

TC  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN  
HASTALARDA FEBRİL NÖTROPENİ  
ATAĞINDA ALINAN KAN  
KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN  
BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK  
DUYARLILIK PROFİLLERİ**

Tez Araştırmacısı

Dr. Yunus KURALAY

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Rahşan Yıldırım

ERZURUM 2019

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 11.09.2019 tarih ve 1900258060 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Yunus KURALAY'ın "Kemik İliği Nakli yapılan hastalarda febril nötropeni atağında alınan kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profilleri" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 13.09.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

Prof.Dr. Raşan YILDIRIM  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Doç.Dr. Emin Murat AKBAŞ  
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

## ONAY

2012-2018 yılları arasında kemik iliği nakli yapılan hastalarda febril n6tropeni atağında alınan kan k6lt6rlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profillerinin retrospektif olarak değerlendirildiği tez alışması Atat6rk 6niversitesi Tıp Fak6ltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 22.03.2019 tarih ve 16 no'lu kararı ve Atat6rk 6niversitesi Tıp Fak6ltesi Etik Kurulunun 22.04.2019 tarih ve 3 no'lu oturumunun 22 no'lu kararı ile Prof. Dr. Rahşan YILDIRIM denetiminde Araştırma G6revlisi Dr.Yunus KURALAY tarafındantez olarak çalışılması uygun g6r6lm6ř olup onay verilmiştir.



## İÇİNDEKİLER

ONAY .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Hematopoetik Kök Hücre .....	3
2.2. Hematopoetik kök hücre nakli .....	3
2.3. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyon .....	4
2.3.1. Enfeksiyon riskini artıran faktörler .....	5
2.3.1.1. Hastaya ait faktörler .....	5
2.3.1.2. Nakille ilişkili faktörler .....	5
2.3.1.3. İmmün sistemi etkileyen genetik faktörler .....	6
2.3.2. Enfeksiyon Zamanı .....	7
2.3.2.1. Preengrafman dönemi: .....	7
2.3.2.2. Erken postengrafman dönem: .....	7
2.3.2.3. Geç postengrafman dönem: .....	7
2.3.3. Febril Nötropeni: .....	7
2.3.4. Febril Nötropeni ve Enfeksiyon: .....	9
2.3.5. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri .....	10
2.3.5.1. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: .....	10
2.3.5.2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: .....	10
2.3.5.3. Nedeni açıklanamayan ateş: .....	10
2.3.6. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi .....	11
2.3.7. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri .....	14
2.3.8. Febril Nötropeni Tedavisi .....	15
2.3.8.1. Kombine Tedaviler .....	16
2.3.8.2. Monoterapiler .....	16
2.3.8.3. Gram pozitif etkinlik .....	17
2.3.9. Tedavi Süreleri .....	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA .....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR .....	44



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Febril nütropeni gelişme esnasında skorlama sistemi (MASCC risk skorlaması) .....	12
Tablo 2. Febril nütropeni hastalarında yüksek ve düşük risk değerlendirmesi.....	13
Tablo 3. Febril nütropeni atağındaki hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı .....	20
Tablo 4. Nütropenik Atakların MNS sayılarına göre dağılımı .....	20
Tablo 5. Febril nütropeni ataklarının hastaların klinik tanılarına göre dağılımı.....	22
Tablo 6. Febril nütropeni atağında kan kültürlerinde izole edilen bakterilerin dağılımı ve yüzdesi.....	23
Tablo 7. Kan kültürlerinden izole edilen GP bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık profili ve yüzdesi, her mikroorganizma için çalışılan toplam antibiyogram testi sayısı ve direnç oranları.....	25
Tablo 8. Kan kültürlerinden izole edilen GN bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık profili ve yüzdesi, her mikroorganizma için çalışılan toplam antibiyogram testi sayısı ve direnç oranları.....	27

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Febril nütropeni atağı geçiren hastalara ait mutlak nütrofil sayısı (MNS) dağılımı .....	21
Şekil 2. Febril nütropeni atağında kan kültürlerinde izole edilen bakterilerin dağılımı .....	24



## KISALTMALAR

AML	Akut myeloid lösemi
Ark.	Arkadaşları
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
GIS	Gastrointestinal sistem
GN	Gram negatif
GP	Gram pozitif
GSBL	Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
GVHD	Graft versus host hastalığı
HKH	Hematopoetik kök hücre
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HL	Hodgkin lenfoma
KK	Kan kültürü
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
KML	Kronik myeloid lösemi
KNS	Koagülaz negatif stafilokok
MASCC	The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	Myelodisplastik sendrom
MNS	Mutlak nötrofil sayısı
MM	Multipl myelom
MRSA	Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NHL	Non hodgkin lenfoma
PNH	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
SXT	Trimetoprim sülfametoksazol



## ÖZET

### **Kemik İliği Nakli Yapılan Hastalarda Febril Nötropeni Atağında Alınan Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılık Profilleri**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, 2012 Ocak-2018 Aralık tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası febril nötropeni gelişen hastalarda atak sırasında kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin dağılımını incelemek ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık profillerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde takip edilen 89 hastaya ait 172 febril nötropenik atak değerlendirildi. Veriler hastane sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların kan kültürlerinde belirlenen bakterilerin dağılım yüzdeleri ve antibiyotik duyarlılık profilleri hesaplandı.

**Bulgular:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde hastalardan izole edilen 163 izolatin 129'unda (%79,2) Gram pozitif, 34'sinde (%20,8) Gram negatif bakteriler tespit edilmiştir. Üreyen patojenler açısından koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%62,6) birinci sırada yer aldı. Sonra sırasıyla *Escherichia coli* (%10,5), *Enterococcus spp.* (%8), *Klebsiella spp.* (%6,1), *Difteroid basiller* (%5,6), *alfa hemolitik streptokok* (%2,5), *Enterobacter spp.* (%1,8), *Pseudomonas spp.* (%1,8), *Staphylococcus aureus* (%0,6), *Acinetobacter spp.* (%0,6) bulundu.

**Sonuç:** HKHN sonrası febril nötropeni atağı geçirmekte olan hastalarda enfeksiyonlar oldukça hızlı ve mortal seyredebileceğinden acil ve doğru şekilde tedavi edilmelidir. Her kurumda ve hastanemiz kemik iliği nakil ünitesinde kan kültürü sürveyans çalışmaları titizlikle yapılmalı, etken bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri çok sıkı takip edilmeli, sonuçlar eşliğinde yeni ve etkin enfeksiyon kontrol politikaları ve ampirik tedavi uygulamaları multidisipliner bir ekip tarafından oluşturulmalıdır. Kontaminasyonu önlemek için özellikle el yıkama alışkanlığı oluşturmak amaçlı eğitimler düzenlenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoetik kök hücre nakli, Febril nötropeni, Kan kültürü, Antibiyotik duyarlılık profili

## ABSTRACT

### **The bacteria and antibiotic susceptibility profiles which were isolated from blood cultures of the hematopoietic stem cell transplant patients undergoing febrile neutropenia attack**

**Purpose:** The aim of this research is to detect distribution of the bacteria and antibiotic susceptibility profiles which were isolated from blood cultures of the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients undergoing febrile neutropenia attack in the Ataturk University Medical Faculty Stem Cell Transplantation Center between 2012-2018.

**Material and Method:** In our study, 172 febrile neutropenia attack of 89 patients were examined who were followed in Ataturk University Medical Faculty Stem Cell Transplantation Center. Datas were collected from the hospital information system by retrospectively. The distribution ratio of bacteria and antibiotic susceptibility profiles were calculated.

**Findings:** In Ataturk University Medical Faculty Stem Cell Transplantation Center. 129 isolates of 163 were Gram positive , 34 isolates was Gram negative. In all of isolates, Coagulase negative staphylococcus (CNS) (%62,6) was the most isolated microorganisms. After that, we found *Escherichia coli* (%10,5), *Enterococcus spp.* (%8), *Klebsiella spp.* (%6,1), *Difteroid bacillus* (%5,6), *alfa hemolitik streptokok* (%2,5), *Enterobacter spp.* (%1,8), *Pseudomonas spp.* (%1,8), *Staphylococcus aureus* (%0,6), *Acinetobacter spp.* (%0,6).

**Results:** As infections can be quite mortal in HSCT patients undergoing febrile neutropenic attack, they should be treated as soon as possible correctly. In all different hospitals and also our hospital, blood infection surveillance works and distribution of bacteria and antibiotic susceptibility profiles should be followed carefully. Depending on these results, new and effective infection control policies and empirical treatment practices should be established by a multidisciplinary team. In order to prevent the contamination the workshops should be organized to make handwashing habit.

**Key Words:** Hematopoietic stem cell transplantation, Febrile neutropeni. Blood culture, Antibiotic susceptibility profiles

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kök hücreler kendini yenileme ve farklılaşma kapasitesine sahiptirler. Birçok dokuda bulunabilmelerine rağmen ilk olarak hematopoetik hücrelerde tanımlanmışlardır. Hematopoetik kök hücreleri multipotent hücreler olup eritrosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T veya B lenfosit, NK hücre ve dentritik hücrelere farklılaşma kapasitesine sahiptir (1-4).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları immun sağlam bireylere göre bakteriyel, fungal, paraziter ya da viral enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite açısından daha yüksek riske sahiptirler. Patojen mikroorganizmaların virulansı ve maruz kalma süresi, hastanın immunsupresyonunun durumu (tipi, derecesi, hızı ve süresi), yaşı, glukokortikoid kullanımı, T hücre sayısı, doku ve/veya organ hasarı varlığı, santral venöz kateter kullanımı enfeksiyon riskini etkileyen faktörlerdir (5,6).

HKHN yapılan hastaların enfeksiyona en yatkın oldukları dönem transplantasyondan itibaren geçen süreye bağlı olarak üç periyoda ayrılmaktadır. Preengrafman dönemi transplantasyon sonrası ortalama 20-30 gün olup nötrofil sayısı en düşük düzeye ulaşmakta olup bakteriyel enfeksiyon riski çok yüksektir. Bu dönem boyunca hastalarda nötropenik ateş görülmektedir. Aksiller veya oral tek seferde 38.3°C ve üstü ya da bir saat arayla yapılan ölçümlerde en az iki kez 38-38.2°C arası vücut ısısı ile birlikte MNS<500/mm<sup>3</sup> olması ya da MNS 500-1000/mm<sup>3</sup> olup, 48 saat içinde <500/mm<sup>3</sup> olması öngörülen durumlar febril nötropeni şeklinde tanımlanmaktadır. Ateş, genellikle bir enfeksiyon habercisi olup aerobik gram pozitif (GP) veya gram negatif (GN) bakteriler hastaların çoğunun kan kültürlerinde tespit edilebilmektedir (5-8).

HKHN yapılan hastalarda hastane kaynaklı kan dolaşım sistemi enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çoğu kan dolaşım sistemi enfeksiyonları intravasküler kateter, santral venöz kateter veya mukozal hasarla ilişkilidir. Kateterizasyon bölgesi, süresi, materyalin yapısı, kateterin yerleştirilme koşulları, pansuman enfeksiyonunun gelişme riskini etkileyen faktörlerdir. Centers for Disease

Control (CDC) 'ün 2011-2014 raporuna göre kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarında *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* daha yaygın görülürken, gram negatif bakteriler ve Candidalar da yer almaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarda gram negatif bakterilerde ön plandadır. Erken ve geç postengrafman dönemde gelişen ateşin birçok sebebi olabilmekle beraber hastaların 1/3'ünde kateter ilişkili enfeksiyonlar saptanabilmektedir (9-13).

Antibiyotik profilaksisi ile bakteriyemi riski ve komplikasyonları önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Özellikle MNS  $<100/\text{mm}^3$  olduğu durumda ve uzamış nütropenilerde kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları önemli ölçüde artmaktadır. Çoğu merkez MNS  $<500/\text{mm}^3$  olunca antibiyotik profilaksisine başlayabilmektedir. Orta riskli hastalarda antibakteriyel profilaksi yaklaşımı olguya göre değerlendirilebilmektedir. Bakteriyel profilaksiye rağmen febril olan hastalara yaklaşım zor bir mücadeledir. Kemoterapinin neden olduğu nütropenin kısa sürmesi beklenen olgularda antibiyotik profilaksisi uygulanmayabilmektedir (14,15).

Bu çalışmada, 2012 Ocak-2018 Aralık tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde HKHN sonrası febril nütropeni gelişen hastalarda mortalite ve morbiditeye kritik etkilerinden dolayı kan kültüründen izole edilen bakterilerin dağılımını belirlemek ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılık profillerini analiz ederek enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadan önce olabildiğince erken tanı ve erken sistemik tedaviye yön vermek amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hematopoetik Kök Hücre

Kemik iliği saatte ortalama  $10^{10}$  eritrosit  $10^9$  lökosit üretimi ile muazzam bir üretim kapasitesine sahiptir. Bu hücreler, daha küçük hücre havuzuna sahip progenitör hücrelerden kaynaklanan olgun prekürsör hücrelerden üretilmektedir. Progenitör hücreler ise kendi kendini yenileyebilme kapasitesine sahip ve bölünme özelliği olmayan hematopoetik kök hücre (HKH) havuzundan meydana gelmektedir. HKH'ler multipotent hücreler olup eritrosit, trombosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfosit, NK hücreler veya dentritik hücrelere dönüşebilmektedir (1-3).

Progenitör hücreler büyüme faktörleri tarafından uyarıldıklarında farklı kökenlerde matür hücre kolonilerine dönüşebilmektedirler. Bu hücreler koloni oluşturan hücreler (colony forming unit (CFU) şeklinde adlandırılmaktadır (16).

### 2.2. Hematopoetik kök hücre nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik progenitor hücrelerin herhangi bir kaynaktan (kemik iliği, umbilikal kord kanı, periferik kan) veya donörden (allojenik veya otolog) kemik iliğini yeniden canlandırmak için verilmesini takiben kemoterapi veya radyoterapiyi (hazırlayıcı rejim) kapsayan bir dizi işlemdir. HKHN, kendi kendine yenileme kapasitesinde azalma, proliferasyon veya farklılaşma kapasitelerinde artma sürecine giren hücreler için oldukça önemli bir tedavi sürecidir. HKHN, hematolojik neoplazmları, non-malign kemik iliği hastalıklarını ve metabolizma bozukluklarını tedavi etmek amacıyla sık kullanılmaktadır. Dünya'da yılda 40.000'den fazla HKHN gerçekleştirilmektedir (17)

HKHN'de eğer nakil amaçlı kişinin kendi kan hücreleri kullanılıyorsa '**otolog kök hücre nakli**' şeklinde tanımlanmaktadır. Graft versus host hastalığı (GVHD) bu alıcı grubunda genellikle görülmemektedir. Sağlıklı bir başka bağışçıdan alınan kök hücreler ile nakil yapılıyorsa '**allojenik kök hücre nakli**' şeklinde tanımlanmaktadır. HKHN sonrası pansitopeni daha uzun sürmektedir. GVHD profilaksisi için

immünespresif ajanlar sık kullanılmaktadır. Allojenik kök hücre nakil hastalarında, otolog kök hücre nakli alıcılarına göre enfeksiyon daha sık gelişmektedir (17).

HKHN için hazırlayıcı rejimler myeloablatif, nonmyeloablatif ve azalmış yoğunluk şeklinde olmaktadır. **Myeloablatif rejim**, kemik iliğindeki hematopoetik hücreleri öldürmeyi hedefleyen, uzun süreli ve derin pansitopeni ile sonuçlanan, HKH'lerin infüzyonu ile düzeltilmedikçe geri dönüşümsüz ve fatal seyreden, kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisinden oluşmaktadır. **Nonmyeloablatif rejim**, minimal sitopeniye neden olan ve kök hücre desteği gerektirmeyen bir tedavi aşamasıdır. Allojenik HKH'lerin uygulanmasının ardından engrafting donör T hücreleri konak hematopoetik hücreleri yok etmektedir. Azaltılmış yoğunluklu rejim, myeloablatif ve nonmyeloablatif rejimlere uymayan bir ara hazırlık rejimidir. Bu rejim, uzamış ve derin sitopeni ve sonucunda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. HKH desteği gerektirmektedir (17).

HKHN alıcıları tedavi ilişkili komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu komplikasyonlar mortalite açısından oldukça riskli olup erken tanı için yakın takip ve tarama programları önerilmektedir. Avrupa Kan ve İlik Nakil Grubu (EBMT), Uluslararası Kan ve İlik Nakil Araştırmaları Merkezi (CIBMTR), Amerikan Kan ve İlik Nakil Derneği (ASBMT)'nin 2012 yılında güncellediği raporda HKHN alıcılarının uzun dönem komplikasyonlarını izlemek açısından tarama ve izleme programı önerilmektedir (18,19). Tarama programları ile kronik hastalıklar önlenemese dahi hastalık şiddeti değişebilmektedir (20).

Bir merkezde yapılan vaka-kontrol çalışmasında, erişkin HKHN hastalarında, HKHN alıcısı olmayan kanser hastalarına göre daha yüksek hospitalizasyon ve enfeksiyona bağlı komplikasyonlar, mortalite riski olduğu belirtilmiştir. (21).

### **2.3. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyon**

HKHN sonrası morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni enfeksiyonlardır. Bu hastalar immün sağlam bireylere göre bakteriyel, fungal, viral ve paraziter enfeksiyonlar açısından daha yüksek risk altındadırlar. Antimikrobiyal tedavi bu hasta

grubunda daha az etkili olduğundan enfeksiyonların önlenmesi oldukça önemlidir. HKHN sonrası immün yenilenme özellikle ilk 12-18 ayda olduğundan enfeksiyon riski ilk iki yıl daha fazladır (5,22).

HKHN sonrası enfeksiyon riski özellikle allojenik kök hücre nakil hastalarında daha fazla olmak üzere, HKHN tipine, nakil sonrası geçen süreye, nakille ilgili diğer komplikasyonların varlığına, immün yetmezlik derecesine, patojenlere maruz kalma durumuna bağlıdır. Patojen mikroorganizmalara maruz kalma süresinin artışı ve bu mikroorganizmaların rölatif virulansı, hastanın immüsupresyon durumu (tipi, derecesi, hızı ve süresi), kemoterapi sonrası gelişen doku ve organ hasarı (mukozit, renal yetmezlik, akciğer hasarı) HKHN hastalarına verilen sitotoksik ilaçların gastrointestinal mukoza bütünlüğünü bozarak bakteri invazyonunu artırması veya santral venöz kateter, üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invazif girişimler konak savunma mekanizmalarını artırarak enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır (5,23).

### **2.3.1. Enfeksiyon riskini artıran faktörler**

Hematopoetik kök hücre alıcılarında enfeksiyon açısından en önemli risk faktörleri şunlardır (22):

#### **2.3.1.1. Hastaya ait faktörler**

Yaşın artması

Altta yatan hastalık veya uzun süre tedaviye bağlı gelişen hastalıklar

Alıcı veya vericiye ait önceki enfeksiyonlar

Aşırı doz demir kullanımı

#### **2.3.1.2. Nakille ilişkili faktörler**

Myeloablatif iyileştirme rejimleri

Alıcı/verici HLA uyumsuzluk derecesi (uyumsuzluk arttıkça daha yüksek enfeksiyon riski)

Nakil kaynağı (periferel kan hücreleri, kemik iliğı veya umbilikal kord kanından daha fazla kronik GVHD ile ilişkilidir.)

T hücre azalması; daha yüksek greft rejeksiyonu, daha yavaş B ve T hücre immün yenilenmesi, daha yüksek nütropenik enfeksiyon ve invazif fungal ve herpesvirus enfeksiyonları ile ilişkilidir.

İmmünsüpresif rejim-Antitimosit globülin kullanımına bağılı T hücre azalması, mukozal hasar

### **2.3.1.3. İmmün sistemi etkileyen genetik faktörler**

Alıcıya ait mannoz bağılayıcı lektin genlerindeki polimorfizmler, allojenik HKHN alıcılarında myeloablatif tedaviyi takiben engrafman sonrası enfeksiyon artışı ile ilişkilendirilmiştir.

**Uzamış ve ciddi nütropeni-** The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk skorlaması nütropenik ateş ilişkili komplikasyonları değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır. Bu risk indeksinde hastalığın şiddeti, komorbid hastalıkların varlığı, nütropenik ateş başlangıcında hastanın ayaktan tedavi durumu ve hastanın yaşı değerlendirilmektedir.

### **Şiddetli akut veya kronik GVHD ve tedavisi**

Nakil sonrası enfeksiyon riskini değerlendirmek için alıcı ve vericinin ayrıntılı nakil öncesi muayenesi HKHN yönetiminde en önemli adımlardan biridir.



### **2.3.2. Enfeksiyon Zamanı**

HKHN hastalarında enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu dönemler transplantasyondan sonra geçen zamana bağlı olarak kabaca üç döneme ayrılmaktadır (5):

#### **2.3.2.1. Preengrafman dönemi:**

Ortalama 20-30 gün sürmektedir. Bu dönemde cilt ve mukozal membran doğal bariyerlerinde zarar, nötropeni ve fagositik kabiliyetlerin kaybı ile sonuçlanan mukokutanöz hasar belirgindir

#### **2.3.2.2. Erken postengrafman dönem:**

HKHN sonrası 30-100. günler arasını kapsamaktadır. Tekrarlayan nötropeni atakları, kutanöz hasar ve mukozit ile akut GVHD hastalığına yönelik tedaviler enfeksiyon açısından majör risk faktörleridir. Çeşitli patojenler bu periyod boyunca enfeksiyona sebep olmaktadır.

#### **2.3.2.3. Geç postengrafman dönem:**

HKHN sonrası ortalama 100 günden sonraki dönemi içermektedir. Geç dönemde hastalarda enfeksiyon gelişme riski yüksek olabilmektedir ve uzun süreli takip gerekebilmektedir. Geç enfeksiyon komplikasyonları tipik olarak özellikle allojenik kök hücre alıcılarında görülebilmektedir. Geç görülen bakteriyemi allojenik kök hücre nakil alıcılarında, artmaktadır. Özellikle kapsüllü bakteriler (*Streptococcus pneumonia*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus*), *Pseudomonas* gibi Gram negatif bakteriler saptanmaktadır (24-28).

### **2.3.3. Febril Nötropeni:**

Nötropenik ateş, ciddi komplikasyonlar açısından düşük riskli olan sitotoksik kemoterapi alan solid tümörlü hastaların yaklaşık %5-10'unda, lösemik olmayan

hematolojik hastaların %20-25'inde, akut lösemilerin %85-95'inde gelişmektedir. Preengrafman dönemi boyunca birçok hastada nötropenik ateş olmaktadır. (29,30).

Nötropenik ateş gelişme riski hastaya bağlı, hastalığa bağlı ve tedaviye bağlı olmak üzere 3 grupta değerlendirilebilmektedir: (31)

- Hastaya bağlı faktörler- Yaş (özellikle >65 yaş), kadın cinsiyet, yüksek vücut yüzey alanı, beslenme yetersizliği, önceden var olan aktif kardiyovasküler, renal, hormonal veya pulmoner komorbiditelere bağlı güçsüzlük
- Hastalığa bağlı faktörler-Lenforetiküler hastalıklarda artmış laktat dehidrogenaz düzeyi, myelofitiz, lenfopeni, ilerlemiş malignite
- Tedaviye bağlı faktörler- Yüksek doz kemoterapi rejimleri, hematopoetik büyüme faktörü desteğinin yetersizliği

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) toplam lökosit sayısının periferik yaymadaki granülosit yüzdesi ile çarpımı sonucu hesaplanmaktadır.  $MNS < 1500-1000/mm^3$  ise 'nötropeni',  $MNS < 500/mm^3$  veya 48 saatte  $< 500/mm^3$  ise 'şiddetli nötropeni',  $MNS < 100/mm^3$  ise 'derin nötropeni' şeklinde tanımlanmaktadır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 kılavuzuna göre 'ateş' ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün  $\geq 38.3^\circ C$  olması veya en az bir saat süre ile  $\geq 38.0^\circ C$  düzeyinde seyreden vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Aksiller ve rektal vücut sıcaklığı ölçümleri önerilmemektedir. Çünkü bu ölçümler vücut sıcaklığını doğru yansıtmayabilir Kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için nötropenik hastalarda rektal vücut ısısı ölçümlerinden kaçınılmalıdır (32,33).

Febril nötropeni tanımı farklı rehberlere göre ve zaman içinde bazı ufak değişiklikler göstermektedir. Aksiller veya oral tek seferde  $\geq 38.3^\circ C$  ya da bir saat arayla yapılan ölçümlerde en az iki kez  $38-38.2^\circ C$  arası vücut ısısı ile birlikte  $MNS < 500/mm^3$  olması ya da  $MNS 500-1000/mm^3$  olup, 48 saat içinde  $500/mm^3$  altına düşmesi öngürülen durumlar 'febril nötropeni' şeklinde tanımlanmaktadır (8).

#### 2.3.4. Febril Nötropeni ve Enfeksiyon:

İmmün yetmezlikli bir hastada birçok neden enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmasında oldukça kritik olan nötrofillerin azalması bunlar arasında en önemlisidir. Nötropenin süresi ve derinliği de önemlidir. Nötrofil sayısında azalma ile birlikte enfelamatuar yanıtın da azalması febril nötropenik hastalarda klinik tablonun silik olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle genellikle ateş enfeksiyonun tek belirtisidir ve tek başına enfeksiyon bulgusu kabul edilebilmektedir (34,35)

Yaşlı hastalar, kortikosteroid gibi antipiretik etkide ilaç alanlar, ateş olmadığı halde şiddetli karın ağrısı, kateter veya tünel enfeksiyonu, şok, sepsis, ciddi mukozit, fokal veya sistemik enfeksiyon bulguları olan hastalar da nötropenik ateş kapsamında değerlendirilmelidir (36).

Nötropenik hastalarda ateş enfeksiyon dışı nedenlerle de olabilmektedir. İlk nötropenik ateş, kemoterapiye bağlı gelişen nötropeni sonrası gelişmektedir. Transfüzyon ateşi olabilmektedir. Hastalığın kendisine bağlı ateş olabilmektedir. Kanserli hastaların yarısında tanı anında ateş olabilmektedir. Tanı ve tedavi amaçlı girişimler, alerjik reaksiyonlarda enfeksiyondan bağımsız ateşe neden olabilmektedir (37,38)

HKHN hastalarında ayrıntılı anamnez ve fizik muayene oldukça kritiktir. Bu hastalarda ortaya çıkan enfeksiyon oldukça hızlı ve mortal seyredebileceğinden febril nötropeni acil ve doğru olarak tedavi edilmelidir (39).

Hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresini uzatmak, tedavi etkinliğini artırmak için geliştirilen yoğun kemoterapi programları, koloni stimülan faktör kullanımı, santral venöz kateter yerleştirilmesi, geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiyal ajanların kullanımı aynı zamanda immünsüpresif süreyi artırmakta ve enfeksiyona bağlı mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır (40).

Enfeksiyon sıklığını ve ağırlığını belirlemede nötropeni süresi de önemli faktörlerden biridir. Uzamış nötropenide enfeksiyon epizodları daha sık ve ağır seyretmektedir. Şiddetli nötropeni ve uzamış nötropeni (>7 gün) durumlarında enfeksiyon riski çok yükselmektedir. MNS<500/mm<sup>3</sup> hastalarda enfeksiyon riski belirgin olarak artış göstermekte, MNS 0-100/mm<sup>3</sup> arasında olduğunda ise enfeksiyon ve özellikle bakteriyemi kaçınılmaz olmaktadır (38).

Febril nötropeni epizodlarının %20-30'unda bir enfeksiyon kaynağı tespit edilmektedir. Nötropenik ateşi olan hastaların %10-25'inde kan kültürlerinde tespit edilen bakteriyemi mevcuttur. Nötropenik ateş boyunca aerobik GP ve GN bakteriler hastaların çoğunda saptanmaktadır (32,41).

### **2.3.5. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri**

**Febril hastaların değerlendirilmesinde, başlangıç ve izlem esnasında gelişen enfeksiyon atakları üç grupta değerlendirilmektedir (42):**

#### **2.3.5.1. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon:**

Klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin tanımlandığı enfeksiyon veya kan kültürü pozitif olup klinik odağın tanımlanamadığı enfeksiyon

#### **2.3.5.2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon:**

Mikrobiyolojik etkenin gösterilemediği fakat klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (selülit, pnömoni)

#### **2.3.5.3. Nedeni açıklanamayan ateş:**

Klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon bulgusu gösterilememiş, izole nötropenik ateş

### 2.3.6. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi

Febril nötropenin altın standart tedavisi hastanede yatış ve parenteral antibiyotik tedavisidir (33).

Gelişebilecek komplikasyonlar açısından febril nötropenik hastaları yüksek veya düşük riskli olarak gruplandırmak önemlidir. Doğru risk değerlendirmesi tedavi maliyeti ve hastanın yaşam kalitesini belirleyecektir. Yüksek riskli hastalarda parenteral antibiyotik tedavisi ve uzun süreli hastanede yatış gerekirken, düşük riskli hastalarda ayaktan oral antimikrobiyal tedavi yeterlidir (43).

Tıbbi komplikasyon riskini belirlemek için 2000 yılından itibaren önerilen MASCC risk skorlaması kullanılabilmektedir (Tablo 1) (44)

MASCC risk skorumasına göre düşük riskli hastalar,  $\leq 7$  gün,  $MNS < 500/mm^3$  olup değerlendirme sırasında MASCC risk skorlaması  $\geq 21$  ve karaciğer veya böbrekle ilgili eşlik eden komorbiditesi olmayan hastalardır (32).

MASCC risk skorumasına göre yüksek riskli hastalar  $> 7$  gün,  $MNS < 500/mm^3$  olup değerlendirme sırasında MASCC skorlaması  $< 21$  olan hastalardır. Nötropenik ateşi olup beraberinde komorbiditesi veya hepatik veya renal yetmezliği olan hastalar nötropenin süresine bakılmaksızın yüksek riskli hasta olarak değerlendirilmektedir. Bazı uzmanlar yüksek riskli hastaları, bu hastaların yaşamı tehdit edici komplikasyonlarının en muhtemel olduğu dönem deneyimlerine dayanarak  $> 7$  gün  $MNS \leq 100/mm^3$  olan hastalar olarak değerlendirmiştir (32, 45).

Hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, solunum yetmezliği, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, mental fonksiyonlarda bozulma veya konfüzyon febril nötropenik hastalarda görülen ciddi komplikasyonlardandır (44).

MASCC risk skorlamasının pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %36; duyarlılığı %71, özgüllüğü de %68 olup  $\geq 21$  olan hastalarda ciddi

komplifikasyon ve ölüm riski sırasıyla %8 ve %2, 15-20 olan hastalarda sırasıyla %23 ve %9, <15 olanlarda ise sırasıyla %37 ve %29 olarak belirlenmiştir. Bu skorlama sistemi özellikle düşük riskli hastalarda prognozu göstermesi, yatarak veya ayaktan tedavi şekli ve maliyeti belirlemesi açısından oldukça önemlidir (44,46).

MASCC risk skorlaması hastanın başvurduğu ilk 3 saatte yapılmaktadır ve toplam puan 26'dır.  $\geq 21$  puan ciddi komplifikasyonlar açısından düşük riskli olup ayaktan oral ampirik antimikrobiyal tedavinin güvenli olduğu hastaları belirtmektedir.  $< 21$  olan hastalar ciddi komplifikasyonlar açısından yüksek riskli kabul edilmektedir. Fakat bu skorlama düşük riskli hastaları saptamada daha güvenilirdir (33,47).

**Tablo 1.** Febril nütropeni gelişme esnasında skorlama sistemi (MASCC risk skorlaması)

Özellik	Skor
<b>Febril nütropeni anında hastalığın şiddeti</b>	
<b>Asemptomatik veya hafif semptom</b>	<b>5</b>
<b>Orta semptom</b>	<b>3</b>
<b>Ağır semptom</b>	<b>0</b>
<b>Hipotansiyonun olmaması (sistolik kan basıncı &lt; 90 mmHg)</b>	<b>5</b>
<b>KOAH olmaması</b>	<b>4</b>
<b>Önceden fungal enfeksiyon geçirmeksizin solid tümör veya hematolojik malignite olması</b>	<b>4</b>
<b>Parenteral sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması</b>	<b>3</b>
<b>Nütropenik ateş başlangıcında hastane dışında olma</b>	<b>3</b>
<b>Yaş &lt;60 olması</b>	<b>2</b>

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nin yüksek riskli hastaları kategorize etmede kullandıkları kriterler Tablo 2'de gösterilmektedir (32).

**Tablo 2.** Febril nütropeni hastalarında yüksek ve düşük risk değerlendirmesi

<b>Yüksek Risk</b>
<b>MNS &lt;100/ mm<sup>3</sup> olup &gt;7 gün sürmesi beklenen durumlar</b>
<b>Komorbid durumların varlığı</b> <b>Hemodinamik instabilite</b> <b>Yutma zorluğuna neden olan oral mukozit veya diyareye sebep olan GIS mukoziti</b> <b>Karın ağrısı, kusma, diyare gibi GIS sorunları</b> <b>İntravasküler kateter enfeksiyonları</b> <b>Yeni başlangıçlı mental durum değişiklikleri</b> <b>Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksi</b> <b>Altta yatan kronik akciğer hastalığı</b>
<b>Hepatik (aminotransferaz düzeyinin normal değerlerden 5 kat artması) veya renal (kreatinin klirensinin &lt;30ml/dk olması) yetmezlik varlığı</b>

MASCC skorlamasının  $\geq 21$  olmasına rağmen bu bulguların varlığı yüksek riski göstermektedir.

**Vasküler-kateter ile ilişkili selülit:** Kateter yerleştirme bölgesinde veya kateter subkutan yolu boyunca palpasyonda eritem, ağrı, şişlik ve/veya hassasiyet, vasküler kateter ile ilişkili selülitin yaygın belirtilerindendir. Kateter çıkış bölgesinden veya kan kültürleri yapılabilmektedir; sonuç bazen negatif çıksada mutlaka olası patojenlere yönelik ampirik tedaviye başlamak gerekmektedir. Patojenlerin en az yarısı genellikle *Staphylococcus* cinsinden (genellikle *Staphylococcus epidermidis*) olmaktadır (5).

**Kan dolaşım enfeksiyonları:** Kan dolaşım enfeksiyonları HKHN hastalarında yaygın olup, genellikle santral venöz kateter veya mukozal hasar ile ilişkilidir. Genellikle GP bakteriler görülürken (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* vb.), GN bakteriler ve Candidalar da görülebilmektedir. GIS ya da akciğerlerden de bu hasta grubunda kan dolaşımına yayılım olabilmektedir (5).

### 2.3.7. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri

Febril nötropenik atakların %20-30'unda klinik olarak tanımlanmış bir enfeksiyon odağı tespit edilebilmektedir. Enfeksiyonların en yoğun olarak görüldüğü yerler akciğerler, intestinal sistem, deri ve yumuşak dokudur (32, 41).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış vakalarda enfeksiyon etkenleri bakteri, virüs, mantar, protozoon olabilmektedir ve büyük bölümü konakçının endojen florasından kaynaklanmaktadır. Bakteriler, nötropenik ateş hastalarında en sık enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmektedir. Sitotoksik kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970'lerde özellikle *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere GN patojenler ön plandayken, cilt florası ile kolonizasyona neden olabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artmasından dolayı 1980 ve 1990'larda GP mikroorganizmalar ön plana çıkmıştır. Ancak 2000'li yıllarda nötropenik hastalarda kan kültürlerinde dirençli GN bakteriler daha baskın tespit edilmeye başlamıştır. Kanser hastalarında bakteriyeminin nedeni olarak GP:GN oranı yaklaşık 60:40 olarak belirlenmiştir (32,48,49).

Kemoterapiye bağlı mukozit, buna bağlı GIS florasının hematojen yayılımı, lenfatik sistem, safra kanalı, bronşiyal, GIS veya üriner sistemin tümörlere bağlı tıkanması, hematolojik hastalığa bağlı immün sistem bozuklukları, kemoterapiye bağlı nötrofillerde fagosit fonksiyon bozukluğunun gelişmesi nötropenik ateşe ve beraberinde enfeksiyona neden olmaktadır (38).

GP mikroorganizmaların artışı, genellikle yoğun kemoterapiye bağlı mukozit, uzun süreli lümen içi santral venöz kateter kullanımının artışı, *P.aeruginosa*'yı da kapsayacak ampirik antibiyotik tedavileri, öncelikle GN'lere yönelik profilaktik antibiyotik kullanımı ve yeni kemoterapötik rejimlerin kullanılmasına bağlıdır. GP mikroorganizmalar genellikle cilt ve solunum yolundan kaynaklanmakta iken, GN mikroorganizmalar genellikle GIS kaynaklı olmaktadır. Dirençli GN türleri de son yıllarda gitgide önemini artırmaktadır (50, 51).



GP'lere bağlı tüm enfeksiyonların neredeyse yarısını *Staphylococcus epidermidis* gibi çok virulan olmayan bakteri oluşturmaktadır (49). GP bakterilerden *S.aureus*, (zellikle metisilin-dirençli), *Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.*(zellikle vankomisin dirençli) ciddi enfeksiyonlar oluşturabilmektedir. GN bakteriler ise (*P.aeruginosa* gibi.) daha ciddi enfeksiyonlar oluşturmaktadırlar. (52).

GN bakterilerde artan çoklu ilaca direnç, *Escherichia coli* gibi bakterilerde artan oranda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) retimi, karbapenemaz üreten *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerde artış ntropenik hastalarda antimikrobiyal tedavinin önemini göstermektedir (32, 50).

### **2.3.8. Febril Ntropeni Tedavisi**

Acil servise gelen febril ntropenili hastalar kritik bakımda hizmetlerine ihtiyaç duymaktadır. Ntropenik ateşi hızlı tanımak ve sepsis ve hatta ölüme neden olmadan acil antimikrobiyal tedaviye başlamak oldukça önemlidir. Antibiyotik tedavisindeki gecikmeler %70'lere varan oranda mortal seyretmektedir (53).

KHN yapılan hastalarda vücut sıcaklığı ve MNS takibi sıkı Şekilde yapılmalıdır. Ntropeni riski, ntropenik ateş kaynaklı komplikasyon riski ve sepsis riski hızlı Şekilde değerlendirilmelidir. Vital bulgular (kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, sıcaklık), ntropenik ateş kliniği, oral veya GIS mukozit varlığında beslenme durumu değerlendirilmelidir (38). Antibiyotikler mümkün olduğunca hızlı bir Şekilde kan kültürleri alındıktan hemen sonra laboratuvar sonuçlarını beklemeden olası tüm etkenleri kapsayacak geniş spektrumlu olarak, hepatik ve renal doz ayarlamasını takiben, mümkün olduğunca tam dozda başlanmalıdır. Uluslararası rehberler, ntropenik ateşi olan hastalarda 60 dakika içerisinde antibiyotik başlamak gerekliliğini savunmaktadırlar. Başlangıç antibiyotik Őeimi; hastanın öyküsü, semptom ve bulguları, allerjik durumu, yakın zamandaki antibiyotik kullanımı ve kültür verileri ile hastaneye ait nozokomiyal veriler düşünülerek planlanmalıdır (54-57).

Ampirik antibiyotik tedavisinden sonra hastalara ait mikrobiyolojik, biokimyasal ve radyolojik sonuçlar sıkı bir Şekilde takip edilmelidir ve tedavi

ayarlaması zamanında yapılmalıdır. Dirençli mikroorganizmaların varlığı ampirik tedaviden hedefe yönelik tedaviye geçişte mutlaka değerlendirilmelidir (38).

İlaç tercihinde kullanılacak ilacın bakterisidal olması, daha önceki antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon öyküsü ve hastalığın immün sistemi baskılama derecesi önemlidir (58).

### **2.3.8.1. Kombine Tedaviler**

Her kurumun kendi klinik tecrübe ve uygulamaları farklı olmakla birlikte başlangıç tedavisi bir ya da iki ilaç kullanımını içermektedir. Febril nötropenide denenilen birçok antibiyotik kombinasyon rejimlerinin birbirlerine ve monoterapilere üstünlüğü belirlenmemiştir (59-61). Bir yaklaşım aminoglikozid+geniş spektrumlu beta laktam (seftazidim, piperasilin) kullanımudur. Bir başka yaklaşım iki beta laktam antibiyotik veya bir beta laktam ve florokinolon birlikte kullanımudur. Aminoglikozid+beta laktam veya florokinolon+beta laktamın karşılaştırıldığı çalışmalar klinik etkinlik ve mortalite açısından benzer sonuçlar bulmuşlardır. Toksisitenin artmasından dolayı iki beta laktam antibiyotik kombinasyonundan genellikle kaçınılmaktadır. (61,62).

### **2.3.8.2. Monoterapiler**

Son yıllarda febril nötropeni tedavisinde antipseudomonal (sefepim, meropenem, imipenem-silastatin, piperasilin tazobaktam, veya seftazidim) etkinliği olan monoterapiler tercih edilmiştir. Seftazidim, imipenem-silastatin veya meropenem ile yapılan tedaviler kombine tedavilerle eşdeğer sonuçlar göstermiştir. Monoterapi rejimlerinde kombinasyon rejimlerine kıyasla daha az yan etki görülmüştür (63-66). Birçok çalışmada monoterapiler birbiriyle karşılaştırılmış olup kritik nokta seçilen antibiyotikte antipseudomonal etkinliktir (67). Bir çalışmada sefepim ve imipenem yan etkiler yönünden karşılaştırılmıştır ve anlamlı fark tespit edilmemiştir (68). Piperasilin-tazobaktam ve sefepimin etkinlik ve güvenlik yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, piperasilin tazobaktam daha etkin tespit edilmiştir (69).

Monoterapi ile ilgili tek endişe bazı patojenlerin direncinin artmasına bağlı tedavi etkinliğinin azalması durumudur (32).

### **2.3.8.3. Gram pozitif etkinlik**

Başlangıç ampirik tedavi rejimlerinde GP antibiyotiğin rutin eklenmesinin klinik fayda sağlamadığı ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir (70). Enterokok ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerde direnç gelişimini önlemek açısından ampirik vankomisin kullanımından kaçınılmalıdır. Hipotansiyon, pnömoni, henüz antibiyogram sonuçları raporlanmamış GP kan kültür üremeleri, santral venöz kateterle ilgili şüpheli enfeksiyon, deri veya yumuşak doku enfeksiyonu, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyon öyküsü, beklenen derin nötropeni süresinin 10 günden uzun olması durumlarında vankomisin tedaviye eklenmelidir (32). MRSA kolonizasyonu, VRE kolonizasyonu, hipotansiyonu olan hastada penisilin veya seftriaksona dirençli streptokok üremesi veya bakteriyemisi olan hastada Gram pozitif kokların olması durumunda ampirik GP tedavi düşünülmelidir (58). Linezolid glikopeptitleri tolere edemeyen hastalarda güvenle kullanılabilir. Vankomisin ile karşılaştırıldığında yan etki açısından daha güvenilirdir (71). 48-72 saat boyunca kültürleri negatif olan hastalarda linezolid ve glikopeptitler kesilmelidir (38).

### **2.3.9. Tedavi Süreleri**

Enfeksiyon kaynağı mikrobiyolojik olarak tespit edilmişse, antibiyotikler standart süresi boyunca devam edilmelidir. Enfeksiyon kaynağı mikrobiyolojik olarak tespit edilememişse, ateş ve nötropeni normal düzeyine gelene kadar tedaviye devam edilmelidir. Hasta afebril fakat nötropeni düzelmemişse ve yakın zamanda düzelmeye bekleniyorsa antibiyotik kesilebilmektedir fakat antibiyotiğe devam ediledebilmektedir. Fakat bu hastalar yakın takip edilmelidir. Ateş 7 günden uzun devam ederse antibiyotik seçimini tekrar değerlendirmek ve sıklıkla antifungal tedaviye eklemek gerekmektedir (38).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Ünitesine Ocak 2012-Aralık 2018 tarihleri arasında altta yatan çeşitli hematolojik kanserler nedeniyle kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmak üzere yatırılan ve KİT sonrası  $MNS \leq 500 /mm^3$  veya  $< 1000 /mm^3$  olup 24-48 saat içinde  $< 500 /mm^3$  olması beklenen ve ateşi  $\geq 38,3$  °C olan veya en az bir saat arayla yapılan ölçümlerde iki kez 38-38.2 °C olduğu sırada kan kültürü alınan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri hasta dosyaları, HBYS ve LBYS üzerinden kaydedildi.

Febril ataklar sırasında her hasta için her bir şişeye 10 ml olmak üzere periferik venlerden en az 2 şişe kan kültürü (KK) alınmaya çalışılmıştır.

Kültür ve antibiyogram hastanemiz merkez bakteriyoloji laboratuvarında çalışılmıştı. Kan kültür örnekleri şişelere ekim yapıldıktan sonra BACTEC 9120 (Becton Dickinson, USA) otomatize kan kültür sistemi cihazında 5 gün süreyle inkübe edilmiş. İnkübasyon süresi içinde üreme sinyali olan şişelerden alınan 2-3 damla kan tek koloni ekim yöntemi ile koyun kanlı agar, eozin metilen blue agar ve çukulatamsı agar besiyerlerine ekilmiş ve Gram boyama incelemesi için de bir preparat hazırlanmış. Hazırlanan pasajlar 18-24 saat süre ile aerob koşullarda inkübe edilmiş. Üreyen mikroorganizmaların kesin tiplendirmesi için konvansiyonel testlerle biokimyasal değerlendirme ve Gram boyama yanında Vitek 2 (BioMerieux, Fransa) otomatize sistem bakteri identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık cihazında GP, GN kartları kullanılmış. Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartları doğrultusunda Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiş. Disk Difüzyon yönteminde 0.5 Mc Farland standardında hazırlanan örnekler steril eküvyon yardımıyla Muller Hinton Agara ekilmiş. Ekim sonrası besiyerlerine 15 dakikayı geçmeden antibiyotik diskleri yerleştirilmiş. Kullanılacak antibiyotikler CLSI önerilerine göre belirlenmiş. Zon çaplarına göre antibiyotik duyarlılık profilleri 24 saat sonra değerlendirilmiş.

Aynı hastaya ait kan kültürlerinde birden çok patojenin raporlandığı, kan kültüründe üreme saptanmayan veya tek şişede üremesi olup cilt kontaminasyonu olarak değerlendirilen hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Antibiyotik duyarlılık sonucu raporlanıncaya kadar mevcut ampirik antibiyotiğe devam edilmiştir ve sonrasında enfeksiyon geliştirgi düşünölen hastalarda potansiyel kaynak dikkate alınarak antibiyotiğe devam edilmiş ya da değiştirilmiştir.

Febril nötropeni hastalarının yaş, cinsiyet dağılımları, nötropenin derecesi, altta yatan hastalığı, atak esnasında alınan KK'lerinde üreyen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profilleri hastane kayıtlarından incelendi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 istatistik paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak değerlendirmeye alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada kemik iliği nakli olan 107 hastanın 89'unda nötropenik ateş atağı değerlendirilmeye alındı. Merkezi mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından patojen olarak kabul edilen ve 153 kan kültürü (KK) şişesinden izole edilen 163 izolat incelenmiş. 10 KK şişesinde iki çeşit üreme saptanmış. Cilt florasına ait bu izolatlar kontaminasyon olarak değerlendirilmiş. Atakların 54'ünde (%31,4) hem kateterden hem de tek KK setinde aynı mikroorganizma izole edilmiş. Atakların 83'ünde (%48,2) ise KK'nde herhangi bir mikroorganizma izole edilmemiş.

Değerlendirmeye alınan hastaların 36'sı (%40) kadın, 53'ü (%60) erkek idi. Yaş olarak değerlendirdiğimizde erkeklerin yaşı  $54\pm 13,6$  iken, kadınların yaşı  $47\pm 12,8$  idi (Tablo 3). Febril nötropeni atağı geçiren nakil hastalarının 67'si (%75,3) otolog kemik iliği nakil hastaları iken; 22'si (%24,7) allojenik kemik iliği nakil hastaları idi. Febril nötropenili hastalarda yüksek ateş esnasında alınan kan ve kateter kültürlerinde yapılan incelemede atakların 120'sinde (%79)  $MNS < 100/mm^3$ , 20'sinde (%13)  $MNS 100-500 mm^3$  arasında, 13'sinde (%8,4) ise  $MNS > 500/mm^3$  idi (Tablo 4, Şekil 1).

**Tablo 3.** Febril nötropeni atağındaki hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	Kadın	Erkek
Cinsiyet (%)	40	60
Yaş (Ort±SD)	47±12,8	54±13,6

**Tablo 4.** Nötropenik Atakların MNS sayılarına göre dağılımı

MNS	Sayı	%
$<100/mm^3$	120	79
$100-500/mm^3$	20	13
$>500/mm^3$	13	8,4

**Tablo 5.** Febril nütropeni ataklarının hastaların klinik tanılarına göre dağılımı

Hastalık tanıları	Sayı (n=89)	%
Non hodgkin lenfoma	24	27
Akut myeloid lösemi	17	19
Multipl myelom	25	28
Hodgkin lenfoma	13	15
Kronik myeloid lösemi	5	5,5
Aplastik anemi	1	1,1
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	2	2,3
Myelodisplastik sendrom	1	1,7

İzole edilen 163 izolatın 129'unda (%79,2) GP, 34'sinde (%20,8) GN bakteriler tespit edildi. Üreyen patojenlerin sıklığına bakıldığında ise koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) (%62,6) birinci sırada yer almaktaydı. Sonra sırasıyla *Escherichia coli* (%10,5), *Enterococcus spp.* (%8), *Klebsiella spp.* (%6,1), *Difteroid spp.* (%5,6), *alfa hemolitik streptokok* (%2,5), *Enterobacter spp.* (%1,8), *Pseudomonas spp.* (%1,8), *Staphylococcus aureus* (%0,6), *Acinetobacter spp.* (%0,6) bulunmakta idi (Tablo 6, Şekil 2).

**Tablo 6.** Febril nötropeni atağında kan kültürlerinde izole edilen bakterilerin dağılımı ve yüzdesi

Mikroorganizma adı	Sayı (n=163)	%
<b>Gram pozitif mikroorganizmalar</b>	<b>129</b>	<b>79,2</b>
<b>Staphylococcus türleri</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,6
<b>KNS türleri</b>	<b>102</b>	<b>62,6</b>
<i>Difteroid spp.</i>	9	5,6
<i>Enterococcus spp.</i>	13	8
<i>Alfa hemolitik streptokok</i>	4	2,5
<b>Gram negatif mikroorganizmalar</b>	<b>34</b>	<b>20,8</b>
<b>Fermentatif Gram Negatifler</b>		
<i>Escherichia coli</i>	17	10,5
	10	6,1
<i>Enterobacter spp.</i>	3	1,8
<b>Nonfermentatif Gram Negatifler</b>		
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	0,6
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	1,8



**Tablo 7.** Kan kültürlerinden izole edilen GP bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık profili ve yüzdesi, her mikroorganizma için çalışılan toplam antibiyogram testi sayısı ve direnç oranları

		KNS türleri Sayı (%)	<i>S.aureus</i> Sayı	<i>Enterococcus spp.</i>	Alfa hemolitik streptokok Sayı (%)
Trimetoprim-Sülfametoksazol	Duyarlı	24 (30)	0	0	4 (100)
	Dirençli	55 (70)	1	2 (100)	0
Vankomisin	Duyarlı	38 (100)	-	13 (100)	4 (100)
	Dirençli	0	-	0	0
Amoksisilin Klavulonat	Duyarlı	-	-	0	-
	Dirençli	-	-	2 (100)	-
Teikoplanin	Duyarlı	38 (100)	-	13 (100)	-
	Dirençli	0	-	0	-
Levofloksasin	Duyarlı	-	-	2 (28,6)	-
	Dirençli	-	-	5 (72,4)	-
Linezolid	Duyarlı	102 (100)	0	13 (100)	4 (100)
	Dirençli	0	1	0	0
Gentamisin	Duyarlı	69 (78,4)	1	13 (100)	-
	Dirençli	19 (22,6)	0	0	-
Kinopristin	Duyarlı	-	-	6 (100)	-
	Dirençli	-	-	0	-
Dalfopristin	Duyarlı	-	-	2 (100)	-
	Dirençli	-	-	0	-
Ampisilin	Duyarlı	-	-	2 (15,4)	-
	Dirençli	-	-	11 (84,6)	-
Siprofloksasin	Duyarlı	24 (30,8)	1	1 (9)	2 (50)
	Dirençli	54 (69,2)	0	10 (91)	2 (50)
Tobramisin	Duyarlı	10 (76,9)	-	-	-
	Dirençli	3 (33,1)	-	-	-
Klindamisin	Duyarlı	60 (58,8)	-	1 (100)	2 (50)

	<b>Dirençli</b>	<b>42 (41,2)</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>2 (50)</b>
<b>Eritromisin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>29 (29)</b>	<b>-</b>	<b>1 (100)</b>	<b>4 (100)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>73 (73)</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sefoksitin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>40 (39,2)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2 (50)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>82 (60,8)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2 (50)</b>
<b>Penisilin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>4 (5,7)</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>2 (50)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>66 (94,3)</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>2 (50)</b>
<b>Tigesiklin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>4 (80)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>1 (20)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Tetrasiklin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>65 (71,4)</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>4 (100)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>26 (28,6)</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>0</b>
<b>Amikasin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>29 (96,7)</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>1 (3,3)</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

**Tablo 8.(devamı)**

**Not:** ‘-’ antibiyotigin o bakteri için çalışılmamış olduğunu ifade etmektedir.

Kan kültürlerinden izole edilen GN bakteriler Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi açısından değerlendirildiğinde *E.coli* kökenlerinde %35,3, *Klebsiella spp.* kökenlerinde %30 oranında GSBL pozitifliği tespit edildi. GN bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları çalışılan kökenler üzerinden değerlendirildi. Çalışılan tüm GN bakterilerde Trimetoprim Sulfametoksazol (SXT) direnci belirlendi. Amikasin (%100), imipenem (%100), seftriakson (%100), meropenem (%100), ampisilin sulbaktam (%100), ertapenem (%100), duyarlılık oranları *E.coli* izolatlarında oldukça yüksekti. Gentamisin (%76,5), piperasilin tazobaktam (%84,6), aztreonam (%75), seftazidim (%70,6), sefotaksim (%88,9), sefuroksim (%57,1), sefiksim (%66,6), siprofloksasin (%64,3), piperasilin (%33,3) duyarlılık oranları ise orta düzeyde belirlendi. Ampisilin değerlendirilen iki *E.coli* izolatu ve amoksisilin klavulonat değerlendirilen üç *E.coli* izolatu dirençli olarak tespit edildi.

*Klebsiella spp.* olarak belirlenen 10 izolatu antibiyotik profiline baktığımızda SXT hepsinde dirençli olarak değerlendirildi. Kolistin ise tüm izolatlarda %100 olarak yüksek duyarlılığa sahipti. Bu mikroorganizmalar imipenem (%70), meropenem

(%70), tigesiklin (%70), siprofloksasin (%71), levofloksasin (%71), piperasilin tazobaktam (%77,8), gentamisin (%50), seftazidim (%50), aztreonam (%50), sefepim (%50), sefuroksim (%28,5), piperasilin (%30) açısından düşük duyarlılığa sahipti.

*Enterobacter spp.* olarak değerlendirilen üç izolat amikasin, gentamisin, seftazidim, imipenem, meropenem, sefepim, siprofloksasin açısından %100 duyarlılığa sahipti. İki *Enterobacter spp.* izolatında çalışılan tigesiklin, levofloksasin ve piperasilin dirençli olarak değerlendirildi. *Pseudomonas spp.* olarak değerlendirilen üç izolat amikasin, gentamisin(%100) açısından oldukça duyarlı iken, seftazidim (%33,3) açısından duyarlılık oldukça düşüktü.

Tek bir KK şişesinde tespit edilen *Acinetobacter spp.* amikasin, gentamisin, SXT, imipenem, meropenem, siprofloksasin ve ampisilin sulbaktama duyarlı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8'de *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* için çalışılan antibiyotiklerin duyarlılık profili gösterilmektedir.

**Tablo 8.** Kan kültürlerinden izole edilen GN bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık profili ve yüzdesi, her mikroorganizma için çalışılan toplam antibiyogram testi sayısı ve direnç oranları

		<i>E.coli</i> Sayı (%)	<i>Klebsiella</i> <i>spp.</i> Sayı (%)	<i>Enteroba</i> <i>cter spp.</i> Sayı (%)	<i>Pseudomo</i> <i>nas spp.</i> Sayı (%)	<i>Acinetoba</i> <i>cter spp.</i> Sayı (%)
<b>Amikasin</b>	Duyarlı	17 (100)	5 (62,5)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
	Dirençli	0	3 (37,5)	0	0	0
<b>Gentamisin</b>	Duyarlı	13 (76,5)	5 (50)	3 (100)	3 (100)	1 (100)
	Dirençli	4 (22,5)	5 (50)	0	0	0
<b>Sefuroksim</b>	Duyarlı	8 (57,1)	2 (28,6)	1 (100)	-	-
	Dirençli	6 (43,9)	5 (71,4)	0	-	-
<b>Tobramisin</b>	Duyarlı	2 (100)	-	2 (100)	-	-
	Dirençli	0	-	0	-	-
<b>Sefoksitin</b>	Duyarlı	2 (100)	-	1 (100)	-	-
	Dirençli	0	-	0	-	-
<b>Sefiksım</b>	Duyarlı	6 (66,7)	-	-	-	-

	<b>Dirençli</b>	<b>3 (33,3)</b>	-	-	-	-
<b>Seftriakson</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>10 (100)</b>	<b>3 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	-	-
<b>Ampisilin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>0</b>	-	<b>0</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>2 (100)</b>	-	<b>1 (100)</b>	-	-
<b>Sefotaksim</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>8 (88,9)</b>	-	-	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>1 (11,1)</b>	-	-	-	-
<b>Amoksisilin Klavulonat</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>0</b>	-	<b>0</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>3 (100)</b>	-	<b>1 (100)</b>	-	-
<b>Seftazidim</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>12 (70,6)</b>	<b>5 (50)</b>	<b>3 (100)</b>	<b>1 (33,3)</b>	-
	<b>Dirençli</b>	<b>5 (29,4)</b>	<b>5 (50)</b>	<b>0</b>	<b>2 (66,7)</b>	-
<b>İmipenem</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>17 (100)</b>	<b>7 (70)</b>	<b>3 (100)</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>1 (100)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>0</b>	<b>3 (30)</b>	<b>0</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0</b>
<b>Meropenem</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>14 (100)</b>	<b>7 (70)</b>	<b>3 (100)</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>1 (100)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>0</b>	<b>3 (30)</b>	<b>0</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0</b>
<b>Sefepim</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>11 (64,7)</b>	<b>5 (50)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>2 (66,7)</b>	-
	<b>Dirençli</b>	<b>6 (35,3)</b>	<b>5 (50)</b>	<b>0</b>	<b>1 (33,3)</b>	-
<b>Siprofloksasin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>9 (64,3)</b>	<b>5 (71,4)</b>	<b>3 (100)</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>1 (100)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>5 (35,7)</b>	<b>2 (28,6)</b>	<b>0</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>0</b>
<b>Piperasilin Tazobaktam</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>2 (33,3)</b>	<b>7 (77,8)</b>	<b>1(33,3)</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>4 (67,7)</b>	<b>2 (22,2)</b>	<b>2 (67,7)</b>	-	-
<b>Ampisilin Sulbaktam</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>11 (100)</b>	-	-	-	<b>1 (100)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>0</b>	-	-	-	<b>0</b>
<b>Kolistin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>2 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	-	-
<b>Ertapenem</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>13 (100)</b>	<b>3 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	-	-
<b>Piperasilin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>2 (33,3)</b>	<b>3 (30)</b>	<b>0</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>4 (67,7)</b>	<b>7 (70)</b>	<b>2 (100)</b>	-	-
<b>Levofloksasin</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>6 (100)</b>	<b>5 (71,4)</b>	<b>0</b>	-	-
	<b>Dirençli</b>	<b>0</b>	<b>2 (28,6)</b>	<b>2 (100)</b>	-	-
<b>SXT</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	-	<b>1 (100)</b>
	<b>Dirençli</b>	<b>17 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	-	<b>0</b>

*Tablo 9.(devamı)*

**Not:** ‘-’ antibiyotiğin o bakteri için çalışılmamış olduğunu ifade etmektedir

## 5. TARTIŞMA

Retrospektif olarak planlanıp yapılan çalışmada Kemik İliği Nakil Ünitesinde yatarak takip ve tedavisi yapılan hastaların kan kültürü örneklerinde tespit edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı olan dirençleri değerlendirilmiştir. Çalışmada kemik iliği nakli olan 107 hastanın 89'unda nötropenik ateş atağı değerlendirmeye alındı. Merkezi bakteriyoloji laboratuvarında patojen olarak kabul edilen ve 153 kan kültürü (KK) şişesinden izole edilen 163 izolat incelenmiş. İzole edilen 163 izolatın 129'unda (%79,2) GP, 34'sinde (%20,8) GN bakteriler tespit edilmiş. Üreyen patojenlerin sıklığına bakıldığında ise koagülaz negatif stafilokoklar (%62,6) birinci sırada yer almaktaydı. Sonra sırasıyla *Enterococcus spp* (%10), *Difteroid spp.* (%7), *alfa hemolitik streptokok* (%3,1) ve *Staphylococcus aureus* (%0,8) türleri olarak bulundu. İzole edilen GN mikroorganizmaların dağılımı incelendiğinde ise 17'si (%50) *Escherichia coli*, 10'u (29,4) *Klebsiella spp.*, 3'ü (%8,8) *Enterobacter spp.*, 3'ü (%8,8) *Pseudomonas spp.*, 1'i (%3) *Acinetobacter spp.* olarak tiplendirilmiş.

Kan kültürlerinde izole edilen GP bakterilerden KNS türlerinde metisilin direnci 82 (%80) izolatta belirlendi. *Enterococcus spp.*lerde tüm izolatlar vankomisine, teikoplanin ve linezolide duyarlı iken, %84,6'sı ampisiline dirençli tespit edildi. Kan kültürlerinden izole edilen GN bakteriler Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi açısından değerlendirildiğinde *E.coli* kökenlerinde %35,3, *Klebsiella spp.* kökenlerinde %30 oranında GSBL pozitifliği tespit edildi. Çalışılan tüm GN bakterilerde SXT direnci belirlendi.

Son yıllarda, hematolojik kanser hastalarının yönetiminde önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen, enfeksiyonlar (özellikle  $MNS < 500/mm^3$  olarak tanımlanan) sitotoksik nötropeni sırasında, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonları çok sık görülür, bunu kan dolaşımı enfeksiyonları izler. Çoğunlukla bakterilerin neden olduğu bu enfeksiyonlar, nötropenik hastalarda ölümlerin % 11 ila 38'ine neden olmaktadır (72,73).

Nötropenik hastalardaki ölümcül enfeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. Febril nötropenik hastada enfeksiyon etkenine yönelik hızlı ve erken

tedaviye başlanması yaşamsal öneme sahiptir. Bu olgularda, antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi artıracığı için mikrobiyolojik sonuçlar beklenmeksizin ampirik tedavi başlanıp yakın gözlem gerekmektedir. Febril nötropenik hastalar için çeşitli ampirik tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Ancak, nötropenik ateşli hastaları etkin bir şekilde tedavi edebilmek için çalışılan kurumlarda kan kültürlerinden izole edilen olası patojenlerin ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin bilinmesi oldukça kritiktir. Zira, bölgeden bölgeye patojen profili ve antimikrobiyal duyarlılık spektrumu farklılık gösterebilmektedir(48,49) Sitotoksik kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970'lerde özellikle *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere GN patojenler ön plandayken, cilt florası ile kolonizasyona neden olabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artmasından dolayı 1980 ve 1990'larda GP mikroorganizmalar ön plana çıkmıştır. Ancak 2000'li yıllarda nötropenik hastalarda kan kültürlerinde dirençli GN bakteriler daha baskın tespit edilmeye başlamıştır (32). GP infeksiyonların sıklığının artış nedenleri prospektif çalışmalarda gösterilememiştir. Hastalarda kalıcı IV kateterlerin artan kullanımı, ciddi oral mukozit ve diyareye yol açan kemoterapötik ajanların kullanımı, antifungallerin ve florokinolonların kullanımı, proton pompa inhibitörü kullanımı, yüksek doz sitarabin kullanımı, barsak dekolonizasyonu ve başlangıçtaki ampirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun Gram pozitiflere zayıf etki göstermesi bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (74,75).

Enfeksiyonun önlenmesi ve kontrolünde nozokomiyal kan kültürü enfeksiyonu sürveyansının önemi ve neden olan organizmaların hızlı laboratuvar tespitinin klinik sonuçlar ve ekonomik yönler üzerindeki etkisi daha önce vurgulanmıştır (76-78). Enfeksiyöz ajanın duyarlılık paterni bilinir bilinmez doğru tedaviye başlamak, geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz yere kullanılmasının önleyecek ve dirençli organizmaların seçimini azaltacaktır.

Çalışmamıza göre mutlak nötrofil sayısının  $<100/\text{mm}^3$  olduğu durumda febril nötropeni atağı geçirme riski oldukça artmıştır. Febril nötropeni ataklarının 120'inde (%79)  $\text{MNS} < 100/\text{mm}^3$ , 20'sinde (%13)  $\text{MNS} 100-500 \text{ mm}^3$  arasında, 13'sinde (%8,4) ise  $\text{MNS} > 500/\text{mm}^3$  olarak belirlenmiştir.

Yaş olarak değerlendirdiğimizde erkek-kadın yaşı birbirine yakın olup erkeklerin yaşı ortalama  $54 \pm 13,6$  iken, kadınların yaşı  $47 \pm 12,8$  olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, izole edilen 163 izolatin 129'unda (%79,2) GP, 34'sinde (%20,8) GN bakteriler tespit edilmiş. Bu nedenle merkezimizde ilk ampirik tedavi seçeneğinin GP'lere yönelik olması daha uygun olabilir.

Üreyen patojenlerin sıklığına bakıldığında çalışmamızda literatüre uygun olarak KNS (%62,6) birinci sırada yer almıştır. KNS alt türleri açısından herhangi bir veri kaydı bulunmamıştır. KNS normalde memeli derisi ve mukozasını kolonize eder. Geçmişte, neredeyse evrensel olarak kan kültürleri kontaminasyonu olarak kabul edildiler. *S.epidermidis*, kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen tür olarak kabul edilmiştir. *S.haemoliticus*, *S.lugdunensis*, *S.saprothiticus*, *S.capitis*, *S.auricularis* çalışmalarda daha az izole edilmiştir. Genel olarak istila etme eğilimi düşük olan düşük dereceli bir virülansa sahiptir. Bununla birlikte, biyomalzemeler üzerinde biyofilm oluşturma özelliğine sahiptirler ve sıklıkla direnç genleri taşırlar (79).

İntravasküler kateterlerin yaygın kullanımı sonuçlarımızda KNS'nin yüksek oranda olmasını açıklayabilir. İntravasküler kateter kullanımı cilt florasında baskın olan GP mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olarak bu etkenlere bağlı bakteriyemileri artmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca bu araçlar özellikle nütropenik hastalarda sağlık personelinin ve hastanenin florası ile kontamine olabilmektedir. Dirençli suşların yayılımı temel olarak sağlık çalışanlarının elleriyle bulaşarak gerçekleşir ve endemik kurumsal antibiyotik direncinin % 30-40'ının el hijyenine uyulmamasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (80). Bu sebeple, bu araçların hastalara kullanılması sırasında sağlık personeli tarafından asepsi ve antisepsi kurallarına yüksek düzeyde uyum gösterilmesi ile GP etkenlerin sebep olduğu bakteriyemiler azaltılabilir. Ayrıca, enfeksiyon gelişme riskini azaltma konusunda sağlık personeli için periyodik olarak el yıkama ve enfeksiyon kontrolü konusunda eğitimlerin düzenlenmesinin oldukça kritik olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda nütropenik hasta ve hasta yakınlarına yönelik olarak el yıkama ve el hijyeni konularında eğitimlerin artırılması ile de bakteriyemilerin azaltılabileceğini öngörmekteyiz (33).

KNS, nütropenik hastalarda, tüm vakaların% 25'ine (% 5-60) ulaşan önemli bir kan kültürü infeksiyonu nedenidir (81).

Çalışmamızda, kan kültürlerinde izole edilen GP bakterilerden KNS türlerinde metisilin direnci %80 olarak belirlenmiştir. Bu yüksek oranın, hastaların daha önce antibiyotiğe maruz kalıp kalmamalarına ve hastanede yatış sürelerine bağlı olarak değişebileceği kanaatindeyiz. Vankomisin, teikoplanin, linezolid duyarlılığı ise %100 olarak değerlendirilmiştir. Bu antibiyotiklerin Gram pozitif bir bakteriden klinik olarak veya ön laboratuvar sonucuna göre şüphelenildiğinde ilk ampirik tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

*Enterococcus spp.* türüne ait 13 izolatin vankomisin, teikoplanin, linezolid ve gentamisin duyarlılık oranları %100 olarak değerlendirilmiş olup bu durum oldukça olumludur. Siprofloksasin (%9) duyarlılık oranı ise düşük olup hastanemizde profilaktik tedavide siprofloksasin başlanmasının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir.

*Difteroid spp.* %5,6'sını oluşturmakta olup antibiyotik duyarlılık profili geçmişe yönelik analizde bulunamamıştır. *Staphylococcus aureus* (%0,6) ve *alfa hemolitik streptokok* (%2,5) düşük oranda tespit edildiğinden antibiyotik duyarlılık profili ile ilgili yorum yapmanın uygun olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, belirlenen GN mikroorganizmaların dağılımı incelendiğinde ise 30'u (%18,4) fermentatif, 4'ü (%2,4) nonfermentatif olarak bulunmuştur. GN bakterilerin 17'si (%10,5) *Escherichia coli*, 10'u (6,1) *Klebsiella spp.*, 3'ü (%1,8) *Enterobacter spp.*, 3'ü (%1,8) *Pseudomonas spp.*, 1'i (%0,6) *Acinetobacter spp.* olarak tiplendirilmiş.

Kan kültürlerinden izole edilen GN bakteriler GSBL üretimi açısından değerlendirildiğinde *E.coli* kökenlerinde %35,3 oranında GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. GSBL açısından bu direnç paterni karbapenemlere olan güvenin artmasını ve karbapenem duyarlılığının sürveyansının gerekliliğini vurgulamaktadır. Çalışılan tüm GN bakterilerde trimetoprim sulfametoksazol (SXT) direnci belirlendi. *E.coli*



izolatlarında gentamisin (%76,5), piperasilin tazobaktam (%84,6), aztreonam (%75), seftazidim (%70,6), sefotaksim (%88,9), sefuroksim (%57,1), sefiksim (%66,6), siprofloksasin (%64,3), piperasilin (%33,3) duyarlılık oranlarının orta düzeyde belirlenmesi ve karbapenemlere, amikasin ve ampisilin sulbaktama %100 duyarlılığın saptanması bu antibiyotiklerle profilaktik tedavinin uygulanabilir bir tedavi stratejisi olduğu düşüncesini desteklemektedir. Çalışmamızda, *E.coli* izolatlarında karbapenem direncinin saptanmaması oldukça olumludur.

*Klebsiella spp.* olarak belirlenen 10 izolatın antibiyotik profiline baktığımızda SXT hepsinde dirençli olarak değerlendirilmiştir. *Klebsiella spp.* kökenlerinde %30 oranında GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Bu oldukça endişe verici olmakla birlikte penisilin ve bazı sefalosporinlerin ampirik tedavide kullanımı konusunda dikkatli olmak gerektiğini düşündürmektedir. Kolistin ise tüm izolatlarda %100 olarak yüksek duyarlılığa sahip bulunmuştur. Mikroorganizmalar imipenem (%70), meropenem (%70), tigesiklin (%70), siprofloksasin (%71), levofloksasin (%71), piperasilin tazobaktam (%77,8), gentamisin (%50), seftazidim (%50), aztreonam (%50), sefepim (%50), sefuroksim (%28,5), piperasilin (%30) açısından düşük-orta duyarlılıkta saptanmıştır. *Klebsiella spp.* izolatlarının nispeten az sayıda olması net yorum yapılmasını engellemekle birlikte duyarlılık sonuçları karbapeneme dirençli suşların artmaya başladığını düşündürmüştür. GN mikroorganizmalara ait GSBL ve son yıllarda giderek artan karbapenem dirençleri nötropenik hastalarda tedavi sorunlarına ve mortalitenin artmasına neden olabilmektedir.

Çalışmamızda *Enterobacter spp* %1,8, *Pseudomonas spp.* %1,8, *Acinetobacter spp.* %0,6 düşük oranda tespit edildiğinden antibiyotik duyarlılık profili ile ilgili yorum yapmanın uygun olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamız literatür verileri ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda febril nötropeni ataklarının %51,8'inde bakteriyemi görülmüştür. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda Celkan T ve ark. çalışmalarında kan kültürlerinin %16'sında, Savaş ve ark. ise %10'unda üreme tespit etmişlerdir (82,83). Malezya'da 67 kemik iliği nakil hastası ile yapılan bir çalışmada bu oran %43,1; Belçika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada febril nötropeni hastalarında bakteriyemi oranı %23, Brezilya'da takip kan

kültürleri dahil alınan 3718 kan kültürü örneğinde bakteriyemi oranı çalışmamıza benzer şekilde %49,5, %1973-1994 yıllarında Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (IDG-EORTC) grubuna ait yapılan çok merkezli bir çalışmada bakteriyemi oranı %22-32 arasında tespit edilmiştir (72,84-86) Çalışmalar arasında febril nötropeni atakları esnasında bakteriyemi oranlarındaki bu farklılığın sebebi merkezler arasında değişiklik gösteren farklı ampirik tedavi rejimleri olabilir.

Çalışmamızda, üreyen mikroorganizmaların %79,2'si GP, %20,8'i GN olarak tespit edilmiştir. GP mikroorganizmaların ise %62,6'sı KNS olup en yüksek oranda bulunmuştur. Sonra sırasıyla *Enterococcus spp* (%10), *Difteroid spp.* (%7), *alfa hemolitik streptokok* (%3,1) ve *Staphylococcus aureus* (%0,8) türleri olarak bulunmuştur. GN mikroorganizmalarda ise *E.coli* %50 oranla ilk sırayı alırken *Klebsiella spp* (%29,4) takip etmiştir. *Enterobacter spp.* (%8,8), *Pseudomonas spp.*, (%8,8) ve *Acinetobacter spp.* (%3) daha az oranda tespit edilmiştir. Piukovics ve ark. çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak KK şişesinden izole edilen mikroorganizmalarda GP bakterileri (%67,61) daha sık olarak belirlemiştirlerdir. Etken dağılımına bakıldığında ise yine çalışmamıza paralel olarak KNS türleri (%65) ilk sırayı alırken, *Staphylococcus aureus* (%10) ve *Enterococcus spp.*(%6,7) takip etmiştir. Aynı çalışmada GN mikroorganizmalar ise %32 oranında bulunmuş olup çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak %52 oranla *E.coli* ilk sırayı alırken bunu %14,4 *Pseudomonas aeruginosa*, %9,6 *Klebsiella spp.*, %8 *Enterobacter spp* takip etmiştir (87). Yapılan bazı çalışmalarda ise GN mikroorganizmalar daha ön plana çıkmıştır. Baskaran ve ark. (85) Malezya'da yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın aksine GN mikroorganizmaları (%60,3) daha yüksek oranda tespit etmişlerdir. Çalışmamıza paralel olarak *E.coli* ve *Klebsiella spp.* izolatlarını daha sık olarak belirlemiştirlerdir. Daha az oranda görülen GP mikroorganizmalarda ise KNS, çalışmamıza benzer şekilde en sık izole edilen mikroorganizma olmuştur. Bazı Avrupa merkezlerinde de GN mikroorganizmalar baskın olarak tespit edilmiştir. Bu durum kinolon profilaksisinin azalan kullanımından kaynaklanmış olabilir (88). Lee ve ark. (89) yaptıkları çalışmada kan kültürlerinin %53,9'ünde GN ve %46,1'inde GP mikroorganizma izole etmişlerdir. GN mikroorganizmalardan %16,7 oranında,

*E.coli* %16,4 oranında saptanmışlardır. Chen CY ve ark. (90) Gram negatifleri %57, Gram pozitifleri %32, Cattaneo ve ark. (50) sırasıyla %54,7 ve %45,3, Valesco ve ark. (84) sırasıyla %56 ve %32 oranında saptamışlardır.

Yurtsever ve ark. yaptıkları çalışmada febril nütropeni atağındaki hastalara ait kan kültürlerinin %51'i GP, %41'i GN olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde *E.coli* en sık izole edilen GN mikroorganizma, KNS ise en sık izole edilen GP mikroorganizma olmuştur (102). Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaların sıklığını Savaş ve ark. (83) sırasıyla %68,2 ve %22,7, Dikici ve ark. (91) sırasıyla %56,3 ve %43,7, olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde GP'ler (%79,2), GN'lere (%20,8) baskın bulunmuştur.

Bakır ve ark. (92) sırasıyla GP mikroorganizmaları %31,7 ve GN mikroorganizmaları %40,3, Akova M. (93) sırasıyla %43,2 ve %56,8, Gençer ve ark. (94) ise sırasıyla %49 ve %50 olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlarda GN mikroorganizmalar GP'lere nispeten daha yüksek tespit edilmiştir.

İsgenderova A, İstanbul'da dört yıllık bir süreçte yaptıkları çalışmada febril nütropenik hastalarda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı % 29,8 KNS türleri, % 21,6 *E.coli*, % 13,5 *P. aeruginosa*, % 10,8 *Klebsiella pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız veriler incelendiğinde ise KNS (%62) ve *E.coli* (%10,5) 'yi *Enterococcus spp.* (%8) ve *Klebsiella spp.* (%6) takip etmiştir.

Yapılan değişik çalışmalarda Escanda ve ark. (95), KNS, *E.coli*, *S.aureus*, Butt ve ark. (96) KNS, *S.aureus*, *E.coli*, Akan ÖA (97) ise *E.coli*, KNS ve *Klebsiella spp.*, Mortlock S (98) KNS, *E.coli*, Dikici ve ark. (91) *S.aureus*, *E.coli* izolatlarını en sık izole edilen bakteriler olarak sıralamışlardır. Çalışmamızda nütropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda KNS ilk sırada iken bunu *E.coli* ve *Enterococcus spp.* takip etmiştir.

Günümüzde febril nütropenik hastalarda atak sırasında alınan kan kültürlerinde GP'ler %50'den fazla oranda görülmekte olup en sık etken olarak KNS karşımıza

çıkılmaktadır. *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *S.aureus* ve *Difteroid spp.* takip etmektedir (81, 99).

KNS febril nütropenik hastalarda %25'e (%5-60) ulaşan oranlarda görülen önemli bir kan kültür enfeksiyonu nedenidir. Gudiol ve ark. yaptıkları bir çalışmada nütropenik hastalarda ampirik tedavide florokinolon kullanımının azaltılması GP mikroorganizmalarda önemli ölçüde azalmayı sağladığını bildirmişlerdir (81, 48) Kanser hastalarında KNS bakteriyemisinin en önemli nedeni kommensal cilt bakterilerinden ziyade invaziv terapötik girişimler ve savunma bariyerlerini bozan mukozal lezyonlardır. İntravasküler kateterleri olan hastalarda ise KNS ve *S.aureus* gibi GP mikroorganizmalar ön planda olmaktadır (84, 100). Nütropenik hastaların değerlendirildiği birçok çalışmada KNS'leri *S.aureus* takip etmektedir (84, 96, 97, 101).

Çalışmamızda *Enterococcus spp.* tüm mikroorganizmalar içinde %8 oranında belirlenmiştir. Mikulska ve ark. yaptıkları çok merkezli bir literatür taramasında hematopoetik kök hücre nakli sonrası özellikle ilk 10 gün görülme riski yüksek olmakla birlikte nütropenik hastalarda kan kültürlerinde saptanan *Enterococcus spp.* oranları %5 (%0-38) olarak bildirilmiştir (81).

Çalışmamızda *Difteroid spp.* tüm mikroorganizmalar içinde %5,6 oranında tespit edilmiştir. Mikulska ve ark. yaptıkları çok merkezli bir literatür taramasında febril nütropenik hastalarda *Difteroid spp.* oranları %6 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda *Difteroid spp.* türleri açısından bir antibiyotik duyarlılık çalışmasına rastlanmamış olup literatür verileri bu türlerin çok ilaca dirençli olduklarını bildirmiştir (81).

Hastanemizde ilk profilaktik tedavi rejimi olarak trimetoprim sülfametoksazol ve kinolon kullanımının GN mikroorganizmaların üremesini baskılamasına ve GP mikroorganizmaların ön plana çıkmasına sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle merkezimizde ilk profilaktik tedavi seçeneği GP mikroorganizmaları da yeterli kapsayıcı nitelikte olmalıdır.

Çalışma sonuçlarımız antibiyotik duyarlılık profili açısından değerlendirildiğinde kan kültürlerinden izole edilen KNS türlerinde metisilin direnci %80 oranında belirlendi. *Enterococcus spp.*lerde tüm izolatlar vankomisine, teikoplanin ve linezolide duyarlı iken, %84,6 oranında ampisiline direnç tespit edildi. Çalışmamızda *alfa hemolitik streptokok* ve *S.aureus* izolatları az sayıda olduğundan antibiyotik duyarlılık profilleri ile ilgili yorum yapılamamıştır.

Malezya'da yapılan bir çalışmada (85) sonuçlarımızla uyumlu olarak kan kültürlerinden izole edilen KNS'lerin %76'sı metisilin dirençli olarak tespit edilmiştir. Yine izole edilen tüm GP mikroorganizmalar vankomisin duyarlı olarak bildirilmiştir.

Yurtsever ve ark. (102) yaptıkları çalışmada GP mikroorganizmalar açısından bulgularımızla uyumlu olarak glikopeptidlere direnç rastlanmamış olup metisilin direnci KNS türlerinde %40, *S.aureus* türlerinde %17 olarak bildirilmiştir.

Velasco ve ark. (84) febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bulgularımızla uyumlu olarak en sık KNS ve *E.coli* tespit etmişlerdir. KNS'lerin %77,5'ini, *S.aureus* izolatlarının %18,7'sini metisiline dirençli olarak saptamışlardır. GP mikroorganizmaların hiçbirinde vankomisin direnci bildirmemişlerdir.

SENTRY Avrupa okulunda yapılan bir sörveyans çalışmasında febril nötropenik hastalara ait kan kültürlerinde GP mikroorganizmalar vankomisine duyarlı olarak bulunmuştur (103).

Genel olarak literatür verileri incelendiğinde febril nötropenili hastalarda enfeksiyon etkenlerinin klinik ve bölgesel merkezlere özgü değişim gösterdiği belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda KNS türlerinde belirlenen metisilin direnci literatür verileriyle uyum göstermektedir. Bazı çalışmalarda kan kültürlerinden izole edilen KNS ve *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci sırasıyla >%80 ve >%30 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda *S.aureus* olarak belirlediğimiz tek izolat metisilin duyarlı olarak bulunmakla birlikte yorum yapılamamaktadır (33, 104-109). KNS türleri glikopeptid direnci açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda herhangi bir dirence

rastlanmamışken, bazı çalışmalarda artan teikoplanin direnci bildirilmiş olup vankomisin direnci hala düşük olarak gözlenmiştir (108-110).

Yapılan çalışmalar linezolid ve daptomisinin kanser hastalarında Gram pozitiflere karşı iyi in vitro aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir (111).

Farklı olarak Rolston ve ark. çalışmalarında *Enterococcus spp.* izolatlarında vankomisin direncini %29 olarak bildirilmişlerdir. İsgenderova ve ark. ise *Enterococcus spp.* izolatlarında vankomisin direncini %47,06, teikoplanin direncini %50 ve linezolid direncini %6,67 olarak belirlemişlerdir (33,104).

Bu oranlar hastaların daha önce antibiyotiğe maruz kalıp kalmamalarına ve hastanede yatış sürelerine bağlı olarak değişmektedir.

Çalışmamız GN mikroorganizmaların antibiyotik profilleri bakımından literatür verileri ile karşılaştırıldığında bizim sonuçlarımızda *E.coli* kökenlerinde %35,3, *Klebsiella spp.* kökenlerinde %30 oranında GSBL pozitifliği tespit edildi. Çalışılan tüm GN bakterilerde SXT direnci belirlendi. Bu durumun hastanemizde bu antibiyotiğin profilaktik tedavide kullanılmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim sonuçlarımızda amikasin (%100), karbapenem (%100), seftriakson (%100), ampisilin sulbaktam (%100) duyarlılık oranları *E.coli* izolatlarında oldukça yüksekti. Gentamisin (%76,5), piperasilin tazobaktam (%84,6), aztreonam (%75), seftazidim (%70,6), sefotaksim (%88,9), sefuroksim (%57,1), sefiksim (%66,6), siprofloksasin (%64,3), piperasilin (%33,3) duyarlılık oranları ise orta düzeyde belirlendi. *Klebsiella spp.* izolatları ise karbapenemler (%70), tigesiklin (%70), siprofloksasin (%71), levofloksasin (%71), piperasilin tazobaktam (%77,8), gentamisin (%50), seftazidim (%50), aztreonam (%50), sefepim (%50), sefuroksim (%28,5), piperasilin (%30) açısından düşük duyarlılığa sahipti.

Hastanemizdeki kemik iliği nakil ünitesi kliniğinde bakteriler için profilaktik tedavide öncelikli olarak SXT ve bazı durumlarda siprofloksasin tercih edilmektedir.

Malezya’da yapılan çalışmada (85) GN mikroorganizmalarda karbapenem direnci %10 oranında belirlenmiştir. *E.coli* ve *Klebsiella spp.* izolatlarında GSBL üretimi ise %11,1 olarak belirlenmiştir. Ortega ve ark. (112) çalışmalarında *E.coli* türlerinin % 19’nun, *Klebsiella spp.* türlerinin ise % 20’nin GSBL ürettiğini tespit etmişlerdir. Lee ve ark. (89) 336 bakteriyemi atağını analiz ettikleri çalışmalarında. *E.coli* ve türlerinin % 30,6’sının GSBL ürettiğini bildirmişlerdir.

Yurtsever ve ark. çalışmalarında karbapeneme dirençli suşların artmaya başladığını (%11) ve bu suşların hastane kaynaklı çoklu dirençli GN mikroorganizmalar olduğunu göstermişlerdir (102) İsgenderova ve ark. çalışmalarında *Klebsiella spp.* türlerinin % 73,78’nin, *E.coli* türlerinin ise % 52,68’ nin GSBL ürettiğini belirlemişlerdir (33).

Erol ve ark. (113) çalışmalarında febril nötropenik hastalarda izole edilen *E.coli* türlerinde %30,5, *Klebsiella* türlerinde ise % 19,4 oranında GSBL saptamışlardır. Hamidi ve ark.(114) çalışmalarında *E.coli* türlerinde antibiyotiklere direnç dağılımı piperasilin/tazobactam % 69, siprofloksasin %75 olarak bildirilmiştir. İmipenem direnci saptanmamıştır. GSBL üretimi % 56 oranında bildirilmiştir. türlerinde ise direnç dağılımı piperacilin/tazobactam % 57, siprofloksasin % 57 olarak bildirilmiştir. İmipenem direnci saptanmamıştır. GSBL % 36 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen non fermentatiflerin sayısı yorum yapmak için az olsa da *Pseudomonas aeruginosa*’da seftazidim direnci %33,3 oranında belirlenmiştir. *Acinetobacter spp.* olarak bildirilen tek izolat amikasin, gentamisin, trimetoprim sulfametoksazol, imipenem, meropenem, siprofloksasin ve ampisilin sulbaktama duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Celkan ve ark. (82) non-fermentatiflerin sırasıyla seftazidim’e %70, piperasillin-tazobaktam’a %77, netilmisin’e %63 duyarlılık gösterdiğini belirtmişlerdir. Velasco ve ark (84) *Acinetobacter spp.* izolatlarında seftazidim direncini %40 olarak, *Pseudomonas aeruginosa* için direnç oranlarını amikasin (%22,5), seftazidim (%23,9), sefepim (%28,2) ve piperasilin tazobaktam (%21,1) olarak bildirmiştir. *P.aeruginosa*’nın %6,8’i tüm antibiyotiklere dirençli olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada *E.coli* ve *Klebsiella spp.* açısından ESBL yüksek oranda saptanmış olup seftazidim direnci %20 olarak bildirilmiştir.

Hastanede yatış süresi, idrar ve damar içi kateter kullanımı, geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerin kullanımı ve yoğun bakım ünitelerine yatışların olması, febril nötropeni atağında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların direnç profilleri ve GSBL üretim oranlarının farklılığına sebep olabilir.

Hastanemizde febril nötropeni hastalarında kan kültürlerinde belirlenen mikroorganizmaların dağılımları literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. Antibiyotik duyarlılık profili ise ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede merkezden merkeze değişiklik göstermekte olup profilaktik antibiyotik tedavi rejimlerinin farklılığı bu durumun en önemli sebeplerindendir (48, 115)

Febril nötropenik hastalarda atak anında kan kültürlerinden üreyen GN mikroorganizmaların GSBL üretimi ve karbapenem direnci açısından araştırılması ve sürveyans çalışmaları ile dirençli mikroorganizmaların oranlarının izlenmesi oldukça önemlidir. Hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılık profilleri ile ilgili birçok çalışma incelenmiştir. Sonuçların bölgesel ve klinik merkezlere özgü farklılık göstermesi her merkezin kendi mikroorganizma florasını, hasta profilini, antibiyotik duyarlılık profilini, hastanenin enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum düzeyini ve hijyenik standartlara göre durumunu yakından izleyerek ampirik antibiyotik tedavi protokolleri oluşturması gerektiğini göstermektedir (116, 117). Etkin mikroorganizmaların direnç profilleri yakından izlenerek bu yüksek risk grubundaki hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilip antimikrobiyal tedavi optimize edilebilecektir.

Her ne kadar çalışmamızda febril nötropenik hastalarda bakteriyemi sonrası mortalite hızı değerlendirilememiş olsa da etkin antimikrobiyal tedavinin ciddi komplikasyon ve mortalite üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar gösterilmektedir (84).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Kemik İliği Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli sonrası febril nötropeni atağı esnasında hastalara ait kan kültürlerinde üreyen bakteriler ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde kemik iliği nakli sonrası febril nötropeni atağı sırasında hastalarda gelişen kan kültürü enfeksiyonlarının etken bakteri dağılımı ve bu etken bakterilerin antibiyotik dirençleri ve duyarlılıklarının belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışmamızda;

1. 107 hastanın 89'unda nötropenik ateş atağı değerlendirmeye alınmıştır.
2. Patojen olarak kabul edilen ve 153 kan kültürü (KK) şişesinden izole edilen 163 izolat incelenmiştir.
3. Değerlendirmeye alınan 89 hastanın 36'sı (%40) kadın, 53'ü (%60) erkek olarak belirlenmiştir.
4. Febril nötropeni ataklarının 120'inde (%79) MNS<100/mm<sup>3</sup>, 20'sinde (%13) MNS 100-500 mm<sup>3</sup> arasında, 13'sinde (%8,4) ise MNS >500/mm<sup>3</sup> olarak değerlendirilmiştir.
5. İzole edilen 163 izolatın 129'unda (%79) GP, 34'ünde (%20,8) GN bakteriler tespit edilmiştir.
6. Üreyen patojenler açısından koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%62,6) birinci sırada yer almaktaydı. Sonra sırasıyla *Escherichia coli* (%10,5), *Enterococcus spp.* (%8), *Klebsiella spp.* (%6,1), *Difteroid spp.* (%5,6), *alfa hemolitik streptokok* (%2,5), *Enterobacter spp.* (%1,8), *Pseudomonas spp.* (%1,8), *Staphylococcus aureus* (%0,6), *Acinetobacter spp.* (%0,6) bulunmakta idi.

7. GP bakteriler açısından 102'si (%79) KNS türleri, 13'ü (%10) *Enterococcus spp.*, 9'u (%7) *Difteroid spp.*, 4'ü (%3,1) *alfa hemolitik streptokok*, 1'i (%0,8) *Staphylococcus aureus* olarak değerlendirilmiştir.

8. GN bakteriler açısından 17'si (%50) *Escherichia coli*, 10'u (29,4) *Klebsiella spp.*, 3'ü (%8,8) *Enterobacter spp.*, 3'ü (%8,8) *Pseudomonas spp.*, 1'i (%3) *Acinetobacter spp.* olarak tiplendirilmiştir.

9. Kan kültürlerinde izole edilen GP bakterilerden KNS türlerinde metisilin direnci 82 (%80) izolatta belirlenmiştir.

10. *Enterococcus spp.*lerde tüm isolatlar vankomisine, teikoplanin ve linezolide duyarlı iken, %84,6'sı ampisiline dirençli tespit edilmiştir.

11. Kan kültürlerinden izole edilen GN bakteriler Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi açısından değerlendirildiğinde *E.coli* kökenlerinde %35,3, *Klebsiella spp.* kökenlerinde %30 oranında GSBL pozitifliği tespit edilmiştir.

12. Çalışılan tüm GN bakterilerde trimetoprim sulfametoksazol direnci belirlenmiştir.

13. Çalışılan tüm *E.coli* isolatlarında gentamisin (%76,5), piperasilin tazobaktam (%84,6), aztreonam (%75), seftazidim (%70,6), sefotaksim (%88,9), sefuroksim (%57,1), sefiksim (%66,6), siprofloksasin (%64,3), piperasilin (%33,3) duyarlılık oranları orta düzeyde belirlenmiştir. Amikasin (%100), imipenem (%100), seftriakson (%100), meropenem (%100), ampisilin sulbaktam (%100), ertapenem (%100), duyarlılık oranları ise oldukça yüksek belirlenmiştir.

14. *Klebsiella spp.* olarak belirlenen 10 izolat trimetoprim sulfametoksazol dirençli olarak değerlendirilmiştir. Kolistin tüm isolatlarda %100 duyarlılığa sahip bulunmuştur. Bu mikroorganizmalar imipenem (%70), meropenem (%70), tigesiklin (%70), siprofloksasin (%71), levofloksasin (%71), piperasilin tazobaktam (%77,8),

gentamisin (%50), seftazidim (%50), aztreonam (%50), sefepim (%50), sefuroksim (%28,5), piperasilin (%30) açısından düşük duyarlılığa sahip olarak belirlenmiştir.

Bu sonuçlar doğrultusunda önerilerimiz ise;

1. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası febril nütropeni atağı esnasında hastalara ait kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılık profillerinin kemik iliği nakil ünitemizde düzenli olarak güncellenmesi, her kurumun kendi mikroorganizma florasını, bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profillerini, hasta profilini, hastanenin enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum düzeyini ve hijyenik standartlara uyumunu belirlemesi ampirik tedavide daha akılcı bir yol izlenmesini sağlayacaktır.

2. Tüm merkezlerde olması gerektiği gibi kemik iliği nakil ünitemizde de kan kültürü enfeksiyonu sürveyans çalışmaları titizlikle yapılmalı, sonuçlar eşliğinde yeni ve etkin enfeksiyon kontrol politikaları ve ampirik tedavi uygulamaları multidisipliner bir ekip tarafından oluşturulmalıdır.

4. Antibiyotik seçiminde bakterilerin direnç profilleri mutlaka dikkate alınmalı ve antibiyotik seçimi bu doğrultuda yapılmalıdır.

5. Hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde enfeksiyon kontrol önlemleri ve el hijyenine dikkat edilmesi son derece önemlidir.

6. Daha güvenilir yorumlar yapabilmek için hastanemiz kemik iliği nakil ünitesinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olsa da hastanemizde ampirik tedavi rejimi olarak Siprofloksasin+Amoksisilin Klavulonat veya Siprofloksasin+Klindamisin ya da tekli tedavi rejimi olarak Levofloksasin kullanılabilir. Ancak kombinasyon rejimleri yan etkiyi artırabilir. Ayrıca ilaçların kullanımına bağlı yeni direnç sorunlarına karşı dikkatli olmak gerekir. Bu hasta grubunda antibiyotik profilaksisinin güvenli kullanımında nütropenin derecesinin, komorbiditelerin gelişiminin, hastaya ait başka özelliklerin yakın takibini yapmak gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Wilson A, Trumpp A. Bone marrow haematopoietic stem cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:93.
2. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem cell fate. *Blood* 2008; 111:492.
3. Metcalf D. Haematopoietic cytokines. *Blood* 2008; 111:485.
4. Scadden DT, Raaijmakers MH., Raby BA, et al. Overview of stem cells. Nov 20, 2018. .
5. Wingard JR, Kaufmann CA, Thorner AR. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation. May 10, 2019.
6. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Haematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:257.
7. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among haematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143.
8. Akan H, Akan ÖA, Akova M, S. A. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora Derg.* 2004;9(1):5-28.
9. Gaynes R., Harris A Baron E. Intravascular catheter infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. 2019.
10. Mayer J, Greene T, Howell J, et al. Agreement in classifying bloodstream infections among multiple reviewers conducting surveillance. *Clin Infect Dis* 2012; 55:364.
11. Mermel LA. Short term Peripheral Venous Catheter Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1757.
12. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132:391.
13. Weiner LM, Webb AK, Limbago B. Antimicrobial resistant Pathogens Associated with healthcare Associated Infections Summary of Data Reported to the National

Healthcare Safety. Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014 *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016, 37:1288.

14. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013:716.

15. Wingard JR, Bow E, Thorner AR. Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia in high-risk adults. 2018.

16. Sieff CA, Negrin RS, Tirnauer JS. Overview of hematopoietic stem cells. 2018.

17. Cutler C, Nekhlyudow L, Rosmarin AG. The approach to hematopoietic cell transplantation survivorship. 2017.

18. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:138.

19. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:348.

20. Sun CL, Francisco L, Kawashima T, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010; 116:3129.

21. Chow EJ, Cushing-Haugen KL, Cheng GS, et al. Morbidity and Mortality Differences Between Hematopoietic Cell Transplantation Survivors and Other Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2017; 35:306.

22. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:257.

23. Akova M, Çalık Basaran N. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri;2008: 641-650.
24. Robin M, Porcher R, De Castro Araujo R, et al. Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:1304.
25. Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995; 86:3979.
26. Hoyle C, Goldman JM, et al. Life-threatening infections occurring more than 3 months after BMT. 18 UK Bone Marrow Transplant Teams. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:247.
27. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:69.
28. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991; 28:250.
29. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med* 2014; 3:434.
30. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al.. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31:794.
31. Bow EJ. The diagnostic approach to the febrile neutropenic patient: Clinical considerations. In: *Infections in Hematology*, Maschmeyer G, Rolston K (Eds), Springer- Verlag, Heidelberg 2011.
32. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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; 52:56.

33. İsgenderova A. Febril nütropenik hastalarda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık profillerinin saptanması. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2018 İstanbul (Danışman:Başasistan Uzm. DR. Gülşen Yörük).

34. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, 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(3):551-73.

35. Donowitz GR ,Maki DG ,Crnich CJ ,Pappas PG. Rolston KV.İnfections in the neutropenic patient. New views of an old problem.Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001;113-39.

36. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. JPostgrad Med 2005; 51(Suppl)1:42.

37. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, et al. Causes of fever in cancer patients. Support Care Cancer 2006;14(7):763.

38. Bow E, Wingard JR. Overview of neutropenic fever syndromes, Kaufmann CA, Thorner AR, editors. 2018.

39. Köksal A. Acil servise başvuran febril nütropenili hastaların karakteristik özellikleri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016, İstanbul.(Danışman: Prof.Dr.İbrahim İkizceli).

40. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. J Antimicrob Chemother 1998;41(supp.D):65-80.

41. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328:1323.

42. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. J Infect Dis 1990; 161:397.

43. Bow E. Risk assessment of adults with chemotherapy-induced neutropenia. Marr KA, Thorner AR (Eds). May, 2019.
44. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-3051.
45. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018. <http://www.nccn.org> (Accessed on August 01, 2018).
46. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Support Care Cancer* 2011; 19:1001.
47. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24:4129.
48. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:474-9.
49. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; 68:321.
50. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:721-728.
51. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:775-781.
52. Holland T, Fowler VG Jr, Shelburne SA. 3rd edition. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59 Suppl 5:331.



53. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061
54. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2:105.
55. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31:794.
56. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p:1-11.
57. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296.
58. Wingard JR. Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients). Bow E, Thorner AR, editors. May, 2019.
59. Hiemenz J, Skelton J, Pizzo PA. Perspective on the management of catheter-related infections in cancer patients. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:6.
60. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:77.
61. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile 40 neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1146.

62. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2014; 32:1463.
63. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552.
64. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1108.
65. Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:843.
66. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
67. Feld R, DePauw B, Berman S, et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3690.
68. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98:1039.
69. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:447.

70. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6.
71. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:597.
72. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 S, 51-9.
73. Gaytán-Martínez JI, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000; 31, 388-92. PMID:11068081.
74. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-382.
75. Cordonnier C1, Buzyn A, Leverger G, et al. e Onco-Hématologie., Club de Réflexion sur les Infections en. Epidemiology and Risk Factors for Gram-Positive Coccal Infections in Neutropenia: Toward a More Targeted Antibiotic Strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36, 149-58.
76. Lyytika inen O, Lumio J, Sarkkinen H, et al. Nosocomial bloodstream infections in Finnish hospitals during 1999– 2002. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 14–19.
77. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 60–66.
78. Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, et al. Clinical impact of an infectious diseases service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 493–500.
79. Mandell G L, Bennett J E, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia : Churcill Livingstone Elsevier 2010.
80. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 188–192.

81. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. e Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2013; 68, 321-31.
82. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 4-9.
83. Savaş L, Yıldırım T, Önlü Y, ve ark. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *KLİMİK Dergisi* 2005; 19: 32-35.
84. Velasco E, Byington R, Martins CS, et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at vclinical microbiology aspects. *Clin Microbial Infect* 2004; 10(6):542-9.
85. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int j Infect Dis* 2007; 11(6):513-7.
86. Viscoli C., Cometta A., Kern W.V., et al. Piperacillin tazobactam monotherapy in high risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:PP.212-216.
87. Piukovics K, Terhes G, Lázár A, et al. Evaluation of Bloodstream Infections During Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients with Malignant Hematological Diseases: Single Center Experience. *Eur J Microbiol Immunol* 2015; 5(3):199-204.
88. Akova M. Emerging problem pathogens: a review of resistance patterns over time. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 3-8.
89. Lee JH, Kim SK, Han SB, et al. Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. *Infect Chemother* 2016 Sep;48(3):181-189.
90. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 526-532.

91. Dikici N, Ural O. Febril nütropenik olgularda bakteriyemi. *İnfeksiyon Dergisi* 2002;16:11-16.
92. Bakır M, Yalçın N, Dökmetaş İ, Boz M. Sepsis: 104 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1995; 29: 189-194.
93. Akova M. Febril Nütropenik Hastalarda Antibiyotik Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi* 2004; 2: 174-178.
94. Gençer S, Doğan M, Şahin S, et al. Febril nütropenik olgularımızda tespit edilen infeksiyonların ve infeksiyon etkenlerinin değerlendirilmesi. 8. Febril Nütropeni Simpozyumu 21-24 Şubat 2008, Ankara.
95. Escande MC, Herbrecht R. Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. *Support Care Cancer* 1998; 6: 273-280
96. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, et al. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 18-22.
97. Akan ÖA. İbn-i Sina Hastanesi'nde febril nütropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. *Turk J Haematol* 2003; 20: 227-231.
98. Mortlock S. Bacteraemia among patients attending a cancer hospital in Lahore, Pakistan. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 119-125.
99. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect* 2014.
100. Costa SF, Barone AA, Miceli MH, et al. Colonization and molecular epidemiology of coagulase-negative Staphylococcal bacteremia in cancer patients: a pilot study. *Am J Infect Control* 2006; 34, 36-40.
101. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 7.

102. Yurtsever SG, Çeken N, Payzın B, et al. Febril Nötropenik Hastaların Kan Kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Nobel Medicus* 2011; 7(1): 74-78.
103. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ et al. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 454–460.
104. Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyiannis DP, et al. The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients. *Int J Infect Dis* 2006; 10(3):223.
105. 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.
106. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, et al. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 168-172.
107. Lee JH, Kim SK, Kim SK, et al. Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. *Infect Chemother* 2016 Sep;48(3):181-189.
108. Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, et al. Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69, 1582-8.
109. Stuart JI, John MA, Milburn S, et al. Susceptibility patterns of coagulase-negative staphylococci to several newer antimicrobial agents in comparison with vancomycin and oxacillin. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37, 248-52.
110. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother* 2004; 16, 540-8.

111. Rolston KV, Kapadia M, Tarrand J, et al. Spectrum of gram-positive bacteraemia and in vitro activities of daptomycin, linezolid and vancomycin against organisms isolated from cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41, 516-21.
112. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiol Infect* 2015 Mar;143(4):734-40.
113. Erol Ç, Dizbay M, Güzel Ö, et al. Febril nötropenik hastalardan izole edilen gramnegatif izolatlardaki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. *Febril Nötropeni Simpozyumu*. Şubat 2008, Ankara.
114. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, et al. Organisms isolated from blood cultures, their antimicrobial susceptibilities and patient characteristics in patients with febrile neutropenia.
115. Bousquet A, Malfuson JV, Sanmartin N, et al. An 8-year survey of strains identified in blood cultures in a clinical haematology unit. *Clin Microbiol Infect* 2014 Jan;20(1):7-12.
116. Sirkhazi M, Sarriff A, Aziz NA, et al. Bacterial Spectrum, Isolation Sites and Susceptibility Patterns of Pathogens in Adult Febrile Neutropenic Cancer Patients at a Specialist Hospital in Saudi Arabia. *World J Oncol* 2014 Dec;5(5-6):196-203.
117. Swati M, Gita N, Sujata B, et al. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010 Jun;26(2):49-55. Bloodstream infection surveillance.