

O-9

FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA MİKROBİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Levent Dođancı

Normal konakta gözlenen infeksiyon belirtileri ateş ve akut inflamatuvar reaksiyonlardır. Nötropenik hastalarda ise, akut inflamatuvar yanıtın en önemli elemanı olan granüositler yeterli sayıda bulunmadığından, ateş haricindeki belirtiler oldukça silik kalabilir. Örneğın nötropenik hastalarda ağır bir bakteriyel akciğer infeksiyonu radyogramlarda infiltrasyon bulgusu olmadan, veya şiddetli bir orta kulak infeksiyonu ise timpanik zar üzerinde eritem ve konjesyon görülmeden seyredebilir. Bu nedenle diğer immünsüpresif durumlarda olduğu gibi, nötropenik ateş olgularında da infeksiyon ve mikrobiyoloji bilimi açısından bazı ön yaklaşımlar belirlenmiştir.

Nötropenik Ateşde İnfeksiyon Felsefesi

1. İzole edilen mikroorganizmanın kolonizasyon-infeksiyon-invazyon etkeni olup olmadığı klinisyenle iyi bir işbirliği gerektirir.
2. Nötropenik hastalarda gözlenen ateş aksi ispat edilene kadar İNFEKSİYON ORİJİNLİ olarak düşünölmelidir.
3. Ateş haricinde infeksiyon ve sepsise eşlik eden diğer klinik tablo ve bulgular maskelenmiş olabilir.
4. Nötropenik hastalarda (ve diğer immün yetmezliklilerde) düşük virülansa sahip veya avirölan mikroorganizmalar fatal seyirli infeksiyon oluşturabilirler.
5. Nötropenik hastalardaki etkenler genellikle fungal ve bakteriyolojiktir.
6. Nötropenin şiddeti ($>500/\text{mm}^3$) ve süresi infeksiyon tehdidi ile doğru orantılıdır.
7. Kültür ve duyarlılık test sonuçları tedavinin başlatılması için beklenmelidir.
8. Nötropenik hastalarda kullanılan birçok antifungal ve bakterisidal kemoterapötik ilacın şiddetli olabilen toksik yan etkileri bulunmaktadır.

Nötropenik Ateşde Sık İzole Edilen Bakteriyel Etkenler

<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Koagülaz-negatif <i>staphylococci</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Viridans streptococci</i>
<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>	

Nötropeni ve Nötrofil Fonksiyon Eksikliğinde Sık Karşılaşılan İnfeksiyon Bölgeleri

-
- | | |
|---------------------|--|
| • Deri ve mukozalar | • Menenjit |
| • Hepatik abse | • Osteomyelit |
| • Sepsis | • Periodontal infeksiyonlar-Oral mukoza |
| • Sinüzit | • Rekürrent pyojenik apse ve lenfadenitler |
| | • Pnömoni |

Anaerobik İnfeksiyonlar

Nötropeni ve nekrotizan enterokolit → *C. difficile* toksin-A ile ilişkilendiriliyor. Özellikle çocuklarda typhilitis şeklinde seyreden acil bir tablo oluşturabilir. Perianal selülit: Özellikle karışık bir mikrobiyolojik etyoloji bulunur; anaerobik, aerobik Gram (-) ve Gram (+)'lerle seyrettiğinden mikrobiyolojik tanı zordur.

Nötropenik Ateşde Sık İzole Edilen Fungal Etkenler

<i>Candida</i> spp.	<i>Pseudoallescheria</i> spp.
<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Fusarium</i>

Septumsuz (aseptate) funguslar

Nötropeni ve çoğu zaman eşlik eden immünsüpresyon, fungal etkenler içinde kandida türlerinin sık olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Genel olarak basit bir kateter infeksiyonundan yaygın ve organ-doku tutulumlu Candidiasis'e kadar değişiklik gösteren klinik formlarda, en sık kar-

şımıza çıkan *Candida albicans* türüdür. Bu nedenle izole edilen *C. albicans*'larda hızlıca tanıya gitmek için germ-tüp testi uygulanmalıdır. 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 tutulumlara gidebileceği 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. lusitaniae*'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 trombozla seyreden ağır bir infeksiyon oluşturma eğiliminde olan *Aspergillus*, pulmoner, sino-nazal, kutanöz ve oftalmik infeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Özellikle nötropenik çocuklarda sino-nazal infeksiyonlar fulminan bir seyir gösterebilir. Bu olgularda nazal kazıntı örneklerinin incelenmesi hif yapılarının belirlenmesiyle erken tanı koydurucu olabilir. Pulmoner tutulumlu hastalarda ilk odak sinüsler olabilir. Tanı, açık ve kapalı akciğer biopsi örneklerinin doku boyaları ve özel gümüş boyalarla (GMS) boyanması ve tipik görünümün gösterilmesiyle konulabilir. Nötropenik olgulardaki bir diğer sık giriş kapısı kateter 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 Kültürlerinin Değeri

Nötropenik hastalarda ateş ve diğer infeksiyon belirtileri başlamadan yapılan çeşitli kültürlerin ön tanı ve tedavi protokolleri açısından belirleyici olumlu bir 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 mikrobiyolojik verilerle, hastalığın ilerleyen dönemlerinde sepsis gibi gram negatif ağır bir infeksiyon gelişiminde, ampirik antibiyotik tedavisini yönlendire-

bilecektir.

Örnekleme

Nötropenik hastalardan özellikle invaziv tekniklerle (bronkoskopi, açık veya kapalı akciğer biyopsi doku örnekleri, BAL ve BOS gibi) elde edilen örnekler oldukça kıymetlidir ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında özel bir şekilde değerlendirilmelidir. 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 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. Nötropenik ve immüsuprese hastalarda, özellikle solunum yolları örneklerine uygulanabilecek özgün protokollerin hazırlanması, izolasyon ve identifikasyon oranlarını yükseltecektir.

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

Otomatize Sistemler

Teknolojik gelişmelerin bu hasta grubuna kazandırdığı en önemli avantajlardan birisi identifikasyon ve duyarlılık testleri açısından otomatize kültür sistemlerinin (API, Bactec, Vitek v.s) getirdiği hızlı tanı olanaklarıdır. Ancak maliyet analizlerinin rasyonel olarak yapılması ve bu sistemlerin konvansiyonel mikrobiyolojik metodlarla da destek ve kontrol edilmesi gereklidir.