonlarının küresel olarak izlendiği bir sürveyans çalışmasının ülkemizde dokuz merkezde yürütülen bölümünde; ESBL oranları E. Coli'de %19,5, K. Pneumoniae'da %48,7 saptanmıştır (63). Bu çalışmadan iki yıl sonra yayınlanan ve

gram negatif sürveyansına dayalı HİTİT-2 çalışmasında tüm kültürlerde E. Coli'de %42,0 ve K. Pneumoniae'de %41,4 oranında ESBL direnci saptanmıştır (64). Başaran ve arkadaşları hematolojik maligniteli hastalardaki gram negatiflerin ESBL oranını %41 bulmuşlardır (53). Erol ve arkadaşları febril nötropenik hastalarda ESBL oranını E. Coli için %30,5, Klebsiella türleri için %19,4 saptamışlardır (65). Bizim çalışmamızda gram negatiflerin ESBL oranı %25 idi. Psödomonas türleri için ESBL oranı %60 iken E.Coli için bu oran %40 idi. Çalışmamızda üretilen klebsiella türlerinin hiçbirinde ESBL pozitifliği görülmedi. Nötropenik hastalarda 462 bakteriyemi atağının değerlendirildiği bir çalışmada, gram negatif patojenlerin ön planda olduğu ve çalışma sürecinde de gram negatif patojenlerin gram pozitif'lere oranının 1.7'den 2.3'e yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmada da en sık saptanan etken E. Coli olarak belirlenmiştir (62). Çalışmamızda da benzer şekilde gram negatif ve gram pozitif patojenler arasındaki oran 2 iken E. Coli en sık saptanan patojen olarak belirlendi.

Febril nötropeni hastalarına yaklaşımda başlangıç empirik antibiyotik tedavisinin mortalite üzerine etkisinin oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bölgesel epidemiyolojik veriler ve direnç oranlarının bilinmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızla aynı merkezde yürütülmüş olan önceki çalışmalara baktığımızda, gram negatif bakterilerde artan bir direnç paterni görmekteyiz. Hastanemizde 2007 yapılan çalışmada, gram negatif patojenlerde karbapenemlere ve amikasine karşı direnç görülmemiştir (58). Bizim çalışmamızda ise özellikle proteus ve psödomonas türlerinde %60'ları bulan karbapenem direnci saptanmıştır. İzole edilen bütün psödomonas türlerinde ESBL direnci tespit edildi. Eski çalışmaya benzer şekilde bu çalışmada da amikasine karşı direnç saptanmadı. Bunun temel nedeni febril nötropeni epizodlarında aminoglikozid kullanımının çok az olması olabilir.

Nozokomiyal patojenlerin küresel olarak izlendiği bir sürveyans çalışması olan MYSTIC programının 2000 yılında Türkiye'deki dokuz üniversite hastanesinde yürütülen bölümünde, daha önce çalışmaya katılan iki merkezdeki sonuçlara bakarak, gram negatif çomaklardaki antibiyotik duyarlılıklarının azalmakta olduğuna dikkat çekilmiştir (63). Ülkemizde çok merkezli gram negatif sürveyans çalışması olan HİTİT-2 çalışmasının sonuçlarına göre de en sık saptanan patojenler, sırasıyla E. Coli ve K. pneumoniae olarak belirlenmiştir (64). Bizim çalışmamızda ise en sık görülen gram negatif patojenler E. Coli ve P.Aeruginosa idi. Aynı şekilde MYSTIC çalışmasında

olduğu gibi gram negatif patojenlerin duyarlıklarında önceki seneler göre azalma görülmekteydi. Gram negatif bakterilerin %15'inde karbapenem direnci görüldü. Bu durumun sebebi akılcı antibiyotik kullanımında yapılan yanlışlıklar ve karbopenem gibi geniş spektrumlu ilaçların erken kullanılması olabilir. Çalışmamızdaki piperasilin tazobaktam direnci %14 iken HİTİT-2 çalışmasında bu oran benzer şekilde %18 idi.

Hastanelerde, vankomisin rezistan enterokok (VRE) kolonize hastaların VRE yayılımında en önemli faktör olduğu bilinmektedir. VRE enfeksiyonlarının ciddi boyutta olduğu hastanelerde haftalık sürveyans kültürleri ile VRE kolonize hastaların takibi ve izolasyonlarının VRE yayılımının önlenmesinde tek başına yeterince etkili olmadığı bildirilmektedir (66). Bu nedenle temasla ilgili agresif önlemlerin uygulanmasının yanısıra ampirik tedavide glikopeptid ve sefalosporin kullanımının sonlandırılması önerilmektedir (67). Bu çalışmada tespit edilen enterekokların 1 (%33) tanesi vankomisine dirençliydi. Enterekoklara karşı gelişen vankomisin direnci tüm dünyada önemli bir sorundur. Bunun ana nedeni ise gereksiz glikopeptit ve oral vankomisin kullanımı olarak bildirilmektedir (68, 69).

Hastanemizde her ay düzenli olarak yapılann sürveyans analizleri akılcı antibiyotik kullanımında yol gösterici olmaktadır. Febril nötropenik hastalarda ana ölüm nedeni olan enfeksiyonların erken tespiti ve uygulanacak en uygun antimikrobiyal tedavinin planlanabilmesi için benzer çalışmaların daha geniş olgu sayılarını içerecek şekilde yapılması önem arzetmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 2009-2013 yılları arasında hematolojik malignitesi olan ve kliniğimizde yatarak tedavi edilen 60 hastanın febril nötropeni epizodu incelenmesi sonucunda;

1. Hastaların 30'unda (%50) mikrobiyolojik dökümante edilmiş bakteriyel enfeksiyon saptanırken, 8'inde (%13,3) ise kesin veya yüksek olasılıklı fungal enfeksiyon tespit edildi. Hastaların 24'ünde (%37,7) nötropenik ateşin sebebi belirlenemedi. Dökümante edilmiş enfeksiyonu olan hastalarda gerek yatış süresi, gerekse antibiyotik kullanım süresi ve nötropeni süresi daha uzun saptandı.

2. Mikrobiyolojik dökümante enfeksiyonu olan hastalarda en sık yara yeri enfeksiyonu (%40) ve ikinci sıklıkta idrar yolu enfeksiyonu (%23,3) vardı.

3. Tüm kültürlerde ve kan kültürlerinde en sık gram negatif bakteriler (%66,6) izole edilirken, etken mikroorganizmalardan en sık E.Coli (%23,3), ve ikinci sıklıkta koagülaz negatif stafilokok (%16,6) izole edilmişti.

4. Çalışmanın kapsadığı zaman aralığında etken mikrobiyal spektrumda anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Antimikrobiyal direnç profilleri ise daha önceki yıllara göre değişiklik göstermişti. Özellikle kinolon direncinde belirgin artış saptandı. ESBL direnci olan bakteriler de son yıllarda daha fazla etken olarak izole edilmişti. Aynı şekide önceki yıllarda görülmeyen karbapenem direnci de özellikle E.Coli ve psödeomonas türlerinde saptanmıştı. Psödomonas türleri için ESBL direnç oranı %66,6 iken E. Coli için bu oran %40 idi.

Febril nötropeni multidisipliner acil tedavi yaklaşımı gerektiren bir durumdur. Her merkezin kendi tedavi modellerini oluşturabilmesi için merkeze özgü mikroorganizma dağılımı ve antibiyotik direnç profillerinin düzenli olarak belirlenmesi gerekmektedir. Kaydedilecek sürveyans verileri FEN'de morbidite ve mortalitenin azalmasına ve akılcı antibiyotik kullanımıyla direnç gelişiminin önlenmesine katkı sağlayabilir. Merkezimizde ESBL pozitif mikroorganizmalardaki artış, 3. ve 4. kuşak antipseudomonal sefalosporinlerin ve beta laktam antibiyotiklerin kullanımını

kısıtlamaktadır. Karbapenem ve vankomisin direnci giderek daha büyük bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda artış yaşanması ve monoterapi olarak karbopenemlerin öncelikli olarak seçilmesi karbopenemlere karşı olan direnci arttırmaya başlamıştır. Bu durum ise hastalarda, gerek yüksek maliyetli gerekse daha toksik ajanların kullanımını (Tigesiklin, Kolistin) zorunluluğunu oluşturmaktadır. Nötropenik ateş olgularında hastanın risk durumu dikkate alınarak, hastane surveyans verilerine dayalı olası etken(ler) tahmin edilip, direnç profili de dikkate alınıp en uygun antimikrobik(ler) belirlenmelidir. Ulusal ve uluslar arası rehberler, yayınlar, lokal veriler dikkate alınarak güncellenmiş klinik protokollere göre ampirik antimikrobikler başlanmalı; klinik ve laboratuvar sonucuna göre başlanmış kombine antimikrobikler duruma göre daraltılmalı veya yeniden düzenlenmelidir. Giderek artan direnç sorunu nedeniyle korunma tedavilerine her düzeyden sağlık çalışanının, hasta ve refakatçıların uyumuna özel önem verilmeli, eğitim ve takipler aralıksız devam ettirilmelidir. Her hastanede, Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi bünyesinde, antibiyotik kontrolü komiteleri aktif çalışmalı ve antimikrobik tedavi planlama ve yönetimini üstlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Akova M. Kanserli nötropenik hastaya yaklaşım. Hacettepe Tıp Dergisi. 1995;26:31-36.

2. Akova M, Akalın H. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi. 1988;21:71.

3. Gök AN. Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi 2011:1-3.

4. Taşova Y. Kanser hastalarında enfeksiyon: Risk faktörleri ve etkenler. X Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı Adana 2001:174.

5. Hughes W, Armstrong D, Bodey G. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer CID. 2002;34:730-751.

6. Ortega M, Almela M. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hemapoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000 Ann Hematol. 2005;84:40-47.

7. Seiter K. Acute Myelogenous Leukemia [updated 9 March 2012]. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/197802-overview.

8. Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P, (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005. p. 415-452.

9. Ohno R. How high can we increase complete remission rate in adult acute myeloid leukemia? Int J Hemat. 2000;72:272-9.

10. Yorulmaz H, Özkalemkaş F, Özçelik T, Özkocaman V, Acar C, Veyseloğlu L, et al. Akut Miyeloid Lösemi Remisyon İndüksiyon Kemoterapisinde Farklı Antrasiklinlerin Rolü. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2010;36(1):1-6.

11. Kebudi R, Şahin G, Ünüvar S, Baydar T, Araştırma Ö, Görker I, et al. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında ikincil kanserler. Türk Pediatri Arşivi Dergisi.46(4):270-274.

12. Barnard D, Woods W. Treatment-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia in survivors of childhood cancer-an update. Leukemia & lymphoma. 2005;46(5):651-663.

13. Baer MR, Greer JP. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 2. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1843-1889.

14. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer. 2005;104(4):788-793.

15. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;100(7):2292-2302.

16. Büchner T, Hiddemann W, Löffler H, Ludwig W. Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy is necessary? Int J Hematol. 2000;72:285-289.

17. Moore J, George S, Dodge R. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222 Blood. 2005;105:3420-3427.

18. Stone R. Treatment of acute myeloid leukemia: state of the art and future directions. Semin Hematol. 2002;39:4-10.

19. Türk Hematoloji Derneği: Akut lösemiler tanı ve tedavi klavuzu. ANKARA: Elif yayınevi; 2011. Available from: http://www.thd.org.tr/yayinlar/list/50/akut-losemiler-ulusal-tani-ve-tedavi-kilavuzu.

20. Akan H, Akan ÖA, Akova M, Arıkan S. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Flora. 2004;9(1):5-28.

21. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies J Postgrad Med. 2005;51(1):42.

22. Akova M, Akalın H. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi. 1988;21:78.

23. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever, Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997;25:551.

24. Buchanan GR. Approach to tratment of the febrile cancer patient with low risk neutropenia. Hematology/oncology clinics of North America. 1993;7:919.

25. Gaya H, Klastersky J. Nötropenik hastalardaki bakteriyel enfeksiyonlarda ampirik tedavi. In: Akova M, (ed). Febril Nötropenik Hastaların Tedavisinde Yeni Ufuklar1998.

26. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clinical infectious diseases. 2004;39(Supplement 1):32-37.

27. Akova M. Ateşli Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Uygulamaları. ANKEM Derg. 1998;12(3):214-216.

28. Performance Standards for Antimicrobial Testing. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007(M100-S16).

29. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American journal of infection control. 1988;16(3):128-140.

30. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis. 2005;40(4):240.

31. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. p. 648.

32. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikler Antalya. XIV Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 25-29 Mart 2009.

33. Demirel A, Tabak F, Ar C. Febril Nötropenik hastalarda gelişen sekonder enfeksiyonlarda etyoloji ve etken dağılımı: 7 yıllık deneyim Ankara. 8 Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 Şubat 2008.

34. Mete B, Tabak F, Ar C. Febril nötropenik hastalarda etken dağılımı: Cerrahpaşa deneyimi , Ankara. 8 Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 Şubat 2008.

35. Saçar S, Kabukçu SH, Keskin A. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. J Infect Developing Countries 2008. 2008;2:359.

36. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at university medical center in Malaysia. Int J Infect Dis. 2007;11:513.

37. Martinez JG, Garcia EM, Cortes ES. Microbiological findings in febrile neutropeia. Archives of Medical Research. 2000;31:388.

38. Akan H. Febril Nötropeni. In: Erol Ç, editor. İç hastalıkları. 1th ed. Ankara2008. p. 873.

39. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):56.

40. Butt T, Afzal RK, Ahmed RN, Salman M, Mahmood A, Anwar A. Blood stream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. Pak J Pathol. 2004;16(1):18.

41. Oppenheim BA. The changing pattern of infections in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 1998;41(D):7.

42. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2003;36(9):1103.

43. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial Etiology of Febrile Neutropenia. Indian J Hematol Blood Transfus. 2010;26(2):49.

44. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen enfeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Aknem Dergisi. 2006;20:98.

45. Sarı R, Bayraktar M, Aydoğdu İ. Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji kliniğindeki febril nötropenik ataklarda saptanan enfeksiyonların değerlendirilmesi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2000;7:30.

46. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI. 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(5):450.

47. Lamoth F, Jaton K, Prod'hom G. Multiplex blood PCR in combination with blood cultures for improvement of microbiological documentation of infection in febrile neutropenia. J Clin Microbiol. 2010;48(10):3510.

48. Viscoli C, Cometta A, Kern W. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high risk febrile neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect 2006;12:212.

49. Klastersky J, Ameye L, Maertens J. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents 2007;30:51.

50. Velasco E, Thuler LCS, Martins CAS. Risk factors for bloodstream infections at a cancer center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:587.

51. Okan V, Gökhan A, Kis C. Akut lösemilerde kemoterapi sonrası gelişen febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesi Ankara. 8 Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 Şubat 2008.

52. Gençer S, Doğan M, Şahin S. Febril nötropenik olgularımızda tespit edilen enfeksiyonların ve enfeksiyon etkenlerinin değerlendirilmesi Ankara. 8 Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 Şubat 2008.

53. Başaran NÇ, Özveren A, Akova M. Hematolojik maligniteli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının sıklığı ve etkenlerin dağılımı Ankara. Hacettepe'de değişim 8 Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 Şubat 2008.

54. Hamalainen S, Kuittinen T, Matinlauri I. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy. Causes and consequences Leuk Lymphoma. 2008;49(3):495.

55. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G. Club de Réflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis. 2003;36(2):149.

56. Çoban M. Febril nötropenik hastalarda hastane enfeksiyon sürveyansı, prognostik risk faktörlerinin belirlenmesi ve çeşitli inflamasyon belirteçlerinin febril nötropenideki önemliliklerinin araştırılması. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık dalı İstanbul. Tıpta Uzmanlık Tezi. 2009.

57. Çelebi H, Turgut M, Yücel İ. Akut lösemili hastalarda febril nötropeni ataklarının klinik ve mikrobiyolojik özellikleri. OMÜ Tıp Dergisi. 2003;20:167.

58. Özden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyanık MH, Parlak M. Hematolojik Maligniteli Hastalardan İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Profilleri. The Eurasian Journal of Medicine. 2007;39:194-197.

59. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. Klimik Derg. 2001;14(1):7-9.

60. Mutlu B, Hacıhanefioğlu A, Aksoy S. Erişkin febril nötropenik hastalardan izole edilen etkenler ve antimikrobiklere duyarlılıkları Ankara. 8 Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 Şubat 2008.

61. Zahid KF, Hafeez H, Afzal A. Bacterial spectrum and susceptibility patterns of pathogens in adult febrile neutropenic patients: a comparison between two time periods. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2009;21(4):146.

62. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988–2004. Isr Med Assoc J. 2007;9(6):424-429.

63. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey – a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother. 2007;19(6):650-657.

64. Gür D, Haşçelik G, Aydın N. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. J Chemother. 2009;21(4):383-389.

65. Erol Ç, Dizbay M, Güzel Ö. Febril nötropenik hastalardan izole edilen gram-negatif izolatlatdaki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve metallo-beta-laktamaz sıklığı Ankara. 8 Febril Nötropeni Simpozyumu. 21-24 Şubat 2008.

66. Morris JR, Shay DK, Hebden JN. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: Establishment of endemicity in a university medical center. Ann Intern Med. 1995;123:250-259.

67. Quale J, Landman D, Lambert NY. Experience with a hospitalwide outbreak of vancomycin resistant enterococci. American journal of infection control. 1996;24:372-379.

68. Aygün H, Memikoğlu OK, Tekeli A, Azap A, Yörük F. Hastanede Yatan Riskli Hasta Gruplarında Vankomisine Dirençli Enterokok Sürveyansı. Türk Anest Rean Der Dergisi. 2008;36(3):168-173.

69. Arda B, Yamazhan T. Vankomisine Dirençli Enterokok Epidemisi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyimi. Hastane enfeksiyonları Dergisi. 2002;6:202-206.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Akut Myeloid Lösemili Hastalarda İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Gelişen Nötropenik Dönemde Enfeksiyon Etkenlerinin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Durumu

Dr. Muzaffer ERDEN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 15.01.2010

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 12.02.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 30.06.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İlhami KİKİ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof .Dr. Nihat OKÇU

Jüri üyesi : Prof. Dr. İlhami KİKİ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zülal ÖZKURT

Jüri üyesi : Doç. Dr. Mehmet BİLİCİ

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

HAZİRAN-2014
ERZURUM