

2000-2004 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARINDAKİ KÜLTÜRLERDE ÜREME ORANLARI, ÜREYEN ETKENLER VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİ*

Tiraje CELKAN*, Şükufe DİREN**, İsa ÖZYILMAZ*, Serap KARAMAN*, Aylin CANBOLAT*, Alp ÖZKAN*, Hilmi APAK*, İnci YILDIZ*

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Malign hastalıkları nedeni ile kemoterapi alan hastalardaki en önemli tedavi komplikasyonu enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar, kemoterapi doz yoğunluğunun ve bütünlüğünün bozulmasının yanında, mortalite ve morbiditeye de neden olur. Bu çalışmada Pediatrik Hematoloji-Onkoloji servisinde febril nötropeni nedeni ile takip edilen hastalardan son 4 yılda alınan kültürler incelenerek üreme oranlarının, üreyen etkenlerin identifikasyonunun ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Alınan 743 kan kültüründen 119'unda (% 16) üreme saptanmıştır (% 62 Gram pozitif bakteri, % 34 Gram negatif bakteri ve % 4 mantar). Kan kültürü dışında alınan 1914 örneğin kültürlerinde ise % 31'inde Gram pozitif bakteri, % 48'inde Gram negatif bakteri ve % 21'inde mantar üremiştir. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, S.aureus suşlarında metisilin direncinde, alfa-hemolitik streptokok ve pnömokok suşlarında penisilin direncinde, Klebsiella suşlarında 3.kuşak sefalosporin direncinde biraz yüksek oranlar bulunsa da suş sayıları anlamlı bir direnç yüksekliğine hükmetmek için yeterli değildir. Bu durumda merkezimizde antibiyotik direnci halen çok önemli bir sorun olarak görülmemektedir.

Anahtar sözcükler: bakteremi, çocukluk çağı, direnç, febril nötropeni, izole edilen etkenler

SUMMARY

The Growth Rates, Isolated Agents and their Antibiotic Resistance in Febrile Neutropenic Attacks between 2000-2004 Years

Infections are the most important complication of patients receiving chemotherapy for neoplastic diseases. Morbidity and mortality remain high, as well as the potential impact of these complications on the projected dose-intensity of chemotherapy. With the aim of performing an evaluation of microbiological information including the number of taken cultures, the positivity ratio, type of isolated pathogens and its antibiotic susceptibility pattern, we conducted a 4 year retrospective documentation in Pediatric Hematology-Oncology Department of Cerrahpasa Faculty of Medicine.

A total of 743 blood cultures were taken and in 119 (16 % of them) a pathogen was isolated. The microorganisms isolated were Gram positive cocci in 62 %, Gram negative rods in 34 % and fungi in 4 % of positive cultures. In cultures of 1914 specimens other than blood, aetiologic pathogens were Gram positive cocci (31 %), Gram negative rods (48 %) and fungi (21 %). The antibiotic resistance of some pathogens, e.g. methicillin resistance in S.aureus, penicillin resistance in alpha-hemolytic streptococcus and S.pneumoniae and third-generation cephalosporin resistance in Klebsiella are found higher than expected but the number of isolates are not enough to reach a reliable conclusion. For the time being the antibiotic resistance does not look as a serious problem in our center.

Keywords: bacteremia, children, febril neutropenia, isolates, resistance

Yazışma adresi: Tiraje Celkan, Armakent B2/8 Konaklar Mah. Şebboy Sok. 4.Levent, 80620 İSTANBUL

Tel.: (0212) 414 30 00/21956 - 283 6922

e-posta:tirajecelkan@yahoo.com

Alındığı tarih: 05.05.2005, revizyon kabulü: 12.10.2005

* Febril Nötropeni Simpozyumu'nda 5 poster olarak sunulmuştur (Şubat 2005, Ankara).

GİRİŞ

Febril nötropeni (FN), kemoterapinin yaşamı tehdit eden en önemli yan etkisidir. Bodey ve ark.⁽³⁾ tarafından nötropenik hastalarda enfeksiyon tanımlaması yapıldıktan sonra bu hastalarda empirik antibiyotik tedavisi uygulamaları kanser tedavilerinin vazgeçilmez olan destek tedavisinin bel kemiğini oluşturmuştur. Her ne kadar bu uygulama ile üreyen etken saptanmasında sorunlardan bahsedilse de sonuç olarak enfeksiyondan kaybedilen hasta sayısı çok azalmıştır^(8,11).

Nötropenik ve kanserli hastalarda enfeksiyonlara neden olan bakterilerin spektrumunda son 20-30 yılda önemli değişiklikler olmuştur⁽²⁸⁾. Febril nötropeni kavramının ortaya konulduğu ve çalışmaların başladığı 30-40 yıl önce etkenlerin üçte ikisi Gram negatif çomaklar, üçte biri Gram pozitif koklar olarak verilmekte idi. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) verilerine göre 1980'lerin ortalarından itibaren Gram pozitif enfeksiyonlar artmaktadır⁽¹⁰⁾. Bu artışa neden olarak sitozin arabinozid gibi güçlü kemoterapötik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit, derin ve uzun süreli nötropeni, uzun süre kullanılan kalıcı damar içi kateterleri, florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi, anti-asit ve histamin 2 blokerlerin kullanımı suçlanmaktadır. Bu bakterilerin bazıları normal florada da bulunduğu için özellikle kan kültürlerinde üretilince kontaminant mı yoksa etken mi olduklarının belirlenmesi için birden fazla kültürde üreme ve klinik durumun dikkate alınmasının gerektiği belirtilmektedir⁽¹⁴⁾. Tedavisi oldukça güç, mortalite ve morbiditesi yüksek olan enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalardaki çoğul antibiyotik direncinin önüne geçebilmek amacı ile her hastane dirençli bakteri florasını ve bunların antibiyotik duyarlılıklarını iyi izlemelidir. Rasyonel antibiyotik tedavisi sağlanarak gereksiz antibiyotik uygulamalarından kaçınılmalıdır. Hastane enfeksiyon kontrol komitelerine özellikle bu grup enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde önemli görevler düşmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı febril nötropeni nedeni ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim dalında 2000-2004 yılları arasında takip edilen kanserli çocuklardan alınan kültürlerde üreme oranlarını, üreyen etkenleri ve antibiyotik dirençlerini saptamak; tanıda katkılarını değerlendirmek ve yıllar içindeki değişimini görerek daha nitelikli empirik antibiyotik tedavi şemaları belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim dalında 2000-2004 yılları arasında takip edilen kanserli çocuklardan alınan kültürler ve üremeler değerlendirilmiştir. Üreyen etkenler Gram pozitif bakteri, Gram negatif bakteri ve mantar olarak gruplandırılarak incelenmiş ve direnç-

duyarlılık tabloları yapılmıştır.

Kemoterapi aldıktan sonra aksiller yoldan ateşin bir kez $> 38^{\circ}\text{C}$ veya en az bir saat süreyle $> 37.5^{\circ}\text{C}$ olduğu anda mutlak nötrofil sayısı (MNS) $< 500/\text{mm}^3$ olan veya MNS $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, ancak 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar febril nötropeni protokolüne alınmıştır.

Febril nötropeni protokolu olarak Ocak 2000 - Ocak 2002 arasında seftazidim+ amikasin, Ocak 2002 - Ocak 2004 arasında sefepim kullanılmıştır.

Her hastadan protokola başlamadan önce en az 2 kez kan ve 1 kez idrar kültürü ve klinik şüpheye göre boğaz, dışkı ve lezyon yeri kültürleri alınarak rutin laboratuvar yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Tüm üreyen suşların NCCLS önerileri doğrultusunda kemoterapötik duyarlılıkları belirlenmiştir.

Dört yıllık dönem içinde BACTEC 9050 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems) otomatik kan kültür sistemi ile 743 kan kültürü, kan dışındaki örneklerden ise standart yöntemlerle 1914 kültür yapılmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Kemoterapi alan hastalarda allopurinol, antibiyotik, bleomisin, sitarabin ya da alta yatan hastalığa bağlı ateş olabilir ancak tedavi edilmeyen nötropenik ve bakteremisi olan olguların ateş saptanmasını takiben ilk 48 saatte ölüm oranı % 40 gibi yüksek bir rakam olduğu için bu tip hastalardaki ateşe aksi ispat edilene ya da nötropeniden çıkıncaya kadar enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülerek yaklaşım yapılır. Tedavinin ateşin saptanmasını takip eden ilk birkaç saat içinde yapılması ise başarı oranlarını etkileyecektir. Bu uygulamanın yerleşmesi sonucunda Gram negatif bakteri enfeksiyonlarına bağlı ölümler % 10'lara ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında % 6'lara gerilemiştir^(18,19). Önerilen sabit bir antibiyotik ya da kombinasyon yoktur^(9,17,19,29). Tedavi başarısı kişiye bağlı özellikler, merkezin flora ve direnç durumu, alta yatan hastalık gibi bir çok parametreden etkilendiği için önerilen sabit bir ilaç, geçmişte olmadığı gibi gelecekte de olamayabilir. Genel olarak tedavi yanıtı % 30-70 arasında değişir ve genel sağ kalım oranı % 90'ların üzerindedir^(19,27). Nedeni belli olmayan ateşte modifikasyonsuz başarı % 42-84, dokümanite enfeksiyonlarda ise % 16-67 olarak daha düşük bulunmaktadır⁽¹⁹⁾. Giderek maliyet ve yan etki konularının tedavi başarısı kadar önem kazanması ile birlikte mümkün olan en geniş etkiye en az ilaçla ulaşma politikası taraftar kazanmaktadır⁽²⁶⁾.

Febril nötropenik hastaların % 20-30'u bakteremi, % 20'si klinik enfeksiyon, % 20'si bakteremik olmayan mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyon ve geri kalan % 30-40'ı nedeni bilinmeyen ateş kaynaklıdır^(19,26). Bölümümüzde 4

yıllık dönem içinde alınan 743 kan kültüründen 119'unda (% 16) üreme saptanmıştır (Tablo 1). Yıllar içinde bu oran % 12-20 arasında değişerek literatürdeki rakamlarla çok uyumlu bulunmuştur. Bu dönemde kan kültürü dışında 1914 kültür alınmış ve bunların da 363'ünde (% 19) üreme görülmüştür. Yine yıllara göre bakıldığında üreme oranı % 13-25 arasında değişerek diğer merkezlerin sonuçlarına benzer şekilde saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1: Kan kültürlerinde üreme oranları.

Yıl	Sayı	Üreme, n (%)	
		Pozitif	Negatif
2000	181	27 (15)	157 (85)
2001	208	41 (20)	167 (80)
2002	182	31 (17)	151 (83)
2003	172	20 (12)	152 (88)
Toplam	743	119* (16)	627 (84)

* 74 (% 62) Gram pozitif bakteri, 40 (% 34), Gram negatif bakteri, 5 (% 4) mantar.

Kanser tedavi şemaları belirlenirken maliyet konusu artık en gelişmiş ve zengin ülkelerde dahi önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Febril nötropeni kanser tedavi maliyetinin artmasında önemli bir faktördür. Mikrobiyolojik kültürler, antibiyotik ve özellikle antifungallere harcanan para bazen kanser kürü için harcanan tutarı geçmekte ve hastane yatışlarında uzamalara neden olmaktadır. Bu nedenle günümüzde yapılan her tetkikin tanınasal değeri, maliyet ve yarar tartışmaları yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada BOS'ta mantar kültürü istendiğinde 999 dolar ve 67 saat, ARB araştırılmasında ise 1662 dolar ve 124 saat gerektiği gösterilmiştir⁽¹³⁾. Febril nötropeni sırasında BOS kültürü rutin bir tarama değildir, ancak hastalarımızın çoğunun nötropenik olan lösemi olguları olması nedeni ile intratekal tedavileri sırasında BOS kültürleri rutin olarak alınmakta idi. Rutin olarak alınan BOS kültürlerinde kontaminasyonla uyumlu olan KNS (koagülaz negatif stafillokok) infeksiyonlarının saptanması ve klinik yararının olmadığı görüldüğü için bu pahalı uygulamaya son verilmiştir (üreme oranı 8/504 = % 1.5).

Ateş devamında kan kültürü tekrarlanması halen birçok

merkezde rutin olarak uygulanan bir yöntemdir⁽¹⁴⁾. Diğer bir çalışmada ise ateş devam ettiği sürece tekrar kan kültürü alınmasının, düşünüldüğünün aksine tanıya etkisinin çok fazla olmadığı son yıllarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Bu çalışmada tekrarlanan kültürlerin % 84'ünde üreme saptanmazken sadece % 2.5'inde yeni bir etken, % 5'inde ise kontaminasyon saptanmıştır. Bu literatür bilgileri ve verilerimiz ışığında ateşin devam ettiği nötropenik hastalarda kan kültür alınmasının devamının çok belirgin bir getirisinin olmadığı görülerek, bu uygulama sonlandırılmıştır.

İnfeksiyon odağı saptanmış olan nötropenik hastaların tedavisi odak saptanmayanlara göre daha zordur. Odak saptanan febril nötropenik hastaların % 20'si kaybedilirken odak saptanmayanlarda bu oran % 5 civarında kalmaktadır⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda üremenin en yüksek oranda saptandığı (% 48) lezyon yeri kültürlerinin bu tür hastalarda etkenin saptanmasında en yardımcı olan kültür olduğu görülmüştür (Tablo 2). Bu tip lezyonu olan hastalarda (cilt, göz, yara) kültür alım oranını arttırarak ve direkt yayma yaparak tanıya gitmek rutin uygulamaya sokulmuştur. Aspirat alınamayan şüpheli lezyonlarda içinde az miktarda serum fizyolojik bulunan steril enjektörle lezyona girilip aspire edilerek yapılan uygulama sonucunda kültür üremesi saptadığımız olgularımız da olmuştur.

Gram pozitif bakterilerle olan infeksiyonların çok azı hızlı gidişli olup fatal sonuçlandığından dolayı, febril nötropenik hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisinde vankomisin veya diğer bir glikopeptidin yeri yoktur⁽¹⁴⁾. Yapılan EORTC çalışmalarında empirik vankomisin kullanımı ile ateş süresinde azalma olmasına rağmen, genel sağ kalıma etkisi olmadığı, karaciğer ve böbrek toksisitesini arttırdığı gösterilmiştir⁽⁶⁾. Empirik vankomisin kullanılmasına diğer bir engelse giderek artan vankomisin dirençli mikroorganizmaların varlığıdır. Özellikle vankomisin dirençli enterokokların (VRE) artışı ve tedavisinin güçlüğü, henüz yurdumuzda kullanıma girmeyen "linezolid" ve "synercid" gibi ilaçların yüksek riskli febril nötropenik hastalar için saklanması gerekli kılmaktadır.

Klinik verilerimize göre 2000-2004 yılları arasında kan kültürlerinde üreme oranı % 16 (yıllara göre % 12-20) olmuş, 119 üremenin % 62'si (% 54-71) Gram pozitif bakteri, % 34'ü

Tablo 2: Kan kültürünün dışındaki kültürlerde üreme.

Yıl	Boğaz salgısı	İdrar	Dışkı	BOS**	Lezyon yeri***	Toplam
2000	22/124 (18)*	13/106 (12)	2/43 (5)	1/238 (0.4)	39/78 (50)	77/589 (13)
2001	42/146 (29)	14/113 (12)	5/47 (11)	3/150 (2)	38/80 (48)	102/536 (19)
2002	79/173 (46)	10/88 (11)	7/41 (17)	4/112 (4)	11/25 (44)	111/439 (25)
2003	32/100 (32)	6/87 (7)	9/103 (9)	0/4 (0)	26/56 (46)	73/350 (21)
Toplam	175/543 (32)	43/394 (11)	23/234 (10)	8/504 (2)	114/239 (48)	363/1914 (19)****

*Etken üreyen/yapılan kültür (etken üreme yüzdesi); ** Beyin omurilik sıvısı; *** Deri, göz sürüntüsü vd.; **** 113 (% 31) Gram pozitif bakteri, 174 (% 48) Gram negatif bakteri, 76 (% 21) mantar.

(% 23-41) Gram negatif bakteri, % 4'ü (% 0-6) mantar olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Bu sonuçlar ülkemizden yayınlanan bir çalışma ile uyum göstermektedir⁽²³⁾. Bölümümüzde kateter kullanımı çok yaygın olmasa da Gram pozitif bakteri oranlarındaki yüksek değerlerin yoğun kemoterapiye bağlı gelişen mukozit sonrası endojen flora kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla beraber diğer bir neden, bölümümüzde kotrimoksazol ile antibakteriyel profilaksi kullanımı olabilir.

Bölümümüzde kan kültürlerinden izole edilen 74 Gram pozitif bakterinin 46'sı stafilokoktur ve bunlarda gentamisin, kloramfenikol ve vankomisin duyarlılıkları sırasıyla % 78, % 87 ve % 100 olarak bulunmuştur. *S.aureus* olan 8 suşun 4'ü (% 50), koagülaz negatif stafilokok olan 38 suşun 7'si (% 18) metisiline dirençli bulunmuş, metisiline dirençli suşlar eritromisin ve kotrimoksazole de direnç göstermiştir. *S.aureus* suşlarında % 50 metisilin direnci, suş sayısının azlığı nedeniyle kesin bir fikir vermemekte ise de izlenmesi gereken bir durum olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaneden erişkin bölümünden yapılan çalışmada benzer şekilde metisilin direnci stafilokok suşlarında % 61 oranında saptanmıştır⁽³¹⁾. Tüm suşlara oldukça etkili bulunmasına karşın kloramfenikol kemik iliği toksisitesi nedeni ile bölümümüzde çok tercih edilmemektedir.

Aminoglikozidler, özellikle de amikasin, antistafilokok etkisi iyi bilinen ve bu amaçla sık kullanılan ilaçlardır. İlk 2 yıllık dökümantasyon yapılan dönemde rutin febril nötropeni protokolümüzün içinde bulunan amikasin, ikinci 2 yıllık dönemde ise 3. günden sonra modifikasyon olarak protokole eklenen ilaç olarak kullanılmıştır.

Febril nötropeni protokollerimizde modifikasyon gereksinimlerinin ancak % 2.6'sı glikopeptid ilavesi şeklinde saptanmıştır⁽⁵⁾. Bu oran Cometta ve ark.⁽⁷⁾'nin % 37 oranına göre oldukça düşüktür. Metisilin direnci ve stafilokok üremeleri bölümümüzde yıllar içinde artsa da diğer merkezlerde⁽³⁰⁾ saptanan dirençli suşların henüz merkezimizde saptanmaması sevindiricidir.

Bölümümüzde kan kültürlerinden üretilen 13 alfa-hemolitik streptokok suşunun eritromisin ve seftriakson duyarlılıkları sırasıyla % 63 ve % 92 olarak bulunmuştur. Tüm suşlar kloramfenikol ve vankomisine duyarlı idiler. Kan kültürlerinden üretilen suşlarda penisilin direncinin MİK saptanarak bakılması gerekmektedir birlikte, NCCLS tarafından önerilmese bile disk difüzyonu ile bir fikir edinmek için yaptığımız deneylerde bu suşların % 63'ünün penisiline duyarlı oldukları görülmüştür. Kan kültürü dışındaki örneklerden toplam 24 alfa-hemolitik streptokok üremiştir. Bu suşlarda penisilin, eritromisin, seftriakson ve kloramfenikol duyarlılıkları sırasıyla % 63, % 58, % 75 ve % 88 olarak bulunurken, tüm suşlar vankomisine duyarlı bulunmuştur. Kan kültürü dışındaki örneklerden üretilen 6 *S.pneumoniae* suşunun 3'ü penisiline, 4'ü eritromisine, 2'si kloramfenikole dirençli bulunmuş, geri

kalan suşların tümü seftriakson, kloramfenikol ve vankomisine duyarlı bulunmuştur. Kan kültürlerinden toplam 3 *S.pneumoniae* suşu üretilmiş, bunlardan sadece biri kotrimoksazole dirençli bulunmuş, diğerleri ise denenen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Streptokokların etken olduğu infeksiyonlarda tedavi, tüm dünyada penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı artmakta olan direnç nedeni ile güçleşmektedir. Febril nötropenik hastalarda kinolon ve kotrimoksazol profilaksilerinden sonra streptokok suşları etken olarak daha sık saptanmaya başlamıştır⁽²²⁾. Penisilin dirençli suşlar genellikle makrolid, kotrimoksazol, kloramfenikol ve tetrasiklin gibi gruplara da dirençlidir.

Antibiyotik direnci streptokok suşları açısından birimizde henüz bir tehlike oluşturmamakla birlikte, bu suşların etken olduğu febril nötropeni ataklarında ateşli gün sayısının, Gram negatif suşların etken olarak saptandığı ataklara göre daha uzun olduğu izlenimi edinilmiştir (ortalama 8 gün ancak 14 güne kadar uzayan olgular oldu, oysa tüm febril nötropeni ile ilgili çalışmalarımızda ateşli gün sayısı ortalama olarak 1989-1992 yıllarında 5 gün, 1992-1997 yıllarında 4 gün, 1997-2002 yıllarında 5.3 gün, 2002-2004 yıllarında 4.9 gün ve 2004 yılında 5.1 gün olarak saptanmıştır)^(4,5).

Kan dışındaki kültürlerde saptanan etkenlerde ise Gram pozitif bakteri üreme oranı % 31, Gram negatif bakteri üreme oranı % 48 ve mantar üreme oranı ise % 21 olarak bulunmuştur. Bu infeksiyonlarda Gram negatif üremeler hâlâ yüksek bulunmaktadır. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella* febril nötropeni ataklarında oran olarak nispi azalma göstermekle beraber, bu bakterilerde artan direnç tedavi başarısını önemli ölçüde etkilemektedir^(15,16). Febril nötropeni nedeni ile tedavi edilen hasta grubunda Gram negatif infeksiyon sıklığı 1980'lerin ortalarından itibaren giderek azalmaktadır⁽⁸⁾. Ancak bu grup hastalarda febril nötropeni ile kaybedilen hastalardaki bakteriyel infeksiyonların çoğunda halen etkenin Gram negatif bakteriler olduğu da bilinmektedir. Bu infeksiyonlarda giderek yaygınlaşan ve çeşitlenen antimikrobik direnci uzun süre hastanede kalan bu grup hastaların tedavisinde ciddi sorunlar doğurmaktadır⁽¹²⁾. Bölümümüzde kan kültürlerinden izole edilen 13 *E.coli*, 11 *Klebsiella* ve 5 *Pseudomonas* suşunun duyarlılıkları tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre GSBL oluşumunun göstergesi olan 3.kuşak sefalosporin direncinin *Klebsiella* suşlarında yaygın olduğu görülmektedir. Buna karşın az sayıda izole edilmiş olsa da *Pseudomonas* suşlarının major antipsödomonal antibiyotiklere duyarlı bulunması sevindiricidir. Bakterilerin tamamının kotrimoksazole dirençli bulunması hastalara rutin olarak uygulanan profilaksi ile ilişkili olabilir.

Tablo 3: Kan kültürlerinden üreyen Gram negatif çomaklar ve antibiyotiklere duyarlılıkları.

Antibiyotikler	E.coli n:13	Klebsiella spp n:11	Pseudomonas spp n:5
Ampisilin	0		
Amoksisilin+klav.asit	3	0	
Sefuroksim	11	1	
Seftazidim	12	2	4
Seftriakson	8	4	
İmipenem	13	11	5
Gentamisin	11	3	3
Amikasin	12	6	5
Kotrimoksazol	0	0	0

Yapılan metaanalizlerde kinolon ve kotrimoksazol profilaksisinin Gram negatif bakteri infeksiyonlarının azalmasında etken olduğu ancak, fermentatif ve non-fermentatif çomaklarda değişik mekanizmalara bağlı çoklu direncin tedavide problem oluşturduğu görülmektedir^(20,21). Bu bakteriler içinde en büyük grubu genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) taşıyan *E.coli* ve *Klebsiella*'lar oluşturur. Bu mikroorganizmalar NNIS raporlarına göre hastane kaynaklı pnömonilerde % 67, idrar yolu infeksiyonlarında % 47, kateter infeksiyonlarında % 19, sepsis, intraabdominal ve cerrahi alan infeksiyonları ve endokarditlerin de önemli bölümünü oluşturur^(20,21). Avrupa'da 13 farklı ülkenin katılımı ile gerçekleştirilen çalışmada yoğun bakımlarda infeksiyonların % 57'si Gram negatif bakteri infeksiyonu olarak saptanmıştır⁽²⁵⁾. Hastane ortamında bulunan Gram negatif çomakların antibakteriyel kullanımı sonucu dirençlerinde belirgin bir artış olmaktadır. Bunda duyarlı bir suşun spontan mutasyon sonucunda ya da genetik transferle direnç kazanması, popülasyonda daha önceden var olan direncin ekspresyonu ya da dirençli suşun antibiyotik etkisinden seleksiyonla kurtulması ve bireyler arasında yayılması sorumlu tutulmaktadır⁽²⁰⁾. Bölümümüzde henüz Gram negatif infeksiyonlarda çoğul direnç problemimiz yoktur. Nadir olgularda sorun olan bu durum genellikle yoğun bakım, cerrahi ya da uzun süreli başka hastanelerde yatan hastalarımızda gözlenmiştir. Dört yıllık dönemde karbapenem dirençli Gram negatif çomak saptanmazken, özellikle *Klebsiella* suşlarında amikasin direncinin giderek arttığı gözlenmiştir. *Pseudomonas* suşlarında ise seftazidim direnci başlamıştır.

Profilaktik ya da doğru dozda kullanılmayan ve yeterli MİK düzeylerinin elde edilmediği 2. ve 3. kuşak sefalosporin kullanımı yaygın çoğul dirençli bakteri artışına neden olmaktadır. Bu etkenlerin tedavisinde karbapenem, karbapenem+aminoglikozid kombinasyonu ve kinolonlar önerilmektedir. Son yıllarda önerilen döngüsel antibiyotik kullanımının özellikle yoğun bakım ve hematoloji-onkoloji servislerinde direncin kırılmasında etkin olabileceği doğrultusundadır⁽¹⁾. Bölümümüzde genellikle 1-2 yılda febril nötropeniye kullanılan empirik antibiyotiklerin değiştirilmesinin

direnç konusunda yoğun problem yaşamamamızda bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Boğaz kültürlerinin febril nötropenik hastalardaki değeri halen tartışmalı konulardan biridir. Önerilen, şikayeti ve klinik bulgu olan olgularda kültürün alınmasıdır⁽¹⁴⁾. Ancak normal boğaz florasına ait mikroorganizma üremelerinin değerlendirilmesi sorun yaratmaktadır. Olgularımızda diğer hasta çocuk gruplarından farklı olarak febril nötropenik çocuklarda boğaz kültüründe Gram negatif üreme oranı % 45, mantar oranı ise % 21 olarak saptanmıştır. Bölümümüzde kan kültür üremelerinden daha önce boğazda saptadığımız mikroorganizmaların, genellikle bakteremilerde saptadıklarımızla aynı olması bu kültürlerin çocuk hasta takibinde değerli bir kılavuz kültür olabileceğini düşündürmektedir.

Mantarların febril nötropeni ataklarındaki oran ve saptanan cins ve tür sayısında artış olmuş ve tedavide mantar direnci de son dönemlerde önem kazanmaya başlamıştır⁽²⁾. Bölümümüzde antifungal profilaksi uygulaması yoktur. Buna rağmen son yıllarda özellikle flukonazol dirençli *Candida* türlerinde artış dikkatimizi çekmiştir. Bölümdeki inşaat dönemlerinde daha sık olmak üzere her dönemde mortal sonuçlanan *Aspergillus* infeksiyonları saptanmaktadır, ancak bu tip mantar infeksiyonlarında kültür üremeleri yerine radyolojik veriler tanıda daha yararlı olmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada bölümümüzde izole edilen bakteri ve mantar tipleri ve ilaç duyarlılıkları belirlenmiştir. Elde edilen veriler ve direnç profilleri febril nötropenik hastalarımızı tedavi ederken olası yanıtızlık, ilaç direnci ve ikincil infeksiyon gelişmesi açısından çok değerli sonuçlardır. Her merkez direnç ve hastane florasını bilerek ilaç seçimini yaptığı takdirde başarı oranlarının yükselmesi kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

1. Akalin H, Kahveci F, Ozakin C et al: Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU, Intensive Care Med 1999;25:1010-2.
2. Ankan S: Antifungal duyarlılık testlerinin klinik önemi, 6. Febril Nötropeni Simpozyumu s.49-51, Ankara (2005).
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, Ann Intern Med 1966;64:328-40.
4. Celkan T, Apak H, Özkan A ve ark.: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında takip edilen febril nötropeni atakları, "Kebudi R, Anak S, Vural S (eds): Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Merkezlerinde Febril Nötropeni Tanı ve Tedavi Uygulamaları, Çalışmaları ve Sonuçları, s.57-62", Febril Nötropeni Toplantıları, Abant (2004).
5. Celkan T, Apak H, Özkan A, Yüksel L, Yıldız İ: Febril neutropenia in pediatric oncology, Austral-Asian Cancer 2001;1:20-3.
6. Cometta A, Kern WV, Debock R and International Antimicrobial Therapy

- Group of the EORTC: Treatment with oral antibiotics of febrile neutropenia in onco-haematology. The experience of the EORTC antimicrobial group, *Presse Med* 2004;33(5):327-9.
7. Cometta A, Zinner S, Bock R et al: Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidim plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;2:445-52.
 8. de Pauw BE: Infections in patients with hematologic malignancies, "Rolston K, Rubenstein EB (eds): *Textbook of Febrile Neutropenia*" kitabında s.111-25, Martin Dunitz, London (2001).
 9. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV et al: Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia, *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
 10. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients, *Eur J Cancer* 1990;26(5):569-74.
 11. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Ankara (2004).
 12. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberrry C, Jones ME, Karlowisky JA, Sahm DF: Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2431-6.
 13. Haşçelik G: Klinik örneklerin işlenmesinde tartışılmalı konular: steril vücut sıvıları, 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.37-8, Kuşadası (2004).
 14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey P et al: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
 15. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE et al: Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species, *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1317-24.
 16. Kang CI, Kim SH, Park WB et al: Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Microb Drug Resist* 2005; 11:68-74.
 17. Link H, Böhme A, Comely OA et al: Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients, *Ann Hematol* 2003;(Suppl 2):105-17.
 18. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP: Coagulase-negative staphylococcal bacteremia: mortality and hospital stay, *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
 19. Maschmeyer G: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:205-12.
 20. Öncül O: Hastane kökenli gram negatif çomaklarda direnç, 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.94-7, Kuşadası (2004).
 21. Özgenç O: Hastane kökenli çoklu dirençli gram negatif çomaklarda tedavi seçenekleri. 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.98-103, Kuşadası (2004).
 22. Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, Casimir L, Lopardo H, Luppino V: *Viridans streptococci* bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors, *Eur J Cancer* 2003;39:1284-9.
 23. Senol E, Yetkin F, Guzel O et al: Spectrum and susceptibility profiles of pathogens isolated from neutropenic haematology patients, 6th International Symposium on Febrile Neutropenia, 26LI, Brussels (2003).
 24. Tabriz MS, Riederer K, Baran JR, Khatib R: Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and proposal for guidelines, *Clin Microbiol Infect* 2004;10:624-7.
 25. Verbist L: Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe, *Scand J Infect Dis* 1993;91 (Suppl): 14-24.
 26. Viscoli C: Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients, *Br J Hematol* 1998;102:879-88.
 27. Wade JC: Management of infection in patients with acute leukemia, *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315.
 28. Wade JC, Rubenstein EB, and the NCCN Guidelines Committee: Clinical practice guidelines for fever and neutropenia, *Oncology* 1999;13:197-257.
 29. Wenzel RP: Perspective: Attributable mortality- the promise of better antimicrobial therapy, *J Infect Dis* 1998;178:917-9.
 30. Yegin ZA, Sucak G, Önal B ve ark.: Otolog ve allogeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda kateter enfeksiyonları, 6. Febril Nötropeni Simpozyumu P033, Ankara (2005).
 31. Yılmaz M, Ar C, Öngören Ş ve ark: Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyoterapi, etkenler ve duyarlılıklar-Cerrahpaşa deneyimi, 6. Febril Nötropeni Simpozyumu s.165, P036, Ankara (2005).