

ÇOCUK HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ HASTALARINDA *PSEUDOMONAS SPP.* KAN DOLAŞIM ENFEKSİYONLARININ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gizem GÜNER ÖZENEN¹, Aybüke AKASLAN KARA¹, Miray YILMAZ ÇELEBİ¹, Fahri Yüce AYHAN²,
Tuba Hilkey KARAPINAR³, Yeşim OYMAK³, Nurgül KARAKAYA³, Bengü DEMİRAG³, Nuri BAYRAM¹,
İlker DEVRİM¹

G. Güner Özenen:0000-0002-9725-7501, A. Akaslan Kara:0000-0002-9212-5155, M. Yılmaz Çelebi:0000-0002-3537-0664,
F. Yüce Aslan:0000-0003-2982-0240, T. Hilkey Karapınar:0000-0002-4714-332X, Y. Oymak:0000-0002-6908-8309,
N. Karakaya:0000-0001-6327-0639, B. Demirağ:0000-0001-5213-7162, N. Bayram:0000-0003-1802-2518, İ. Devrim:0000-0002-6053-8027

¹S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

²S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

³S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İZMİR

ÖZ

Pseudomonas spp. febril nötropenik hastalarda bakteriyemide en sık görülen üçüncü Gram negatif etkindir. Artan direnç oranları hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, artan tedavi maliyetlerine ve mortaliteye neden olmaktadır. Çalışmamızda, hematoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas spp.* üremesi olan çocuk hastaların demografik özelliklerini, klinik özelliklerini, antibiyotik direnç oranlarını, mortalite oranını ve prognozunu değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 2007-2021 yılları arasında hematoloji/onkoloji servisinde yatarak izlenen 0-18 yaş arası ve kan kültüründe *Pseudomonas spp.* üremesi olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 16 hastanın medyan yaşı 32.5 ay (IQR: 78 ay) idi ve hastaların %50'si erkekti. Hastalarda altta yatan en sık hastalıklar sırasıyla %43.8 (n=7) oranıyla akut lenfoblastik lösemi, %31.5 (n=5) oranıyla nöroblastom, %12.5 (n=2) oranıyla akut myeloblastik lösemi, %6.3 (n=1) oranlarıyla medulloblastom ve osteosarkomdu. Hastaların %93.8'inde (n=15) ateş yüksekliği, %18.8'inde (n=3) mukozit ve %37.5'ünde (n=6) anal lezyon mevcuttu. Hastaların %81.3'ünde (n=13) santral venöz kateter mevcuttu. Nötropeni olguların %68.8'inde (n=11) vardı ve üreme öncesi medyan nötropeni süresi 7 (IQR: 12.2) gündü. Üremeler antibiyotik duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde üremelerin hepsi seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlıydı. Üremelerin %12.5'inde (n=2) karbapenem direnci vardı. Hastaların izleminde %12.5'nin (n=2) yoğun bakım ve inotrop, %6.3'ünün (n=1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Hastaların 14-gün ile 30-günlük mortalite oranı %6.3 (n=1) idi.

Çalışmamızda *Pseudomonas spp.* üremesi olan hastaların çoğunun nötropenik olduğunu ve çoğunun port kateterinin olduğunu görülmüştür. Hastalarımızdan izole edilen *Pseudomonas spp.* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değerlendirildiğinde üremelerin hepsinin seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlı olduğunu ve mortalite oranının literatüre göre düşük olduğunu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Hematoloji, Onkoloji, *Pseudomonas spp.*

İletişim adresi: Gizem Güner Özenen, İsmet Kaptan Mahallesi, Sezer Doğan Sokağı, S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, F Blok İntaniye Servisi 2. Kat, No:11, 35210, Konak, İZMİR
Tel: 0232 411 60 00
e-posta: gzmguner86@gmail.com

Received/Geliş: 31.03.2023 Accepted/Kabul: 20.06.2023 Published Online/Online Yayın: 31.08.2023

Atıf/Cite as: Güner Özenen G, Akaslan Kara A, Yılmaz Çelebi M, Ayhan FY, Hilkey Karapınar T, Oymak Y, Karakaya N, Demirağ B, Bayram N, Devrim İ. Çocuk Hematoloji/Onkoloji hastalarında *Pseudomonas spp.* kan dolaşım enfeksiyonlarının özelliklerinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(2):38-48.

ABSTRACT

Evaluation of the Characteristics of *Pseudomonas* spp. Bloodstream Infections in Pediatric Hematology/Oncology Patients

Pseudomonas spp. is the third most common Gram negative agent for bacteremia in febrile neutropenic patients. Increasing resistance rates cause prolonged hospitalization, increased treatment costs, and mortality. We aimed to determine the demographic characteristics, clinical features, antibiotic resistance rates, mortality, and prognosis of pediatric patients with *Pseudomonas* spp. bacteremia in the hematology/oncology ward.

A retrospective study was conducted to evaluate patients aged 0-18 years with *Pseudomonas* spp. bacteremia between 2007-2021 in the hematology/oncology ward.

A total of 16 patients with *Pseudomonas* spp. bacteremia was evaluated. The median age of patients was 32.5 months (IQR: 78 months), and 50% were male. The most common underlying disease was acute lymphoblastic leukemia (43.8%, n=7), neuroblastoma (31.5%, n=5), acute myeloblastic leukemia (12.5%, n=2), medulloblastoma (6.3%, n=1) and osteosarcoma (6.3%, n=1), respectively. Fever was present in 93.8% (n=15) of the patients, mucositis in 18.8% (n=3), and anal lesion in 37.5% (n=6). There was a central venous catheter in 81.3% (n=13) of the patients. Neutropenia was present in 68.8% (n=11) of the cases, and the median duration of neutropenia before bacteremia was 7 (IQR: 12.2) days. When antibiotic susceptibility was evaluated, all of the isolates were sensitive to ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin, and tobramycin. Carbapenem resistance was 12.5% (n=2). In the follow-up, 12.5% (n=2) of the patients required intensive care and inotropic support, and 6.3% (n=1) required mechanical ventilation. The 14-day and 30-day mortality rate of the patients was 6.3% (n=1).

In our study, most of the patients with *Pseudomonas* spp. bacteremia was neutropenic, and most of them had a port catheter. When the antimicrobial susceptibility rates were evaluated, it was observed that all the isolates were susceptible to ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin, and tobramycin; and the mortality rate was lower than in the literature.

Keywords: Child, Hematology, Oncology, *Pseudomonas* spp.

GİRİŞ

Pseudomonas spp. bağışıklığı baskılanmış veya hastanede yatan hastalarda enfeksiyonlara neden olan fermentatif olmayan Gram negatif bakterilerdir^(4,18). Pnömoni, bakteriyemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, üriner sistem enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır⁽⁷⁾. Günümüzde çocuk hastalarda invaziv işlemlerin artması, bağışıklık sisteminin baskılanması, yoğun bakım hastalarının yatış sürelerinin uzaması ve antibiyotik kullanımındaki artış *Pseudomonas* spp.'nin hastane enfeksiyonu etkenleri arasında daha sık görülmesine yol açmaktadır⁽¹⁸⁾. *Pseudomonas aeruginosa* febril nötropenik hastalarda bakteriyemide *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*'den sonra en sık görülen üçüncü Gram negatif etkindir^(8,12). İmmün supresif çocuk hastaların değerlendirdiği çalışmalarda *Pseudomonas* bakteriyemisi oranı yaklaşık %4.8-5 olarak bildirmiştir^(14,15).

Pseudomonas spp. birçok antibiyotiğe doğal direnç göstermekte ve tedavide kullanılan antibiyotiklere de zaman içinde direnç geliştirebilmektedir. Artan direnç oranları hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, artan tedavi maliyetlerine ve mortalite üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır^(4,8,9). Kishimoto ve ark.'nın⁽⁹⁾ hastanede yatan çocuk hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisini değerlendirdiği çalışmasında en sık altta yatan hastalığın malignite olduğu görülmüş, 30 günlük mortalite oranı %50 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada mortalite ile ilişkili risk faktörleri yenidoğan olmak, yoğun bakım ünitesinde takip edilmek, mekanik ventilasyon kullanımı, ateşsiz epizod, septik şok, hipoksi, böbrek hasarı ve yetersiz başlangıç tedavisi (olguların %29'unda antipsödomonal olmayan bir antibiyotik ve %5'inde meropenem başlanmasına rağmen karbapenem dirençli üreme olması) şeklinde sıralanmıştır. Kim ve ark.'nın⁽⁸⁾ *P. aeruginosa* bakteriyemisi olan 36 febril nötropenik çocuk hastada yaptığı çalışmada ise 30 günlük mortalite oranının %38.9 olduğu bildirilmiştir.

Çocuk hasta grubunda ve özellikle hematoloji/onkoloji servisinde izlenen çocuk hastalarda *Pseudomonas* spp. kan dolaşım enfeksiyonlarının özellikleri ve prognozu ile ilişkili az sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hemotoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan çocuk hastaların demografik, klinik özelliklerinin belirlenmesi, antibiyotik direnç oranlarının saptanması, mortalite oranı ve prognozun retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üçüncü basamak çocuk hastanesinde 2007-2021 yılları arasında hematoloji/onkoloji servisinde yatarak izlenen 0-18 yaş arası ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, üreme öncesi ve sonrası yatış süresi, üreme öncesi yoğun bakım yatış öyküleri, santral venöz kateter varlığı, total parenteral nütrisyon kullanımı, mukozit, anal lezyon varlığı, ateş varlığı ve süresi gibi klinik bilgileri, nötropeni varlığı ve süresi, trombositopeni, akut faz reaktanı gibi laboratuvar verileri, antibiyotik direnç oranları, üreme öncesi ve sonrası kullandığı antibiyotik tedavileri, prognoz açısından üreme sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı, inotrop ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite (14-gün ve 30-gün) oranları hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Nötropeni absölu nötrofil sayısı (ANS) $<0.5 \times 10^9/L$, trombositopeni trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$ ve C-reaktif protein yüksekliği (CRP) $> 0.5 \text{ mg/dL}$ olarak belirlendi. *Pseudomonas* spp. bakteriyemisi en az bir kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olarak tanımlandı^(8,9). Uygun başlangıç tedavisi *Pseudomonas* spp. bakteriyemisi kültür sonucu çıkana kadar hastanın kültür sonucunda duyarlı saptanan antibiyotik almış olması, uygun olmayan başlangıç tedavisi ise dirençli saptanan bir antibiyotik almış olması olarak belirlendi⁽⁵⁾.

Deri antisepsisi yapılarak alınan kan örnekleri pediatrik kan kültürü şişelerine (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, ABD) inoküle edildi. İnkübasyon süresi içerisinde üreme sinyali saptanan şişelerden boyalı mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik plak besiyerlerine ekim yapıldı. Boyalı mikroskopik incelemede Gram boyası ile boyanmış preparatlar değerlendirilirken koyun kanlı agar, çikolata agar ve eozin metilen mavisi (EMB-eosine methylene blue) agar plaklarına ekim yapıldı. Gram boyanma ve koloni özelliklerine göre yapılan ilk değerlendirmenin ardından otomatize bir bakteri tanımlama ve antibiyogram sisteminde (VITEK II, bioMérieux, Fransa) izolatların tür düzeyinde tanımlamaları yapıldı ve antimikrobik duyarlılıkları test edildi. Antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesinde Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) kriterleri kullanıldı⁽⁷⁾.

İstatistiksel analizler SPSS istatistik yazılımı (sürüm 22; SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (IQR: çeyrekler arası aralık) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde gösterildi.

Çalışma için hastanemizin Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: 2022/14-08, Tarih: 25.08.2022).

BULGULAR

Hematoloji/onkoloji servisinde 2007-2021 yılları arasında 23602 hasta, 112764 hasta günü hastanede yattı. Bu dönemde kan ve kateter kültürlerinde toplam 2037 üreme ve bunların 77'sinde (%3.78) *Pseudomonas* spp. üremesi saptandı. Tekrarlayan üremeler çıkarılınca çalışma dönemi olan on dört yıl içerisinde, hematoloji/onkoloji servisinde yatan toplam 29 hastada kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi tespit edildi. Dosyalarına ulaşamayan veya dosyalarında verileri eksik olan 13 hasta çalışmadan çıkarılınca toplam 16 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların medyan yaşı 32.5 ay (IQR: 78 ay) idi ve hastaların %50'si (n=8) erkekti. Hastalarda altta yatan en sık hastalıklar sırasıyla akut lenfoblastik lösemi (%43.8, n=7), nöroblastom (%31.5, n=5), akut myeloblastik lösemi (%12.5, n=2), medulloblastom (%6.3, n=1) ve osteosarkomdu (%6.3, n=1). Hastaların hastanede toplam yatış süresi medyan 27.5 (IQR: 13.7) gün idi. Hastalar klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde %93.8'inde (n=15) ateş yüksekliği, %18.8'inde (n=3) mukozit ve %37.5'unda (n=6) anal lezyon mevcuttu. Anal lezyon olan hastaların dördünde anal bölgede dermatit, ikisinde ise anal fissür bulunmaktaydı.

Hastalar laboratuvar verileri açısından değerlendirildiğinde nötropeni olguların %68.8'inde (n=11) vardı ve üreme öncesi medyan nötropeni süresi yedi (IQR: 12.2) gündü. Olguların %75'inde (n=12) trombositopeni mevcuttu ve %81.3'ünde (n=13) CRP artmıştı. Hastalar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların %81.3'ünde (n=13) santral venöz kateter mevcuttu. Bu kateterlerin %92.3'ü (n=12) port kateterdi. Kateteri çıkarılan iki (15.4%) hastadan birinde Gram negatif bakteri üremesi nedeniyle subklaviyen kateter, ve diğer hastada uygun tedaviye rağmen tekrarlayan üremeleri olması nedeniyle port kateter çıkarılmıştı. Hastalar üreme öncesi son bir ayda antibiyotik kullanımları açısından değerlendirildiğinde %50'sinin (n=8) medyan yedi (IQR: 13.5) gün süre ile antibiyotik kullanma öyküsü mevcuttu. Üreme öncesi son üç günde antipsödomonal

tedavi alan hasta oranı ise %12.5 (n=2) idi. Bu iki hastadan biri piperasilin/tazobaktam diğeri ise karbapenem tedavisi almıştı ve her iki hastada da üremeler bu antibiyotiklere dirençli bulunmuştu. Çalışmamızda antipsödomonal profilaksi alan hasta yoktu. Tablo 1’de hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ve risk faktörleri gösterilmiştir.

Hastaların %68.8’inde (n=11) *P. aeruginosa*, 18.8’inde (n=3) *Pseudomonas putida* ve %12.5’unda (n=2) *Pseudomonas* spp. üremesi oldu. *Pseudomonas* spp. üremelerinin yıllara göre dağılımına bakıldığında en fazla üremenin beşer (%31.2) hasta ile 2014 ve 2019 yıllarında olduğu saptandı. Şekil 1’de *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların yıllara göre dağılımı gösterilmiştir. Hastaların bu üremeleri antibiyotik duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde üremelerin hepsi seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlıydı. Üremelerin %12.5’inde (n=2) karbapenem direnci vardı ve direnç saptanan hastalarda bu üremeler farklı yıllarda saptanmıştı. Şekil 2’de *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılık oranları gösterilmiştir. Hastaların 13’ü (%81.2) uygun başlangıç tedavisi almışken 3’ü (%18.8) uygun olmayan başlangıç tedavisi almıştı. Hastalar antibiyotik tedavileri açısından değerlendirildiğinde %31.3’ü (n=5) monoterapi, %68.8’i (n=11) antipsödomonal etkili birden çok tedavi kullanarak kombinasyon tedavisi almıştı. Tedavide en sık kullanılan antibiyotikler %75 (n=12) oranıyla aminoglikozitler, %62.5 (n=10) oranıyla meropenem ve %50 (n=8) oranıyla piperasilin/tazobaktamdı ve olguların %50’sinde (n=8) tedavi değişikliği yapılması gerekmişti. Hastaların medyan tedavi süresi 16.5 (IQR: 7) gündü. Hastaların %93.8 (n=15) yatışında üreme sonrası ekokardiyografi çekilmişti ve normal olarak sonuçlanmıştı. Hastaların kültürde üreme sonrası izleminde prognozları değerlendirildiğinde %12.5’nin (n=2) yoğun bakım ve inotrop, %6.3’ünün (n=1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 14-gün ile 30 günlük mortalite oranı %6.3 (n=1) idi. Nötropenik hastalar ANS sayısı $<0.5 \times 10^9/L$ ve $<0.1 \times 10^9/L$ olacak şekilde gruplandırılarak değerlendirildiğinde 14-gün ile 30-günlük mortalite oranı sırasıyla %9.1 (n=1) ve %14.3 (n=1) idi. Kaybedilen hasta ise iki yaşındaydı ve ateş yüksekliği, pansitopeni ve septik şok nedeniyle yoğun bakıma yatırıldığında akut lenfoblastik lösemi tanısı almıştı. Septik şok tablosunda olması nedeniyle hastaya meropenem, amikasin ve vankomisin tedavileri başlanmıştı. Yatışında alınan kan kültüründe *P. aeruginosa* üremesi olan hastanın kültür sonucu seftazidim, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozit, siprofloksasin ve karbapenem duyarlı sonuçlanmasına rağmen hasta antibiyotik tedavisinin ve yoğun bakım yatışının 72. saatinde kaybedildi. Tablo 2’de hastaların tedavileri ve prognoz verileri gösterilmiştir. Tablo 3’te tedavi değişikliği yapılan hastaların özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ve risk faktörleri.

Özellikler, n=16	
Hastaların özellikleri	
Yaş, ay, medyan (IQR)	32.5 ay (78 ay)
Cinsiyet, erkek, n (%)	8 (50)
Üreme öncesi hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	1 (7.7)
Üreme sonrası hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	22 (8.5)
Toplam hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	27.5 (13.7)
Altta yatan hastalık, n (%)	
Akut lenfoblastik lösemi	7 (43.8)
Nöroblastom	5 (31.3)
Akut myeloblastik lösemi	2 (12.5)
Medulloblastom	1 (6.3)
Osteosarkom	1 (6.3)
Üreyen bakteri, n (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (68.8)
<i>Pseudomonas putida</i>	3 (18.8)
<i>Pseudomonas spp.</i>	2 (12.5)
Klinik özellikler ve risk faktörleri, n (%)	
Ateş	15 (93.8)
Üreme öncesi ateş süre, gün, medyan (IQR)	1 (0)
Mukozit	3 (18.8)
Anal lezyon	6 (37.5)
Son 60 günde hastanede yatış öyküsü	11 (68.8)
Yoğun bakım yatış öyküsü	3 (18.8)
Santral venöz kateter	13 (81.3)
Port kateter	12 (92.3)
Subklavien	1 (7.7)
Kateter çıkarılması	2 (15.4)
Negatif kültür süresi, gün, medyan (IQR)	2.5 (4.7)
Total parenteral nutrisyon	2 (12.5)
Eşlik eden bakteriyel üreme*	1 (6.3)
Laboratuvar test sonuçları, n (%)	
Nötropeni	
ANS <0.5 x10 ⁹ /L	11 (68.8)
ANS <0.1 x10 ⁹ /L	7 (43.8)
Üreme öncesi nötropeni süresi, gün, medyan (IQR)	7 (12.2)
Üreme sonrası nötropeni süresi, gün, medyan (IQR)	11 (13.2)
Trombositopeni <150 x10 ⁹ /L	12 (75)
Üreme öncesi trombositopeni süresi, gün, medyan (IQR)	8.5 (21.2)
Üreme sonrası trombositopeni süresi, gün, medyan (IQR)	13 (8.7)
C-reaktif protein > 0.5 mg/dL	13 (81.3)
Tedavi öyküsü, n (%)	
Son bir ayda antibiyotik tedavisi öyküsü	8 (50)
Piperasilin/tazobaktam	6 (37.5)
Karbapenem	4 (25)
Aminoglikozit	2 (12.5)
Glikopeptit	4 (25)
Üreme öncesinde antibiyotik süresi, gün, medyan (IQR)	7 (13.5)
Üreme öncesi son 3 günde antipsödomonal tedavi	2 (12.5)

IQR: Çeyrekler arası aralık, ANS: absolü nötrofil sayısı

* Koagülaz negatif stafilokok

Tablo 2. Hastaların tedavileri ve prognozu.

Özellikler, n=16	
Antibiyotik tedavisi, n (%)	
Piperasilin/tazobaktam	8 (50)
Aminoglikozit	12 (75)
Meropenem	10 (62.5)
Siprofloksasin	1 (6.3)
Sefoperazon-sulbaktam	4 (25)
Uygun başlangıç tedavisi alan hastalar, n (%)	13 (81.2)
Uygun olmayan başlangıç tedavisi alan hastalar, n (%)	3 (18.8)
Monoterapi	5 (31.3)
Kombinasyon tedavi*	11 (68.8)
Tedavi değişikliği	8 (50)
Dirençli üreme nedeniyle tedavi değişikliği	3 (37.5)
Tekrarlayan üreme nedeniyle tedavi değişikliği	2 (25)
Akut faz artışı nedeniyle tedavi değişikliği	2 (25)
Genel durumda kötüleşme nedeniyle tedavi değişikliği	1 (12.5)
Tedavi süresi, gün, medyan (IQR)	16.5 (7)
Diğer tedaviler, n (%)	
GCS-F	4 (25)
Granülosit	1 (6.3)
Ekokardiyografi, n (%)	
Normal	15 (93.8)
Prognoz, n (%)	
Üreme nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı	2 (12.5)
İnotrop ihtiyacı	2 (12.5)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	1 (6.3)
Tüm hastalar	
14-günde mortalite	1 (6.3)
30-günde mortalite	1 (6.3)
ANS <0,5 x10⁹/L olan hastalar	
14-günde mortalite	1 (9.1)
30-günde mortalite	1 (9.1)
ANS <0,1 x10⁹/L olan hastalar	
14-günde mortalite	1 (14.3)
30-günde mortalite	1 (14.3)

IQR: Çeyrekler arası aralık, GXS-F: granülosit koloni stimulan faktör

*Birden fazla antipsödomonal antibiyotik kullanımı

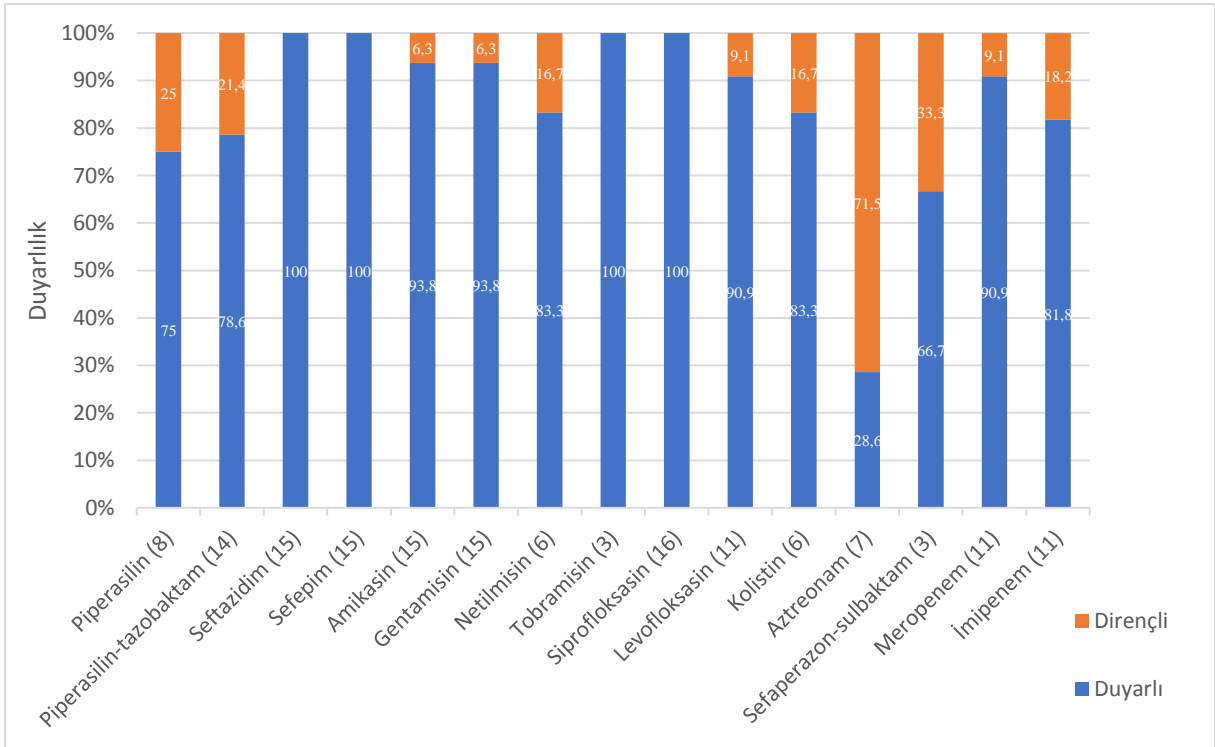
Tablo 3. Tedavi değişikliği yapılan hastaların özellikleri.

Olgu No	Yaş (ay)	Cinsiyet	Tanı	Üreyen Bakteri	Başlangıç Tedavisi	Tedavi Değişikliği	Tedavi Değişiklik Nedeni	Toplam Tedavi Süresi (gün)
1	207	E	Osteosarkom	<i>Pseudomonas putida</i>	Sefoperazon/sulbaktam	Tedavinin 4. gününde piperasilin/tazobaktam olarak değiştirilmiş	Kültürde sefoperazon/sulbaktam dirençli üreme olması	14
2	36	K	ALL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam ve amikasin	Tedavinin 3. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Akut faz artışı nedeniyle	16
3	25	E	AML	<i>Pseudomonas putida</i>	Sefoperazon/sulbaktam ve amikasin	Tedavinin 3. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Akut faz artışı nedeniyle	17
4	13	K	ALL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam ve amikasin	Tedavinin 3. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Kültürde piperasilin/tazobaktam dirençli üreme olması	15
5	41	K	Nöroblastom	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam	Tedavinin 3. gününde amikasin eklenmiş ve 7. gününde meropenem olarak değiştirilmiş	Tekrarlayan üreme olması	21
6	22	E	Nöroblastom	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam ve amikasin	Tedavinin 4. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Genel durumda kötüleşme	21
7	40	E	Nöroblastom	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam	Tedavinin 11. gününde meropenem olarak değiştirilmiş	Tekrarlayan üreme olması	25
8	120	K	AML	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem	Tedavinin 3. gününde piperasilin/tazobaktam ve amikasin olarak değiştirilmiş	Kültürde meropenem dirençli üreme olması	22

E: Erkek, K: Kadın, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloblastik lösemi



Şekil 1. *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların yıllara göre dağılımı.



Not: Parantez içinde duyarlılık testi çalışılan örnek sayıları verilmiştir.

Şekil 2. *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılık oranları.

TARTIŞMA

Çalışmamızda on dört yıllık süre boyunca hematoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan 16 çocuk hasta değerlendirildi. Hastaların %68.8'inde nötrofil sayısı 500'ün altındaydı ve %93.8'inde ateş yüksekliği vardı. Üremelerin hepsi seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlıydı ve üremelerin %12.5'inde karbapenem direnci vardı. Hastaların %12.5'nin yoğun bakım ihtiyacı olmuştu ve 30-günlük mortalite oranı %6.3 idi.

Çocuk hematoloji/onkoloji hastalarında primer hastalıklarının tedavilerindeki gelişmelere rağmen enfeksiyöz komplikasyonlar hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir^(11,12). Bu hasta grubunda bakteriyemide en sık tanımlanan etkenler Gram pozitif bakteriler olmasına rağmen Gram negatif bakteriler daha yüksek mortaliteye neden olmaktadır⁽¹⁴⁾. Hematoloji/onkoloji hastalarında bakteriyemi için risk faktörleri arasında genç yaş, nötropenin derinliği ve süresi, intravasküler kateterler, altta yatan hastalık durumu, kemik iliğinin düzelmemesi, yüksek ateş ve immüno-supresif olarak daha fazla antineoplastik rejim kullanımı gibi durumlar yer almaktadır⁽²⁾. *Pseudomonas* spp. de bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olan Gram negatif etkenler arasında yer almaktadır⁽¹⁸⁾.

Kim ve ark.'nın⁽⁸⁾ *P. aeruginosa* bakteriyemisi olan 36 febril nötropenik çocuk hastada yaptığı çalışmada ortalama yaş 9.5 ± 5.4 yıl ve akut miyeloid lösemi (%41.7) ile akut lenfoblastik lösemi (%33.3) en sık altta yatan hastalıklar olarak saptanmıştır. Çalışmalarında hastaların %94.4'ünde santral venöz kateter (%75 Hickman kateter ve %19.4 port kateter) olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması daha küçüktü ve altta yatan hastalık olarak akut lenfoblastik lösemi daha sık olarak görülmüştü. Ayrıca santral venöz kateteri olan hasta oranı %81.3 oranıyla daha düşüktü ve farklı olarak büyük çoğunluğunu port kateter oluşturmaktaydı.

Türkiye'de Akyol ve ark.⁽¹⁾ 19 yıllık süre boyunca nozokomiyal *P. aeruginosa* bakteriyemisi saptanan 1705 hastayı değerlendirmiştir. Çalışmalarında 2001-2002 yıllarına kıyasla 2018-2019 yıllarında amikasin (%31.1 - %20.4) ve meropenem (%34.4 - %22.8) direncinde anlamlı bir azalma olduğu ancak karbapenem dirençli suşlarda ise siprofloksasin (%58 - %79) ve sefepim (%46 - %72) direncinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Özdemir ve ark.'nın⁽¹³⁾ 68 erişkin yanık hastasını değerlendirdiği çalışmada ise *Pseudomonas* spp. bakteriyemisi olan hastalarda karbapenem direnç oranı %60 olarak bildirilmiştir. Mattei ve ark.'nın⁽¹¹⁾ yaptığı bir çalışmada 10 yıl süre ile hematoloji/onkoloji servisinde yatan çocuk hastalarda *P. aeruginosa* bakteriyemisi oranı Gram negatif etkenler içinde %21.9 olarak saptanmıştır. Sefepim/seftazidim direnç oranını %11.1 piperasilin/tazobaktam direnç oranını %7.1 bildirmiştir ve aminoglikozid ve karbapenemlere ise direnç saptanmamıştır. Averbuch ve ark.'nın⁽³⁾ malignite tanılı çocuk hastaları değerlendirdiği bir çalışmada *P. aeruginosa* üremelerinin seftazidim direnç oranını %15.7, piperasilin/tazobaktam direnç oranını %19.6, gentamisin direnç oranını %17.6 ve karbapenem direnç oranını %17.6 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise sefepim ve seftazidimde direnç saptanmamasına rağmen piperasilin/tazobaktam direnç oranı %21.4, amikasin/gentamisin direnç oranı %6.3 ve karbapenem direnç oranı %12.5 olarak saptanmıştı. Direnç oranlarındaki farklılıklar aynı ülke veya coğrafi bölgedeki merkezler arasında önemli epidemiyolojik farklılıkları, hastane enfeksiyon önleme önlemlerine uyum oranlarındaki farklılıkları veya konağın farklı klinik özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir.

Febril nötropenik hastalarda ampirik tedavi antipsödomonal etkinliği olan antibiyotiklerle monoterapi veya geniş spektrumlu antibiyotiklerle kombinasyonlar şeklinde uygulanır⁽⁵⁾. Çocuklarda febril nötropeni kılavuzunda, hematolojik/onkolojik maligniteli veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu alıcısı olan, dirençli enfeksiyon riski düşük ve klinik olarak stabil hastalar için, antipsödomonal etkili ve karbapenem olmayan β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu veya dördüncü kuşak sefalosporin ile monoterapi önerilir. Klinik olarak stabil olmayan hastalar da ise dirençli enfeksiyon riski düşük olsa bile tekli karbapenem veya yanında ikinci bir Gram negatif etkili ajan ve glikopeptit önerilir⁽¹⁰⁾. Tan ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ 2517 febril nötropenik çocuk hastayı değerlendirdiği bir meta-analizde piperasilin/tazobaktam ve meropenemin diğer antipsödomonal β -laktam antibiyotikler ile karşılaştırıldığında tedavi başarısının daha yüksek ve daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalar antibiyotik tedavileri açısından değerlendirildiğinde büyük çoğunluğu (%68.8) antipsödomonal etkili birden çok tedavi kullanarak kombinasyon tedavisi almıştı. Caselli ve ark.'ın⁽⁶⁾ 127 çocuk hematoloji/onkoloji hastasında yaptığı çalışmada *P. aeruginosa* bakteriyemisinde 30-günlük mortalite oranı %19.6 ve çoklu ilaç dirençli üremelerde ise bu oran %35.8 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise mortalite % 6.3 oranı ile daha düşük saptandı. Çalışmamızda hastalarda mortalite oranının

diğer çalışmalara göre düşük olması üremelerde direnç oranlarının daha düşük olması ve hastaların büyük kısmına uygun başlangıç tedavisi başlanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı öncelikle verilerin tek bir merkezden elde edilmiş olması nedeniyle çalışma grubundaki hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Bunun dışında diğer kısıtlılık ise çalışmanın bazı verilerin eksik olmasına yol açabilecek şekilde retrospektif olarak tasarlanmış olmasıdır. Ancak, çalışmamız çocuk hematoloji/onkoloji hastalarında *P. aeruginosa* bakteriyemisi hakkında ülkemizde yayınlanan sınırlı çalışmalardandır.

On dört yıllık süre boyunca hemotoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan çocuk hastaları değerlendirildiğimiz çalışmamızda hastaların çoğunun nötropenik olduğunu ve çoğunun port kateterinin olduğunu gördük. Hastalarımızdan izole edilen *Pseudomonas* spp. suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değerlendirildiğinde üremelerin hepsinin seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlı olduğunu mortalite oranının literatüre göre düşük olduğunu gördük.

Etik Kurul Onayı: S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2022/14-08, Tarih: 25.08.2022).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approved by U.H.S. Behçet Uz Pediatrics and Surgery Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 2022/14-08, Date: 25.08.2022).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Al-Mulla NA, Taj-Aldeen SJ, El Shafie S, Janahi M, Al-Nasser AA, Chandra P. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. *Infect Drug Resist.* 2014;7:289-99. <https://doi.org/10.2147/IDR.S70486>
2. Averbuch D, Avaky C, Harit M, et al. Non-fermentative gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-year single-center experience. *Infection* 2017;45(3):327-34. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0988-1>
3. Bodro M, Sabé N, Tubau F, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2015;99(3):616-22. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000366>
4. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, et al. Diagnosis and management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients-A systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1800. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081800>
5. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, et al. Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2010;95(9):1612-5. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.020867>
6. Kim HS, Park BK, Kim SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):500. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2597-0>
7. Kishimoto K, Kasai M, Kawamura N, Otake S, Hasegawa D, Kosaka Y. Clinical characteristics and risk factors for mortality in children with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A retrospective review at a paediatric tertiary centre. *J Paediatr Child Health.* 2021;57(12):1976-80. <https://doi.org/10.1111/jpc.15634>
8. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e270-e80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30725-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30725-7)

9. Mattei D, Baretta V, Mazzariol A, et al. Characteristics and outcomes of bloodstream infections in a tertiary-care pediatric hematology-oncology unit: A 10-year study. *J Clin Med*. 2022;11(3):880. <https://doi.org/10.3390/jcm11030880>
10. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2417-26. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1797-4>
11. Raad C, Behdenna A, Fuhrmann C, et al. Trends in bacterial bloodstream infections and resistance in immuno-compromised patients with febrile neutropenia: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2921-30. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04056-5>
12. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia-Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246654>
13. Tan X, Li Y, Xi J, et al. Comparative efficacy and safety of antipseudomonal β -lactams for pediatric febrile neutropenia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e27266. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027266>
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: <http://www.eucast.org>.
15. Zhao Y, Lin Q, Liu L, et al. Risk Factors and Outcomes of Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection in Adult Patients With Acute Leukemia. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Suppl 4):S386-93. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1522>
16. Akyol D, Karatas M, Aydemir S, et al. Antibacterial resistance patterns and incidence of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a tertiary-care educational hospital in Turkey: a perspective between 2001 and 2019. *Acta Medica Mediterranea*. 2022;38:985. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2022_2_151
17. Özdemir B, Akıncı E, But A, et al. Bloodstream infections in severe burn patients: Epidemiology, microbiology, laboratory features, and risk factors associated with mortality. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2022;11:47. <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2022.2022.47>