

Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Altı Yıllık Bir Gözlemin Sonuçları

Distribution and Antimicrobial Sensitivity of Microorganisms Isolated From Febrile Neutropenic Patients: Results of A Six-Year Observation

Burcu Deniz Yayla¹ , Emel Azak² , Birsen Mutlu² , Devrim Dünder³ 

¹Muş Malazgirt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Muş, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, altı yıllık süreyle erişkin hematoloji kliniğinde yatarak izlenen febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımının ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Erişkin hematoloji kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 556 nötropenik hastadan 598 febril atağı sırasında alınan kültür örneklerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların kan kültürleri Bactec™ 9120 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemiyle yapıldı. Bakteri tiplendirmesi ve antibiyogramı için konvansiyonel tanı yöntemleri ve gerektiğinde VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı.

Bulgular: Altı yıllık çalışma süresince 299 (%53.7)'u erkek 556 nötropenik hasta değerlendirildi. Hastaların altta yatan hastalıkları, 233 (%42) hastada akut myeloid lösemi, 122 (%22) hastada akut lenfoblastik lösemi ve 112 (%20) hastada lenfomaydı. Etken olarak sıklık sırasına göre *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri olmak üzere, en sık Gram-negatif bakteriler üretildi. Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz pozitifliği *E. coli*'de %51 iken, *Klebsiella* spp.'de %55 idi. Koagülaz-negatif stafilocoklar (%21), *E. coli* (%19) ve *Klebsiella* spp. (%16) en sık izole edilen mikroorganizmalardı. İstisnai olarak 2012 yılında en sık izole edilen Gram-pozitif bakteriler enterokoklardı.

Sonuçlar: Sık karşılaşılan ve ölümlerle sonlanabilen bir problem olarak febril nötropenide ampirik antibiyotik tedavi protokollerinin etkili olabilmesi için izole edilen mikroorganizmalardaki antimikrobiyal direnç çok yakından izlenmeli ve sık kullanılan antibakteriyel ilaçlar gözden geçirilmelidir. *Klimik Dergisi* 2019; 32(1): 71-7.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, kültür, antibiyotik duyarlılığı.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate the distribution of microorganisms isolated from febrile neutropenic patients in the adult hematology clinic and their antimicrobial susceptibilities for six years.

Methods: The results of culture samples taken during 598 febrile episodes of 556 neutropenic patients admitted to the adult hematology clinic between January 2010 and December 2015 were retrospectively evaluated. Bactec™ 9120 (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) automated system for blood cultures from patients. Conventional diagnostic methods for identification and antibiogram, and VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) automated system was used if necessary.

Results: During the six-year study period, 556 neutropenic patients were evaluated in 299 (53.7%) male patients. As the underlying diseases, 233 (42%) acute myeloid leukemia, 122 (22%) acute lymphoblastic leukemia, and 112 (20%) lymphoma were mostly seen. Gram-negative bacteria were the most frequent cause and their distribution were *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* and *Pseudomonas* in order of frequency. Extended-spectrum β-lactamase positivity in *E. coli* was 51%, while in *Klebsiella* spp. it was 55%. Coagulase-negative staphylococci (21%), *E. coli* (19%) and *Klebsiella* spp. (16%) were the most frequently isolated microorganisms. Enterococci were the most frequently isolated Gram-positive bacteria in 2012, exceptionally.

Conclusions: In febrile neutropenia, a problem with frequent occurrence and fatality potential, we should closely monitor the resistance surveillance in isolated organisms, and review the antibacterial drugs frequently used for success of empirical therapy protocols. *Klimik Dergisi* 2019; 32(1): 71-7.

Key Words: Febrile neutropenia, culture, antimicrobial susceptibility.

ORCID iDs of the authors: B.D.Y. 0000-0003-0231-2035; E.A. 0000-0002-4532-2893; B.M. 0000-0001-6273-9802; D.D. 0000-0003-2073-7168

Cite this article as: Yayla BD, Azak E, Mutlu B, Dünder D. [Distribution and antimicrobial sensitivity of microorganisms isolated from febrile neutropenic patients: results of a six-year observation]. *Klimik Derg.* 2019; 32(1): 71-7. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Burcu Deniz Yayla, Muş Malazgirt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Malazgirt, Muş, Türkiye

E-posta/E-mail: burcudnz@hotmail.com

(Geliş / Received: 4 Mart / March 2018; Kabul / Accepted: 15 Ekim / October 2018)

DOI: 10.5152/kd.2019.16

Giriş

Nötropenik hastaların önemli kısmını lösemi, lenfoma ve multipl myelom gibi geniş bir hastalık grubunu içeren hematolojik maligniteli hastalar oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda yoğun kemoterapinin yol açtığı immünoşüpresyon ve nötropeni, infeksiyon sıklığında belirgin artışa neden olmaktadır. Ayrıca, hastalar beklenenden daha ağır ve atipik seyirli infeksiyonlara yatkın hale gelmektedir. Nötropenik hasta grubunda infeksiyon belirtilerinin silik olması ve çoğunlukla da tek semptomun ateş olması nedeniyle bu hastalarda kültür için gerekli örnekler alındıktan sonra en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavisi uygulamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (1). Bu hasta grubunda seçilecek ampirik antimikrobiyal ajan etken mikroorganizmaları kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL)-pozitif ve/veya karbapenemaz üreten enterik bakteriler, çoklu dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda başlangıç tedavisinin uygun olma olasılığı, antibiyotik tedavisine dirençli olmayan etkenlerle oluşan infeksiyonlara göre daha yüksek bulunmuştur (2,3). Bu hasta grubunda ampirik antibiyotik seçerken ünitedeki etken dağılımları ve duyarlılıkları, dirençli etkenlerle infeksiyon olasılığı ve hastanın klinik durumunun ağırlığı dikkat edilmesi gereken kriterlerdir. Bu nedenle, hematoloji ünitesinde yatan özellikli hasta grubunda infeksiyon etkenlerinin dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinin erişkin hematoloji kliniğinde yatarak izlenen febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi ve yıllar içindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 556 nötropenik hastada gelişen 598 febril atak sırasında alınan kültür örneklerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Aynı infeksiyona neden olduğu düşünülen ve antibiyogramları aynı olan tekrarlayan mikroorganizmalar çıkarılarak etken oranları elde edildi. Nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ya da $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olduğu halde 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşme eğilimi gösteren hastalarda ateşin bir kez 38.3°C 'nin üzerine çıkması ya da en az bir saat 38°C 'nin üzerinde kalması febril nötropeni atağı olarak tanımlandı. Hastaların kan kültürleri Bactec™ 9120 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemiyle yapıldı. Bakteri tiplendirmesi ve antibiyogramı için konvansiyonel tanı yöntemleri ve gerektiğinde VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı. Üreyen bakterilerin etken olup olmadığının değerlendirilmesinde, birden fazla örnek alınmadığı durumlarda, hasta dosyalarından hastaların klinik tablosu, üreme saptanan kan kültürü sayısı ve inflamasyon belirteçlerinin (beyaz küre sayısı ve CRP düzeyi) sonuçları dikkate alındı. Karbapenem ve kolistin direncini doğrulamak için Etest® (AB Biodisk, Solna, İsveç) kullanıldı.

Bulgular

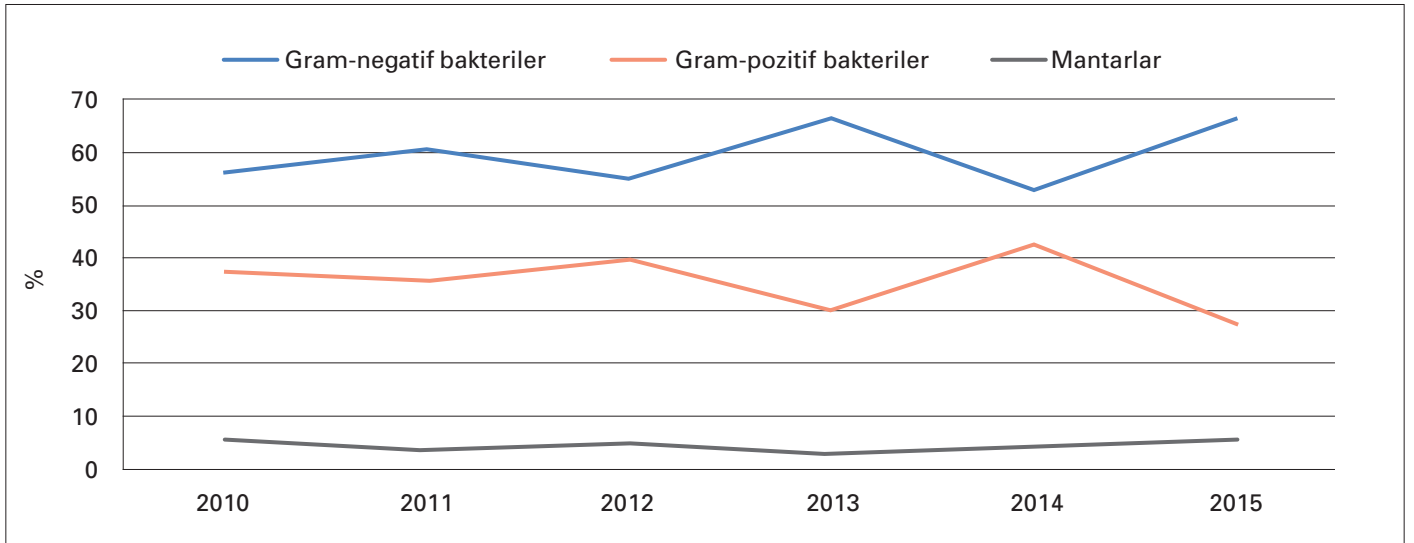
Çalışma süresince 299 (%53.7)'u erkek, ortanca yaşı 49.5 yıl (yaş aralığı 18-83 yıl) olan 556 nötropenik hasta değerlendirildi. Bu hastaların altta yatan hastalıkları incelendiğinde, 233 (%42) hastada akut myeloid lösemi (AML), 122 (%22) hastada akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve 112 (%20) hastada lenfoma olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 556 hastada 598 febril nötropeni atağı gelişmişti. Hastaların febril nötropeni atakları sırasında alınan 7921 kültür örneğinin 1728 (%22)'inde üreme olduğu görüldü. Aynı infeksiyona neden olduğu düşünülen ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları aynı olan tekrarlayan mikroorganizmalar çıkarılarak 1579 etken değerlendirmeye alındı. Üreme olan kültürlerin 691 (%40)'i kan kültürü, 640 (%37)'i solunum sistemine ait örneklerin kültürü, 207 (%12)'si idrar kültürü, 128 (%7)'i deri ve yumuşak doku lezyonlarından alınan örneklerin kültürleriydi. Febril nötropenik hastalarda üreme olan kültür örneklerinin dağılımı Tablo 2'de gösterildi. Bu örneklerde üreyen mikroorganizmaların %60.4'ünü Gram-negatif bakterilerin, %35.1'ini Gram-pozitif bakterilerin ve %4.5'ini *Candida* türlerinin oluşturduğu görüldü. Kültürde üreyen mikroorganizmaların yıllar içindeki dağılımı değerlendirildiğinde tüm yıllar içinde Gram-negatif bakterilerin baskın olduğu, mantar üremelerinin %3.1-6 (ortalama %4.5) oranında seyrettiği saptandı (Şekil 1). Koagülaz-negatif stafilokoklar (%21), *Escherichia coli* (%19) ve *Klebsiella* spp. (%16) en sık izole edilen mikroorganizmalardı. Febril nötropeni atağında çeşitli kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların yıllar içindeki dağılımı Tablo 3'te gösterildi. Koagülaz-negatif stafilokoklar en sık izole edilen Gram-pozitif bakterileri oluşturmasına rağmen 2012 yılında en sık izole edilen Gram-pozitif bakterilerin enterokoklar olduğu görüldü. Yıllar içerisinde üreyen Gram-negatif bakterilerin dağılımı değerlendirildiğinde; en sık *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin izole edildiği, bunları *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinin izlediği saptandı (Şekil 2).

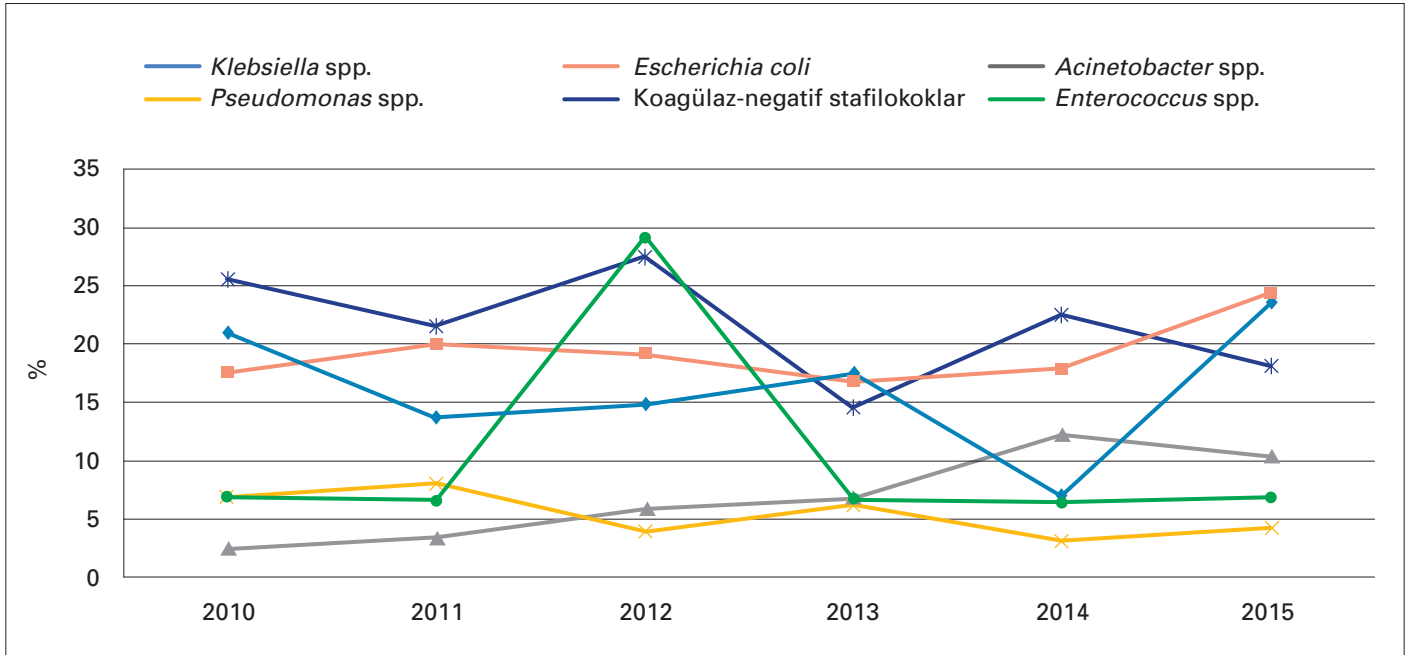
E. coli'de GSBL pozitifliği %51 iken *Klebsiella* spp.'de %55 olduğu ve her iki mikroorganizmanın GSBL pozitifliği-

Tablo 1. Febril Nötropenik Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	Sayı	(%)
Cinsiyet		
Erkek	299	(53.7)
Kadın	257	(46.2)
Altta yatan hastalık		
Akut myeloid lösemi	233	(42)
Akut lenfoblastik lösemi	122	(22)
Lenfoma	112	(20)
Kronik myelositer lösemi	22	(4)
Multipl myelom	22	(4)
Myelodisplastik sendrom	11	(2)
Aplastik anemi	6	(1)
Diğer	28	(5)
Toplam	556	(100)



Şekil 1. Febril nötropenik hastaların kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların yıllar içindeki dağılımı.



Şekil 2. Febril nötropenik hastalarda en sık izole edilen bakterilerin yıllar içindeki dağılımı.

Tablo 2. Febril Nötropenik Hastalarda Üreme Olan Kültür Örneklerinin Dağılımı

Örnek Türü	Sayı	(%)
Kan	691	(40)
Solunum sistemi örnekleri	640	(37)
İdrar	207	(12)
Deri ve yumuşak doku örnekleri	128	(7)
Diğer	62	(4)
Toplam	1728	(100)

nin yıllar içinde arttığı saptandı. Özellikle *Klebsiella* türlerinde 2015 yılında GSBL pozitifliğinin %96'lara ulaştığı görüldü. *E. coli*'nin en duyarlı olduğu antibiyotikler karbapenemler, tige-

siklin, amikasin ve kolistin olup piperasilin-tazobaktam duyarlılık oranı ise %65 olarak saptandı. *Klebsiella* spp.'de 2015 yılında karbapenem duyarlılığında önemli bir azalma saptandı. Bununla birlikte, *Klebsiella* spp.'de diğer antibiyotiklere karşı da duyarlılıkta önemli bir azalma olduğu görüldü. Bu durum çoklu dirençli *Klebsiella* türlerine bağlı yaşanan bir salgının yansıması olarak değerlendirildi. Tigesiklin ve amikasinin *Klebsiella* türlerine en etkili antibiyotikler olduğu tespit edildi (Tablo 4).

Acinetobacter türleri, çoklu dirence sahip kökenlerdi ve kolistine duyarlılık %100 ve tigesiklin duyarlılığı %89 olup diğer antibiyotiklere oldukça yüksek direnç oranları mevcuttu. 2015 yılında izole edilen tüm *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci mevcuttu. *Pseudomonas* türlerinde karbapenem duyarlılığının yıllar içinde azaldığı ve 2015'te %67 oldu-

Tablo 3. Febril Nötropeni Atağında Çeşitli Kültürlerden İzole Edilen Mikroorganizmaların Yıllar İçindeki Dağılımı

Mikroorganizma	2010		2011		2012		2013		2014		2015		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Gram-negatif bakteriler	113	(56.5)	158	(60.5)	112	(55.2)	237	(66.4)	147	(52.9)	186	(66.4)	953	(60.4)
<i>Klebsiella</i> spp.	42	(21)	36	(13.8)	30	(14.8)	62	(17.4)	19	(6.8)	66	(23.6)	255	(16.1)
<i>Escherichia coli</i>	35	(17.5)	52	(19.9)	39	(19.2)	60	(16.8)	50	(17.9)	68	(24.3)	304	(19.3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	(2.5)	9	(3.4)	12	(5.9)	24	(6.7)	34	(12.2)	29	(10.4)	113	(7.2)
<i>Pseudomonas</i> spp.	14	(7)	21	(8.1)	8	(3.9)	22	(6.2)	9	(3.2)	12	(4.3)	86	(5.4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	(3)	9	(3.4)	9	(4.4)	15	(4.2)	9	(3.2)	4	(1.4)	52	(3.3)
<i>Proteus mirabilis</i>	5	(2.5)	8	(3.1)	5	(2.5)	14	(3.9)	8	(2.9)	4	(1.4)	44	(2.8)
<i>Enterobacter</i> spp.	6	(3)	16	(6.1)	3	(1.5)	21	(5.9)	4	(1.4)	3	(1.1)	53	(3.4)
<i>Salmonella enteritidis</i>	0	(0)	3	(1.1)	1	(0.5)	9	(2.5)	9	(3.2)	0	(0)	22	(1.4)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	(0)	1	(0.4)	2	(1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(0.2)
<i>Achromobacter</i> spp.	0	(0)	0	(0)	1	(0.5)	0	(0)	1	(0.4)	0	(0)	2	(0.1)
Diğer	0	(0)	3	(1.1)	2	(1)	10	(2.8)	4	(1.4)	0	(0)	19	(1.2)
Gram-pozitif bakteriler	75	(37.5)	93	(35.6)	81	(39.9)	109	(30.5)	119	(42.8)	78	(27.9)	555	(35.1)
Koagülaz-negatif stafilokoklar	51	(25.5)	56	(21.5)	56	(27.6)	52	(14.6)	63	(22.7)	51	(18.2)	329	(20.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	(2.5)	6	(2.3)	4	(1.9)	11	(3.1)	5	(1.8)	0	(0)	31	(1.9)
<i>Enterococcus</i> spp.	14	(7)	17	(6.5)	13	(29.1)	24	(6.7)	18	(6.5)	19	(6.8)	105	(6.6)
<i>Streptococcus mitis</i>	2	(1)	6	(2.3)	3	(1.5)	12	(3.4)	27	(9.7)	2	(0.7)	52	(3.3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	(0.5)	0	(0)	1	(0.5)	3	(0.8)	2	(0.7)	0	(0)	7	(0.4)
Difteroid çomaklar	2	(1)	6	(2.3)	1	(0.5)	5	(1.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	17	(1.1)
Diğer	0	(0)	2	(0.8)	3	(1.5)	2	(0.6)	3	(1.1)	4	(1.4)	14	(0.9)
Mantarlar	12	(6)	10	(3.8)	10	(4.9)	11	(3.1)	12	(4.3)	16	(5.7)	71	(4.5)
Toplam	200	(100)	261	(100)	203	(100)	357	(100)	278	(100)	280	(100)	1579	(100)

ğu görüldü. Kolistin, amikasin ve seftazidim, *Pseudomonas* türlerinin en duyarlı olduğu antibiyotiklerdi (Tablo 5).

KNS suşları arasında metisilin direnç oranının yıllar içinde arttığı ve 2015 yılında %80'lere ulaştığı saptanırken, *S. aureus*'ta metisiline dirençli suşların oranının 2010 yılında %40 iken, 2015'te %18'e düştüğü görüldü. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid, stafilokoklara en etkili antibiyotiklerdi ve yıllar içinde önemli bir direnç gelişimi görülmedi. Enterokoklarda glikopeptid direncinin yıllar içinde artarak 2015 yılında %37'ye ulaştığı görüldü. Enterokok suşlarında linezolid duyarlılığının %89-%100 oranlarında seyrettiği tespit edildi.

İrdeleme

Febril nötropenik ataklar en sık kemoterapi alan AML hastalarında bildirilmektedir (4,5). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hematoloji servisinde yatan hastalarda febril nötropeni atağı en sık kemoterapi alan AML hastalarında saptandı. AML hastalarında febril nötropeni insidansının yüksekliğine yoğun kemoterapi uygulanması katkıda bulunmaktadır ve uzamış nötropeni infeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır (6-8).

Febril nötropenik hastalarda kültür pozitiflik oranları %15 ile %38 arasında bildirilmektedir (9,10). Hindistan'da 2015 yılında yüksek riskli nötropenik hastalarda klinik ve mikrobi-

yolojik özellikleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, tüm kültür örnekleri incelendiğinde etkenin %29.6 oranında saptanabildiği bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da febril nötropeni ataklarında hastalardan alınan kültür örneklerindeki pozitiflik oranı %22 olup literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda 3636 kan kültüründen 691'inde (%19) anlamlı üreme olmuştur. Benzer gruplarda yapılan çeşitli çalışmalarda bakteriyemi insidansı %13 ile %36 arasında bildirilmiştir (12-19). Çalışmamızdaki kan kültürü pozitiflik oranının bu çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir.

Son 50-60 yıl içerisinde hematolojik maligniteli hastalarda infeksiyondan sorumlu bakterilerin dağılımı farklılık göstermiştir. 1950-1960 yıllarında *S. aureus* başlıca patojen iken, 1970-80'li yıllarda Gram-negatif bakteriler baskın hale gelmiş, daha sonraki yıllarda yeniden Gram-pozitif bakteriler febril nötropeniden sorumlu başlıca etken olarak ortaya çıkmaya başlamıştır. 2000'li yıllardan itibaren de tekrar Gram-negatif mikroorganizmaların baskınlığı söz konusudur.

Çalışmamızda tüm kültürlerde üreyen mikroorganizmaların %60.4'ünü Gram-negatif bakteriler, %35.1'ini Gram-pozitif bakteriler, %4.5'ini *Candida* türleri oluşturmaktaydı. Üreyen mikroorganizmaların yıllar içindeki dağılımı değerlendirildiğinde tüm yıllar içinde Gram-negatif bakterilerin baskın olduğu, mantar üremelerinin % 3.1-6 arasında seyrettiği görüldü.

Tablo 4. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'de Yıllara Göre Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Pozitifliği ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılık Durumu (%)

Antibiyotik	<i>Escherichia coli</i> (n=304)						<i>Klebsiella</i> spp. (n=255)					
	2010 (n=35)	2011 (n=52)	2012 (n=39)	2013 (n=60)	2014 (n=50)	2015 (n=68)	2010 (n=42)	2011 (n=36)	2012 (n=30)	2013 (n=62)	2014 (n=19)	2015 (n=66)
GSBL-pozitif	34	42	61	30	72	62	40	53	27	40	37	96
İmipenem	100	98	95	98	100	98	98	88	90	82	90	47
Meropenem	100	100	95	100	100	98	98	92	90	89	95	47
Tigesiklin	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	78
Siprofloksasin	68	31	60	72	65	59	-	89	57	68	79	15
Gentamisin	80	96	96	90	68	69	-	-	-	-	95	44
Amikasin	94	96	100	100	98	98	95	94	100	100	100	92
Sefepim	77	-	-	75	-	-	71	14	57	89	95	38
Seftazidim	85	88	92	75	78	81	66	44	63	79	79	20
Kolistin	100	96	95	90	-	-	100	92	90	98	95	59
Piperasilin-tazobaktam	45	88	64	72	78	41	52	67	56	56	84	11
Sefoperazon-sulbaktam	-	-	-	95	86	-	57	55	-	82	84	-

GSBL: genişlemiş spektrumlu β -laktamaz.

Tablo 5. *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.'de Yıllara Göre Bazı Antibiyotiklere Duyarlılık Durumu (%)

Antibiyotik	<i>Acinetobacter</i> spp. (n=113)						<i>Pseudomonas</i> spp. (n=86)					
	2010 (n=5)	2011 (n=9)	2012 (n=12)	2013 (n=24)	2014 (n=34)	2015 (n=29)	2010 (n=14)	2011 (n=24)	2012 (n=8)	2013 (n=22)	2014 (n=9)	2015 (n=12)
İmipenem	20	11	25	9	9	0	100	100	75	55	56	67
Meropenem	20	11	25	9	9	0	100	100	75	55	67	67
Tigesiklin	100	100	100	92	74	70	0	0	0	0	0	0
Siprofloksasin	-	22	17	13	9	0	86	100	62	50	89	67
Gentamisin	-	56	50	17	32	52	-	-	-	64	89	67
Amikasin	40	56	67	54	65	14	86	88	75	64	89	92
Sefepim	-	11	0	8	9	-	58	43	50	64	89	-
Seftazidim	20	22	8	8	6	-	50	38	62	55	89	75
Kolistin	100	100	100	100	100	100	100	92	75	100	89	92
Piperasilin-tazobaktam	40	25	17	4	9	0	43	21	50	37	55	25
Sefoperazon-sulbaktam	100	100	100	25	41	-	-	21	-	55	78	-

Hindistan'da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde tüm kültürler incelendiğinde, en sık Gram-negatif bakteriler (%64) izole edilmiş, bunu % 36 oranıyla Gram-pozitif bakteriler izlemiştir (11).

Hastanemizde önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, 2006 ve 2007 yıllarındaki üremeler Gram-pozitif ağırlıklı iken, 2009 yılında bu oran eşitlenmiş olup, bu çalışmada 2010-2015 yılları arasında Gram-negatif bakteri sıklığının arttığı gözlenmiştir. 18 ülkeden 39 merkezde, 2005-2011 yıllarında bakteriyemi etkenlerini araştırmak amacıyla yapılan ve erişkin hastaları kapsayan derlemede, Gram-pozitif bakterilerin sıklığı %60, Gram-negatif bakterilerin sıklığı ise %40 olarak bildirilmiştir (20). İtalya'da 2015 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, hematoloji hastalarındaki kan dolaşımı infeksiyon etkenleri

incelenmiş ve izole edilen 668 bakteriyel etkenin %52.8'inin Gram-negatif bakteriler, %46.6'sının Gram-pozitif bakteriler olduğu bildirilmiştir (21). Ülkemizde 2010 yılında Korten ve arkadaşları'nın febril nötropenik hastalarda kan dolaşımı infeksiyonlarının epidemiyolojisini araştıran çalışmasında, 2005-2008 yıllarında ilk epizodda %53 oranında Gram-pozitif bakterilerin etken olduğu görülmüştür. Bu hasta grubundaki infeksiyon etkenlerinin değişiklik göstermesi, bu hastalardan izole edilen mikroorganizmaların sürekli gözden geçirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Günümüzde febril nötropeniden sorumlu olarak bildirilen başlıca patojenler Gram-negatif bakteriler, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *P. aeruginosa* iken Gram-pozitif bakteriler; koagülaz-negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve entero-

koklardır. *Candida* ve *Aspergillus* gibi fungal etkenler nötro-peninin uzadığı daha ileri dönemlerde gözlenmektedir (23). Bu çalışmada da koagülaz-negatif stafilkoklar (%21), *E. coli* (%19) ve *Klebsiella* spp. (%16) hematoloji servisinde yatan febril nötro-penik hastalarda en sık izole edilen mikroorganiz-maları oluşturmaktaydı.

Koagülaz-negatif stafilkoklar 2010, 2011 ve 2014 yılların-da en sık saptanan etken iken, 2015 yılında *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'yi takip etmekteydi. 2012 yılında ise en sık enterokokların görülmesinin hematoloji servisimizde yaşanan enterokok salgınıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Yıllar içerisinde üreyen Gram-negatif bakterilerin dağılımı değerlendirildiğinde, en sık *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin izole edilmesi ve bunları *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinin izlemesi dikkat çekicidir. Özellikle son iki yılda *Acinetobacter* türlerinde bir artış görülmektedir.

Etken mikroorganizmaların izole edilmesinin ve antibi-yotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, febril nötro-penik hastalarda ampirik antibiyotik seçimine yol gösterici olması açısından önemlidir. İtalya'da 2015 yılında yapılan bir çalış-mada, 21 günlük mortalite değerlendirilmiş ve uygun am-pirik tedavi verilen hastalardaki mortalite hızının (%10), uy-gun olmayan ampirik tedavi verilen hastalardakine (%22.5) kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir (21). Antibiyotik direnci ampirik tedavide sık karşılaşılan önemli bir sorundur. Özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de görülen β-laktamaz sentezi, bazı geniş spektrumlu penisilin ve sefa-losporin türevlerine karşı direnç gelişimine neden olarak bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Hastanemizde hematoloji kliniğinde ampirik tedavide karba-penemler veya çoğunlukla piperasilin-tazobaktam tercih edil-mektedir. Nötropeni uzun süren, bakteriyemisi olan yüksek riskli hastalarda bir aminoglikozidle β-laktam kombinasyonu kullanılabilir. Hastanemizde 2015 yılında GSBL üre-ten *Klebsiella* kökenlerinin artmış olduğu dikkat çekmektedir. Hastanemizdeki Gram-negatif mikroorganizmaların piperasi-lin-tazobaktam duyarlılıkları değerlendirildiğinde, *E. coli*'de 2010 yılındaki %45'ten 2015'te %41'e düştüğü, *Klebsiella* türlerinde 2010'daki %52'den 2015'te %11'e düştüğü görüldü. *Pseudomonas* türlerinde ise 2015 yılında piperasilin-ta-zobaktam duyarlılığı %25 saptandı. Gram-negatif bakteriler-de piperasilin-tazobaktam duyarlılığındaki bu azalma dikkat çekici olup, hastanemizde ampirik tedavi protokolünde olan piperasilin-tazobaktamın dikkatli kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam duyarlılığında olduğu gibi Gram-negatiflerde karba-penem duyarlılıklarındaki azalma dikkati çekmektedir. Özellikle ente-rik bakterilerde karba-penem direnci artmıştır. Hastanemizin hematoloji kliniği karba-peneme dirençli *Klebsiella* salgını ne-deniyile 2015 yılında bir süre hizmet verememiştir. Salgının kontrol altına alınmasındaki güçlüklerin en önemli nedenle-ri arasında hastanemizdeki inşaat, yenileme çalışmaları ve sağlık personeli sayısının yetersiz oluşu gibi önemli yapısal sorunlar bulunmaktaydı.

Hastanemizdeki çoklu ilaç dirençli Gram-pozitif mikroor-ganizmalar incelendiğinde nispeten sevindirici olan metisili-ne dirençli *S. aureus* (MRSA) sayılarının son yıllarda azalmış olmasıdır. Bunu son yıllarda kullanıma giren MRSA'ya etkili

antibiyotiklerin yüksek etkinlik ve düşük yan etki göstermesi-ne bağlamaktayız.

Sonuç olarak, sık karşılaşılan ve ölümcül seyrebilen bir problem olması nedeniyle febril nötro-penik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi için protokoller geliştirilmiştir. Ancak bu protokollerin yerel verileri dikkate alarak özgülleş-tirilmesi gerekliliği aşikardır. Ülkemizdeki diğer üçüncü basama-k hastanelerde olduğu gibi hastanemizde de *Klebsiella* ve *Acinetobacter* türlerinde karba-penem direncinin arttığı göz-lenmektedir. Bu nedenle, febril nötro-peni gelişen hastalarda ampirik tedavi protokollerinin etkin olabilmesi için bu hasta grubunda direnç profilindeki değişimlerin çok yakından izlen-mesi, değerlendirilmesi ve sonuçlarına göre ampirik tedavide sıkça kullanılan antibakteriyel ilaçların yeniden gözden geçi-rilmesinin ve gereken önlemlerin alınmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibio-tic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(7): 3799-803. [CrossRef]
2. Trearichi EM, Tumbarello M, Spanu T, et al. Incidence and clini-cal impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) pro-duction and fluoroquinolone resistance in bloodstream infecti-ions caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect.* 2009; 58(4): 299-307. [CrossRef]
3. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, et al. Bloodstream infec-tions caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(2): 498-504. [CrossRef]
4. Ghosh I, Raina V, Kumar L, et al. Profile of infections and outco-me in high-risk febrile neutropenia: experience from a tertiary care cancer center in India. *Med Oncol.* 2012; 29(2): 1354-60. [CrossRef]
5. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin ver-sus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepi-me Study Group. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(1): 41-51. [CrossRef]
6. Advani SH, Kochupillai V, Lalitha N, et al. Infections in the im-munocompromised host: A prospective multicenter survey in patients receiving chemotherapy for acute leukemia. *J Assoc Physicians India.* 1996; 44(11): 769-73.
7. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thul-kar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol.* 2000; 17(2): 111-6. [CrossRef]
8. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validati-on of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992; 10(2): 316-22. [CrossRef]
9. Butt T, Afraz RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004; 16(1): 18-22.
10. al-Fawaz IM, Kambal AM, al-Rabeeah AA, al-Rasheed SA, al-Eissa YA, Familusi JB. Septicaemia in febrile neutropenic children with cancer in Saudi Arabia. *J Hosp Infect.* 1991; 18(4): 307-12. [CrossRef]
11. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Govindbabu, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS. Febrile neutropenia in hematological malignan-cies: clinical and microbiological profile and outcome in high risk patients. *J Lab Physicians.* 2015; 7(2): 116-20. [CrossRef]

12. Al-Ahwal MS, Al-Sayws F, Johar I. Febrile neutropenia comparison between solid tumours and hematological malignancies. *Pan Arab Med J.* 2005; 2: 4-7.
13. Johansson PJ, Sternby E, Ursing B. Septicemia in granulocytopenic patients: a shift in bacterial etiology. *Scand J Infect Dis.* 1992; 24(3): 357-60. [\[CrossRef\]](#)
14. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, *et al.* A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37(6-7): 455-64.
15. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit.* 2011; 17(5): CR304-9.
16. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, *et al.* Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(Suppl. 1): S51-9.
17. Kumar L, Kochupillai V, Bhujwala RA. Infections in acute myeloid leukemia. Study of 184 febrile episodes. *J Assoc Physicians India.* 1992; 40(1): 18-20.
18. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010; 26(2): 49-55. [\[CrossRef\]](#)
19. Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, *et al.* Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian J Cancer.* 2014; 51(4): 464-8. [\[CrossRef\]](#)
20. 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(4): 321-31. [\[CrossRef\]](#)
21. Treca Ricci 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.* 2015; 21(4): 337-43. [\[CrossRef\]](#)
22. Korten V, Akan H, Şenol E, *et al.* Epidemiology and outcome of bloodstream infections in febrile neutropenic hematologic cancer patients [Abstract]. In: *50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (12-15 September 2010, Boston, MA). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2010.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): e56-93.