

FEBRİL NÖTROPENİK HASTA İZLEMİNDE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARININ ROLÜ

Doç. Dr. Levent DOĞANCI

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Son iki dekad içinde tıp teknolojisinde meydana gelen olağanüstü gelişmelere paralel olarak, immün sistemi baskılanmış hastaların sayısı ile birlikte yaşam şansları ve yaşam kalitesi belirgin bir oranda artmaktadır. Konağın infeksiyon etkenlerine karşı savunmasında ilk basamaklardan biri olan nonspesifik granülosit fonksiyonlarının baskılanması, birçok mikroorganizmanın normal kişilerde görülenden çok daha ağır bir formda infeksiyon oluşturmaları sonucunu doğurur. Bir diğer yönden normal konakta izlenen infeksiyonlarda meydana gelen belirti ve bulguların bir kısmı, özellikle de akut inflamatuvar yanıtın çoğu, nötropenik hasta grubunda oldukça silik kalmaktadır. Granülosit sayısındaki azalma, akut faz reaksiyonlarının ve endojen pirojen sentezlerinin daha başlangıç aşamasında yetersiz kalması sonucunu doğurmaktadır. Gerçekten de klinik olarak, nötropenik infeksiyonların klinik seyri sırasında ateş haricindeki bulgu ve belirtiler oldukça silik kalabilmektedir. Örneğin, nötropenik hastalarda sık olarak meydana gelen ağır bir bakteriyel akciğer infeksiyonu, radyolojik infiltrasyon bulgusu vermeden de seyredebilir. Diğer tipik bir örnek ise, bu hasta grubunda gözlenen akut bir otitis media infeksiyonunda, timpanik membran üzerinde eritem ve konjesyon olmamasıdır. Yukarıda sunduğumuz nedenler, mikrobiyoloji biliminin temel felsefelerinin (Şekil 1) ve temel uygulama pratiklerinin (Şekil 2) aşağıda sıralanan ön yaklaşımlarla desteklenmesini gerekli kılmaktadır.

Bu şema çerçevesinde fizik muayene ve ilk klinik değerlendirme sırasında, infeksiyonların sık görüldüğü anatomik bölgelere dikkat gösterilmelidir. Bu esnada en az iki set bakteriyel ve fungal kan kültürleri alınmalıdır. Rutin idrar kültürü ile, uygun böl-

gelerden yapılacak boyama ve rutin kültürler de yapılmalıdır. Hastada IV kateter bulunuyorsa, her bir lümen ve bir ayrı venden kan kültürü için örnekler alınmalıdır. Kateter giriş yerlerinde pürülan veya seröz bir akıntı var ise, Gram boyamanın yanında bakteriyel ve fungal kültür için de örneklem yapılmalıdır. Bu bölgelerde kronik bir akıntı varsa, atipik *Mycobacterium* spp. açısından da örnekler değerlendirilmelidir.

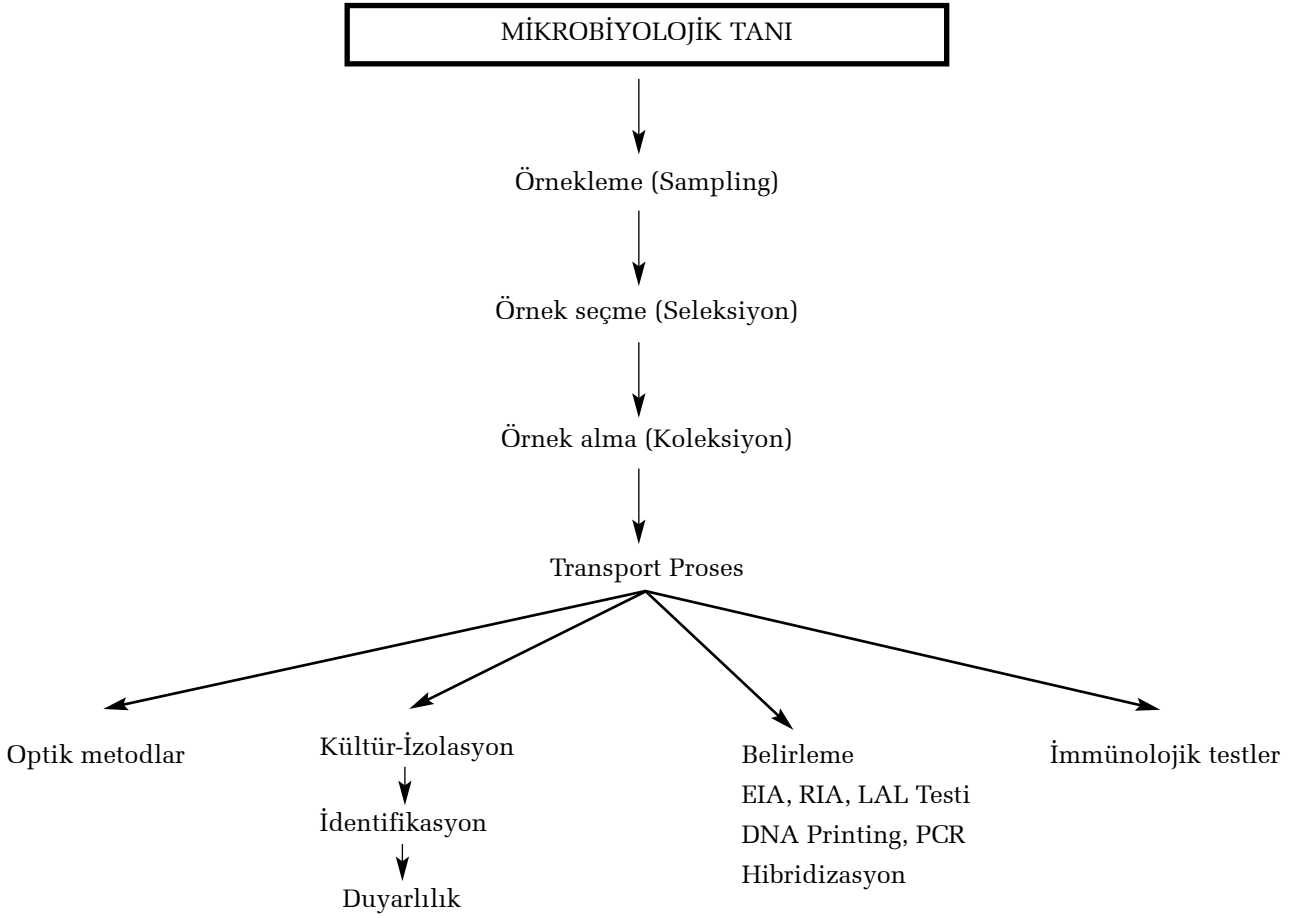
FEBRİL NÖTROPENİK İNFEKSİYON FELSEFESİ

1. İzole edilen mikroorganizmanın kolonizasyon-infeksiyon-invazyon etkeni olup olmadığı klinisyenle iyi bir işbirliği gerektirir. Bir diğer deyişle infeksiyon süreci bu hasta grubunda çok iyi yorumlanmalıdır.
2. Nötropenik hastalarda gözlenen ateş, aksi ispat edilene kadar infeksiyon orijinli olarak düşünülme-

MİKROBİYOLOJİK TANI

- ETKEN NE ZAMAN-NEREDE?
- HANGİ KONSANTRASYONDA?
- NASIL GÖRÜLEBİLİR-BELİRLENEBİLİR?
- YANITLAR NE ZAMAN ÖLÇÜLEBİLİR?
- HANGİ MATERYAL (ÖRNEK)?
- NE KADAR GÜVENİLİR?
- NE KADAR HASSAS?

Şekil 1



Şekil 2

li ve gerçek bir infeksiyon acili olarak kabul edilmelidir.

3. Ateş haricinde infeksiyon ve sepsise eşlik eden diğer klinik tablo ve bulgular maskelenmiş olabilir.

4. Nötropenik hastalarda (ve diğer immünyetmezliklerde) düşük virülansa sahip veya avirülan mikroorganizmalar fatal seyirli infeksiyon oluşturabilirler.

5. Nötropenik hastalardaki etkenler genellikle fungal ve bakteriyolojiktir.

6. Nötropenin şiddeti ($> 500/\text{mm}^3$) ve süresi (10 günden uzun) infeksiyon tehdidi ile doğru orantılıdır.

7. Kültür ve duyarlılık test sonuçları tedavinin başlatılması için beklenmemelidir, diğer bir deyişle genel olarak tedavi protokolleri empiriktir.

8. Nötropenik hastalarda kullanılan birçok antifungal ve bakterisidal kemoterapik ilacın, şiddetli olabilen toksik yan etkileri bulunmaktadır.

9. Bütün gelişmiş teknolojik olanaklara karşın, mikrobiyolojik olarak dökümanite edilebilen infeksiyon yüzdesi %30'lar düzeyindedir.

NÖTROPENİ ve NÖTROFİL FONKSİYON EKSİKLİĞİNDE SIK OLARAK İNFEKTE OLAN ANATOMİK BÖLGELER

Nötropenik ve immünsüpresif hastalarda endojen ve ekzojen kaynaklardan gelen mikroorganizmalar, savunma bariyerlerinin zayıfladığı veya yok olduğu bölgelerden inokulasyonla, infeksiyon sürecini başlatırlar. Bu infeksiyonlar lokal veya sistemik olabilir. Febril nötropenik hastanın, özellikle acil değerlendirilmesi yapılırken bu lokalizasyonların gözönünde bulundurulması, fizik muayene sonuçlarına göre mikrobiyolojik örnekleme yapılması tanı, tedavi ve başarı şansını yükseltecektir. En sık infekte olan lokalizasyonlar aşağıda sunulmaktadır (Tablo 1).

Bu geniş spektrum içinde menenjit ve sepsis veya sepsise hızlı bir şekilde yol açacak lokalizasyonlardaki infeksiyonlar, zaman açısından gerek klinis-

yenlere, gerek laboratuvar çalışanlarına çok kritik bir periyod yaşatabilir. Tanı ve etkin tedavide gecikilen her dakika prognozu kötüleştirir. Bu nedenle, bulunulan bölgedeki etyolojik dağılımın ve antibiyotik duyarlılıklarının daha önceden bilinmesi ve yayınlanması empirik tedavi alternatiflerinin de etkinliğini arttıracaktır.

MİKROBİYOLOJİK SPEKTRUM

Mikrobiyolojik spektrum bölgeye, kullanılan profilaktik antibiyotik seçimlerine, yıllara ve izolasyon yöntemlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Tablo 2 ve 3).

Dünyada ve ülkemizde bu hasta grubunda, 1980'li yıllara kadar gram-negatif bakteriler daha yaygın görülürken, gram-negatif antibiyotik spektrumundaki etkinliğin artmasıyla birlikte, son dekad içinde gram-pozitif bakteri dağılımında ve de özellikle çoklu direnç problemi taşıyan MRSA ve VRE gibi gram-pozitiflerin öne çıktığı bir etyolojik tablo görülmeye başlanmıştır. Mikrobiyoloji laboratuvarlarına bir önemli yük de, bu grupta karşılaşılan anaero-

bik infeksiyonlardır. Son yıllarda, özellikle çocukluk çağı febril nötropenik ataklarda typhilitis şeklinde seyreden akut abdomen tablosundan *C. difficile* toksin-A sorumlu tutulmaktadır. Hızla gelişen bu tabloda, nekrotizan enterokolit ve perforasyon nedeniyle acil tanı ve acil cerrahi girişim gerekli olabilir. İkinci önemli bir sorun da perianal selülit gibi birden fazla etyolojik ajanın rol alabileceği, acil ve agresif tedavi yaklaşımı gerektiren durumdur. Bu tutulumlarda anaerobik, gram-negatif ve gram-pozitif etyoloji bir arada bulunabileceğinden, mikrobiyolojik tanı yetersiz kalabilir.

Fungal etkenlerin nötropenik ateşte görülme sıklığı da son yıllarda oldukça yüksek oranlara çıkmıştır (%35-40). Bunun en belli başlı nedeni, bakteri infeksiyonlarına karşı yapılan profilaksi ve tedavinin etkinliği ve fungal ajanların tanısında başarı oranlarının artmasıdır.

Nötropeni ve çoğu zaman eşlik eden immünsüpresyon, fungal etkenler içinde kandida türlerinin sık olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Genel olarak basit bir katater infeksiyonundan, yaygın

Tablo 1. İnfeksiyon lokalizasyonları

Deri ve mukozalar	Menenjit
Hepatik apse	Osteomyelit
Sepsis	Periodontal infeksiyonlar-Oral mukoza
Sinüzit	Rekürrent piyojenik apse ve lenfadenitler
Pnömoni	Perianal ve skrotal bölge

Tablo 2. Febril nötropenide sık izole edilen bakteriler

Gram-negatif	Gram-pozitif
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Koagülaz-negatif stafilokoklar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Viridans streptokoklar
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Salmonella</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Bacillus</i> spp.
<i>Bacteroides</i> spp.	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	<i>Clostridium</i> spp.

Tablo 3. Nötropenik ateşte sık izole edilen fungal ajanlar

<i>Candida</i> spp.	<i>Pseudoallescheria</i> spp.
<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Fusarium</i>
Septumsuz (aseptate) funguslar	

ve organ-doku tutulumlu kandidiazise kadar değişiklik gösteren klinik formlarda, en sık karşımıza çıkan *Candida albicans* türüdür. Bu nedenle izole edilen *C. albicans*'larda hızlıca tanıya gitmek için germ-tüp testi uygulanmaktadır. Ancak nötropenik hastalarda sistemik ve ciddi kandida infeksiyonları oluşmadan, kan kültürlerinde üreme yüzdesi düşüktür. Bununla birlikte *Candida*'lar birçok rutin kan kültür ortamında kolaylıkla üreyebilmektedirler. Sistemik ve ağır infeksiyonlarda ise ilk üç gün %90, bir hafta içinde ise %97 oranlarında üreme meydana gelir. Trakeal ve idrar örneklerindeki üreme sadece kolonizasyona bağlı olabileceği gibi, bu hasta grubunda alarm verici olmalıdır. Kolonizasyonun infeksiyon sürecinin ilk basamağı olduğu ve kandida türlerinin bir dokuyu atake ettiklerinde kolaylıkla sistemik tutulumlar gösterebileceği ve bütün sistemleri etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Nötropenik fungal infeksiyonlarda izole edilen kandidalarda identifikasyon ve antibiyotik direncinin de hızla test edilmesi gereklidir. *C. krusei* ve *C. glabrata* yüksek flukonazol direnci gösterirken, *C. lusitanae*'de ise yüksek amfoterisin-B direnci bulunmaktadır.

Fungal etyolojik ajanlar içinde nötropenide özel bir önemi bulunan ve invaziv hastalık etkeni olarak karşımıza çıkan *Aspergillus* türlerine de dikkat edilmelidir. Vasküler duvara hif yapıları ile invaze olarak fokal nekroz ve damar içi trombazla seyreden ağır bir infeksiyon oluşturma eğiliminde olan *Aspergillus*, pulmoner, sinonazal, kutanöz ve oftalmik infeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Özellikle nötropenik çocuklarda sinonazal infeksiyonlar fulminan bir seyir gösterebilir. Bu olgularda, nazal kazıntı örneklerinde hif yapılarının belirlenmesiyle erken tanı konulabilir. Pulmoner tutulumlu hastalarda ilk odak paranazal sinüsler olabilir. Ön tanı açık ve kapalı akciğer biyopsi örneklerinin doku boyaları ve özel gümüş boyalarla (GMS) boyanması ve tipik görünümün gösterilmesiyle konulabilir. Ancak patolojik preparatlarda septalı çoğu fungal yapının *Aspergillus* olarak değerlendirilmesi ihtimali gözardı edilmemelidir. Nötropenik olgulardaki bir diğer sık giriş kapısı, katater ve intravenöz giriş yerlerinde başlayan kutanöz ve subkutanöz aspergillozdur.

Damar yolu ile çok erken sistemik yayılım yapabileceği için, nötropenik olgularda kutanöz orijinli sistemik infeksiyonların gidişi oldukça ağır ve prognoz fataldir.

TARAMA KÜLTÜRLERİNİN DEĞERİ

Nötropenik hastalarda ateş ve diğer infeksiyon belirtileri başlamadan yapılan çeşitli kültürlerin ön tanı ve tedavi protokolleri açısından belirleyici olumlu etkisi azdır. Yüksek riskli hastalarda ise *Aspergillus* açısından nazal fungal kültürlerin klinik önemi vardır. Ayrıca sık karşılaşılan çoklu direnç gösteren endojen gram-negatif infeksiyonlar açısından da dışkı kültürleri infeksiyon başlangıcından önce alınarak, elde tutulacak duyarlılık verileriyle, hastalık oluştuğunda empirik antibiyotik tedavisi bu verilere dayandırılarak yönlendirilebilecektir.

ÖRNEKLEME

Basit metodların (Gram boyama, metilen mavisi gibi) ve "buffy coat" veya idrar sediment yayması gibi basit örneklerin, yaşamı kurtarıcı sonuçlar verebileceği bilinmeli ve değerlendirilmelidir. Nötropenik hastalardan özellikle invaziv tekniklerle (bronkoskopi, açık veya kapalı akciğer biyopsi doku örnekleri, BAL ve BOS gibi) elde edilen örnekler oldukça kıymetlidir ve sonuçlar mikrobiyoloji laboratuvarlarında özel bir şekilde yorumlanmalıdır. Bu hastaların genel durumları oldukça bozuk olabileceğinden, elde edilen örnekler bekletilmeksizin ve belli bir disiplin içinde ele alınmalıdır. Bu faktör, klinik laboratuvar ilişkilerinin de bozulmaması ve kliniklerin laboratuvarlara olan güvenlerinin devamı açısından çok önemlidir. Bir diğer yönden laboratuvarların rejeksiyon kriterlerinde de belli bir esnekliği getirmesi ve olanaklar içinde ise bu hastalardan gelen hiçbir klinik örneğin geri çevrilmemesi gereklidir. Kantitatif kan kültürlerinin zorlukları ve göreceli olarak avantajlarının çok fazla olmaması, yaygın olarak kullanılmamalarına neden olmaktadır. Nötropenik ve immünsüprese hastalarda, özellikle solunum yolları örneklerine uygulanabilecek özgün protokollerin hazırlanması, izolasyon ve identifikasyon oranlarını yükseltecektir (Tablo 4).

Mikrobiyoloji laboratuvarlarının gerek patoloji ve gerekse infeksiyon hastalıkları kliniğiyle de iyi bir eşgüdüm içinde olması, tanı ve tedavilerinin yönlendirilmesi açısından yararlı olabilecektir.

OTOMATİZE SİSTEMLER ve HIZLI TANI

Teknolojik gelişmelerin bu hasta grubuna kazandırdığı en önemli avantajlardan birisi identifikasyon

Tablo 4. Pulmoner protokol: Nötropenik ve immünsüprese hastalardan gelen solunum örnekleri için protokol

- Bakteriyel kültür ve Gram boyama
- Fungal kültür ve KOH preparatı
- AARB (*M. tuberculosis* ve *Nocardia* spp.) kültür-boya
- *Legionella* spp. (Kültür-boyama-saptama)
- Viral panel (Shell-vial ve diğer moleküler tanı yöntemleri)
- *Pneumocytis carinii* (GMS ve immüno-seroloji)

ve duyarlılık testleri açısından otomatize kültür sistemlerinin (API, Bactec, Vitek vb.) getirdiği hızlı tanı olanaklarıdır. Ancak maliyet analizlerinin rasyonel olarak yapılması ve bu sistemlerin konvansiyonel mikrobiyolojik metodlarla da destek ve kontrol edilmesi gereklidir. Virolojik hızlı bir tanı için geliştirilmiş “shell vial” yöntemi de, bu hasta grubunda oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Klinik laboratuvar eşgüdümünde belki de en önemli vurgulanması gereken kriter, birden fazla enfeksiyon etkeninin bir arada bulunabileceği gerçeğidir. Bu nedenle, başarılı bir izolasyon ve etkin bir tedavi birlikteliğinde, yeterli düzeyde klinik bir yanıt yoksa, değerlendirmeler mutlaka tekrar tekrar gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1 Wilson ML. General principles of specimen collection and transport. CID 1996;22:766-77.

2. Başustaoglu A. Kan kültürleri hakkında bilmemiz gerekenler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998;2:15-9.
3. Klustersky J. Patient evaluation risk factors and sources of infection-Febrile neutropenia-An expert's opinion. 2nd. International Symposium on Febrile Neutropenia December 1995.
4. Sandin RL, Rinaldi M. Special consideration for the clinical microbiology laboratory in the diagnosis of infection in the cancer patient. Infect Dis Clin N America 1996;10(2).
5. Greene JN. Catheter related complication of cancer therapy. Infect Dis Clin N America 1996;10(2).
6. Lutwick LI, Vaghjinal A, Chapnick EK. There is always something small that's too big for some of us. Infections in Medicine 1998;13(2):9-11.
7. Murray JA, Warren RE, Wood MJ. Infection in the neutropenic patients. JAC 1998;41(Suppl D):1-105.
8. Patel R, Paya CV. Infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Reviews 1997;10(1):86-124.
9. Akova M, Akalın E. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 1988;21:71-87.