



T. C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI**

**FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞMESİ BEKLENEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA DIŞKIDA VE BURUNDA DİRENÇLİ PATOJEN TAŞIYICILIĞININ
ARAŞTIRILMASI VE BU TAŞIYICILIĞIN FEBRİL NÖTROPENİ
PROGNOZLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. BURAK KÖMÜRCÜ
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL

2017



T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI

FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞMESİ BEKLENEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA DIŞKIDA VE BURUNDA DİRENÇLİ PATOJEN TAŞIYICILIĞININ
ARAŞTIRILMASI VE BU TAŞIYICILIĞIN FEBRİL NÖTROPENİ
PROGNOZLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. BURAK KÖMÜRCÜ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr.Elif Tükenmez Tigen

İSTANBUL
2017

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SAG-C-TUP-100616-0264 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren, araştırmaya teşvik eden başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Volkan Korten olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Lütfiye Mülazımoğlu Durmuşoğlu, Prof. Dr. Zekaver Odabaşı ve Doç. Dr. Uluhan Sili'ye; tüm asistanlık eğitimim süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Elif Tükenmez Tigen'e; birlikte çalışmaktan keyif duyduğum klinik uzmanlarımız, asistan doktor arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personellerimize teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmasında desteklerinden ötürü Prof. Dr. Tülin Fıratlı Tuğlular ve diğer Hematoloji Anabilim Dalı doktorlarına,

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Ufuk Hasdemir'e, Dr. Kübra Erdem ve katkısı olan diğer laboratuvar çalışanlarına,

İstatistik analizlerindeki emeklerinden dolayı Ferit Ün'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar hayatımın her döneminde bana destek veren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem, babam ve ablam başta olmak üzere tüm aileme; iyi günümde kötü günümde her zaman yanımda olduğunu bildiğim değerli eşim Dr. Özlem Yazar Kömürcü'ye ve bana yaşama sevinci veren oğlum Barış Kömürcü'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Burak KÖMÜRCÜ

Şubat 2017

ÖZET

Amaç: Febril nötropeni gelişmesi beklenen hematolojik maligniteli hastalarda dışkı ve burunda dirençli patojenlerle kolonizasyonun risk faktörlerini araştırmak, kolonize olan mikroorganizma ile febril nötropeni etkenlerini karşılaştırmak, kolonizasyonun hastaların prognozuna etkisini değerlendirmek ve bu hasta grubunda empirik tedavide değişiklik yapılıp yapılamayacağını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, gözlemsel bu çalışmaya Mayıs 2016 ve Aralık 2016 arasında 18 yaş ve üzeri Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisi ile Hematoloji Anabilim Dalı servislerinde yatmakta olan, febril nötropeni (FEN) gelişmesi beklenen hematolojik malignitesi olan hastalar ile febril nötropeni sebebiyle yatışı yapılmış olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı anamnezleri ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalardan rektal ve nazal sürüntü kültürleri tek bir hekim tarafından alındı. Alınan sürüntü örnekleri özel besiyerlerine ekilerek çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların varlığı araştırıldı.

Bulgular: Elli yedi hastanın 57 FEN atağı incelendi. En sık altta yatan primer hastalık akut myeloid lösemi (26 hasta (%45)) olurken, 3 hastada allojenik, 3 hastada ise otolog hematopoetik kök hücre nakli öyküsü vardı. Nazal metisilin dirençli *S. aureus* kolonizasyon oranı (MDSA) 1/57 (%1.8) olarak saptandı. Rektal kültürlerde vankomisin dirençli enterokok (VDE) kolonizasyon oranı 11/57 (%19.2), GSBL üreten *Enterobacteriaceae* (GSBL-E) ile kolonizasyon oranı 23/57 (%40.4), karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) ile kolonizasyon oranı 5/57 (% 8.8) olarak saptandı. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon FEN hastalarının %56'sında saptandı. Nazal MDSA kolonizasyonu olan 1 hastada MDSA enfeksiyonu gelişmedi. VDE ile kolonize olan 11 hastanın 1'inde (%9.0) VDE bakteremisi, GSBL-E ile kolonize 23 hastanın 2'sinde (%8.6) GSBL-E bakteremisi gelişti. Rektal sürüntü kültürlerinde KDE ile kolonize olan 5 hastanın birinde (%20) karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* bakteremisi saptandı. En sık saptanan enfeksiyon tipi bakteremi (%42) olurken, en sık saptanan etkenler *E.coli* (%22.5), *K.pneumoniae* (%17.5), enterokoklar (%17.5) ve stafilokoklar (%15) idi. Empirik tedavide

en sık piperasilin/tazobaktam monoterapisi tercih edilirken (35 hastada %61.4), tüm febril n tropeni etkeni olan Gram negatif enterik bakterilerde in vitro en duyarlı antibiyotikler aminoglikozid (amikasin) (%100) ve karbapenemlerdi (%93). Genç yaşıta olmak (51 yaşıa göre 37 yaşı) VDE kolonizasyonu için, son 3 ayda beta-laktam grubu antibiyotik kullanmak ise GSBL-E kolonizasyonunu için risk faktörü olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Febril nötroopenik hastaların çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar ile kolonize olup olmadıının bilinmesi, hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirildiğinde, empirik tedavi seçiminde yol gösterici olabilir. GSBL-E ile kolonizasyonu bilinen veya GSBL-E enfeksiyonu gelişmesi açısından belirgin risk faktörleri taşıyan febril nötroopenik hastalarda, yüksek duyarlılık oranları sebebiyle aminoglikozid içeren kombinasyonlar empirik antibiyoterapide karbapenemlere alternatif olabilir. KDE bakteremisinin mortalitesi yüksek olduğu için KDE kolonizasyonu saptanan hematolojik maligniteli hastalarda FEN geliştiğinde hemodinamik instabilite eşlik ediyorsa, empirik antibiyoterapide KDE'yi kapsayacak rejimler tercih edilebilir.

ANAHTAR KEL MELER: Febril n troopeni, kolonizasyon, nazal taşıyıcılık, rektal taşıyıcılık,  oklu ilaca dirençli

ABSTRACT

Purpose: To research the risk factors of fecal and nasal colonization with resistant pathogens in haematological malignant patients with febrile neutropenia, to compare the colonizing microorganism and the causative agent, to investigate the effect of colonization to prognosis and whether empirical treatment can be changed in this patient group.

Material and Methods: This prospective, non-interventional and observational study was conducted between May 2016 - December 2016 in Infectious Diseases and Clinical Microbiology and Hematology Departments of Marmara University Pendik Educational and Research Hospital. Patients older than 18 years old admitted with the diagnosis of febrile neutropenia (FEN) and also the patients receiving chemotherapy who are candidate for development of FEN were included. Patients' detailed history were taken and physical examinations were made. Rectal and nasal swab cultures from patients were taken by a single physician. Collected specimen were screened for multi-drug resistant (MDR) isolates by using selective chromogenic agars

Results: Fifty seven FEN episodes of 57 patients were studied. Acute myeloid leukemia was the most common underlying disease of the patients (26 patients (%45)), 3 patients had allogeneic and 3 patients had autologous bone marrow transplantation history. Nasal methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) colonization rate was %1.8 (1/57). Rectal colonization rates were detected as %19.2 (11/57) for vancomycin-resistant enterococci (VRE), %40.4 (23/57) for extended-spectrum beta lactamase producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) and %8.8 (5/57) for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). Microbiologically defined infection was recorded in %56 of FEN episodes. MRSA infection did not developed in the MRSA colonized patient. During follow-up, VRE bacteremia developed in one (%9) of 11 VRE colonized patients and ESBL-E bacteremia occurred in 2 (%8.6) of 23 ESBL-E colonized patients. Bacteremia due to CRE was detected in 1 (%20) of 5 CRE colonized patients. The most frequent category of infection was bacteremia (%42), while *E.coli* (%22.5), *K.pneumoniae* (%17.5), enterococci (%17.5) and staphylococci (%15) were the predominant pathogens. The leading empiric antibiotic regimen piperacillin/tazobactam monotherapy was preferred in

35 patients (%61.4). Amikacin (%100) and carbapenems (%93) were the most in vitro effective antibiotics to Gram negative enteric bacteria among all FEN causative agents. Younger age (37 year vs 51 year) is found to be a risk factor for VRE colonization while beta lactam antibiotics usage within the last 3 months was a significant risk factor for ESBL-E colonization.

Conclusions: Colonization status with MDR microorganisms and clinical condition of neutropenic patients can guide empiric treatment in FEN. In the treatment of FEN patients colonized with ESBL-E or have significant risk factors to develop ESBL-E infection, aminoglycoside containing combinations may become an alternative to carbapenems due to their high sensitivity rates. When CRE colonized haematological cancer patients develops FEN or if they are hemodynamically instable, empiric treatment regimens that cover CRE can be preferred because of the high mortality rates of CRE bacteremia.

KEYWORDS: Febrile neutropenia, colonization, nasal carriage, rectal carriage, multi-drug resistant

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Nötropeni Tanımı	2
2.2. Ateş Tanımı	2
2.3. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi.....	2
2.3.1. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hastalar.....	3
2.3.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Hastalar.....	3
2.3.3. MASCC Skorlama Sistemi	3
2.4. Febril Nötropeni ve Enfeksiyon	5
2.4.1. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri	5
2.4.2. Febril Nötropenide Ateş Nedenleri	5
2.4.3. Febril Nötropenide Bakteriyel Enfeksiyon Etkenleri.....	6
2.5. Dirençli Patojenler	8
2.5.1. Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MDSA)	8
2.5.2. Vankomisin Dirençli Enterokoklar (VDE)	11
2.5.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) üreten <i>Enterobacteriaceae</i>	15
2.5.4. Karbapenem Dirençli <i>Enterobacteriaceae</i> (KDE).....	20
3. MATERYAL METOD	30
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı	30
3.2. Çalışmanın Amacı	30
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri	30
3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	30

3.5. Tanımlar.....	30
3.5.1. Febril Nötropeni Tanımı	30
3.5.2. Kolonize Olan Çoklu İlaça Dirençli Bakteri Tanımı	31
3.5.3. Febril Nötropeni Etkeni Tanımı.....	31
3.6. Takip Edilen Parametreler	31
3.6.1. Etkin Empirik Antibiyoterapi.....	31
3.6.2. Kültür İşlemleri ve Bakterilerin İdentifikasyonu	31
3.7. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	46
5.1. Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>	46
5.2. Vankomisin Dirençli Enterokok	48
5.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten <i>Enterobacteriaceae</i>	50
5.4. Karbapenemaz Üreten <i>Enterobacteriaceae</i>	53
5.5. Febril Nötropeni Etkenleri	56
5.6. Empirik Antibiyoterapi.....	59
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR DİZİNİ

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

ÇİD: Çoklu İlaça Dirençli

ECIL: European Conference on Infections in Leukaemia

FEN: Febril Nötropeni

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

GSBL-E: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*

IDSA: Infectious Diseases Society of America

KDE: Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae*

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

KLL: Kronik Lenfositik lösemi

KML: Kronik Myeloid Lösemi

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

MIC: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

MDSA: Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*

MM: Multipl Myelom

MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

OMP: Dış Membran Proteinleri

PBP: Penisilin Bağlayıcı Protein

VDE: Vankomisin Dirençli Enterokok

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Febril Nötropenik Hastalarda Kullanılan MASCC Skorlama Sistemi	4
Tablo 2. Nötropenik Hastalarda Sık Saptanan Patojen Bakteriler	7
Tablo 3. Gram Negatif Bakterilerdeki Ana β -Laktamaz Grupları	22
Tablo 4. Hastaların Demografik Özellikleri.....	35
Tablo 5. Hastanede Yatış Süresi ve Sürüntü Kültürleri Alındıktan Sonra Febril Nötropeni Gelişme Süresi.....	36
Tablo 6. Nazal ve Rektal Kültürlerde Kolonizasyon Ve Enfeksiyon/Kolonizasyon Oranları	37
Tablo 7. Febril Nötropenik Hastaların Enfeksiyon Kategorileri.....	37
Tablo 8. Febril Nötropenik Hastaların Enfeksiyon Odakları	38
Tablo 9. Febril Nötropeni Enfeksiyon Etkenleri Dağılımı.....	39
Tablo 10. GSBL-E Kolonizasyonu ile İlişkili Risk Faktörleri (Tek Değişkenli Analizler).....	40
Tablo 11. VDE Kolonizasyonu ile İlişkili Risk Faktörleri (Tek Değişkenli Analizler).....	40
Tablo 12. Kolonizasyon İle İlişkili Risk Faktörleri (Çok Değişkenli Analizler)	41
Tablo 13. Febril Nötropeni Hastalarında Monoterapi veya Kombinasyonda Kullanılan Antibiyotikler	42
Tablo 14. Febril Nötropeni Gelişen Hastalarda Başlanan Empirik Antibiyoterapi Rejimleri	42
Tablo 15. Empirik Antibiyoterapinin Febril Nötropeni Etkenlerine Etkinliği.....	43
Tablo 16. Empirik Antibiyoterapinin Kolonize Olan Bakterilere Etkinliği	43
Tablo 17. Antibiyotik Direnç Oranları	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. <i>S. aureus</i> 'un gram boyamada görüntüsü	8
Şekil 2. <i>S. aureus</i> 'un koyun kanlı agardaki beta hemolitik kolonileri	9
Şekil 3. <i>Enterococcus faecalis</i> suşlarının gram boyamada görünüşleri.....	12
Şekil 4. Kanlı agarda Enterokok kolonisi.....	12
Şekil 5. Gram negatif basiller.....	15
Şekil 6. Mac-Conkey agarda <i>E.coli</i> ve <i>Klebsiella</i> spp. suşlarının görünümü	16
Şekil 7. GSBL(+) çift disk sinerji testi.....	18
Şekil 8. GSBL(+) üç boyutlu test.....	18
Şekil 9. Solda GSBL (-) ; sağda GSBL (+)kombine disk metodu	19
Şekil 10. E-test ile GSBL	19
Şekil 11. Karbapenemazların saptanmasına yönelik algoritma.....	24
Şekil 12. Modifiye Hodge testi	25
Şekil 13. Karbapenemaz üreten <i>Enterobacteriaceae</i> için tarama eşik değerleri.....	26
Şekil 14. İnhibitör tabanlı testler ile karbapenemaz saptama algoritması.....	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril nötropeni (FEN); antineoplastik kemoterapötiklere bağlı gelişen en sık komplikasyonlardan biridir. FEN, nötrofil sayısının <500 hücre/mm³ olduğu veya 48 saat içinde <500 hücre/mm³ olması beklenen hematolojik maligniteli bir hastada vücut ısısının oral tek bir ölçümde $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ veya bir saat ve daha uzun süreyle $38.0 - 38.2^{\circ}\text{C}$ arasında ölçülmesi durumudur (1).

Hematolojik maligniteli hastalar, hem altta yatan hastalığa bağlı olarak hem de verilen tedavilere bağlı olarak birçok enfeksiyona yatkın hale gelmektedir. Nötropenik hastalarda fatal enfeksiyonların çoğu bakteriyel kökenlidir ve bakteriyel enfeksiyonların en önemli kaynağı da hastaların endojen floralarıdır (2). Febril nötropeni tablosunda enfeksiyon odağı sıklıkla pulmoner ve kan dolaşım sistemi olurken, bunları üriner sistem, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, kateter ilişkili enfeksiyonlar takip etmektedir. Etken patojenler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* gibi yüksek direnç oranlarına sahip mikroorganizmalar da olabilmektedir. Febril nötropeni etkenleri olan patojenlerde direnç giderek artış göstermektedir. Vankomisin dirençli enterokoklar ile kolonize nötropenik hasta grupları giderek artmaktadır. Bu tip bakterilerle gelişen salgınlar da rapor edilmiştir (3).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda dışkıda dirençli patojenlerin varlığı ve kolonizasyon ile ilgili risk faktörlerini araştıran çalışmalar yapılmıştır (4, 5). Fakat mevcut kolonize patojenle febril nötropeni etkeni olan patojenin karşılaştırıldığı ve hasta prognozunun değerlendirildiği detaylı çalışmalar yapılmamıştır.

Biz çalışmamızda febril nötropeni gelişmesi beklenen hematolojik maligniteli hastalarda dışkı ve burundaki dirençli patojenlerle kolonizasyonun risk faktörlerini, kolonizan etken ile febril nötropeni epizodundaki enfeksiyon etkenlerini karşılaştırarak, kolonizasyonun hastanın prognozuna etkisini değerlendirmeyi ve empirik tedavide değişiklik yapıp yapılamayacağını araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nötropeni Tanımı

İlk olarak 1966 yılında Bodey ve ark. tarafından akut lösemi hastalarında nötrofil sayısı ile gelişen enfeksiyonlar arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (6). 2010 yılında revize edilen Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America) (IDSA) febril nötropeni kılavuzunda “nötropeni”; mutlak nötrofil sayısı (MNS) < 500 hücre/mm³ olan veya MNS 500-1000/mm³ arasında olup, 24 - 48 saat içinde MNS'nın 500 hücre/mm³'ün altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanmıştır (1). Derin nötropeni; MNS'nın <100 hücre/mm³ olması, fonksiyonel nötropeni ise nötrofillerin fagositoz ve öldürme yeteneğinin bozulmuş olması durumudur.

2.2. Ateş Tanımı

Ateş yüksekliği oral vücut ısısının tek bir ölçümde $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ veya bir saat ve daha uzun süreyle 38.0 üzerinde ölçülmesi durumudur. Aksiller vücut ısı ölçümü yanıltıcı olabilmektedir. Nötropenik hastalarda bağırsakta kolonize olan mikroorganizmaların çevre doku ve mukozalara invazyonuna sebep olabileceğinden rektal vücut ısı ölçümünden kaçınılmalıdır (1).

2.3. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi

Febril nötropenik hastalar farklı klinik ile prezente olabilmektedir. Bu hastalarda hospitalizasyon gerekliliği, başlanacak empirik antibiyoterapinin veriliş yolunu (intravenöz/oral) ve tedavi süresini belirlemek, prognozu öngörebilmek amacıyla risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.3.1. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hastalar

- Beklenen nötropeni süresi 7 günden uzun,
- Önemli medikal komorbid problem eşlik eden (hemodinamik instabilite, oral alımı engelleyen veya ağır ishale neden olan oral/gastrointestinal mukozit, abdominal ağrı, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlar, yeni ortaya çıkan nörolojik veya mental durum değişiklikleri, altta yatan kronik akciğer hastalığı, yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi, intravasküler kateter enfeksiyonları, özellikle de tünel enfeksiyonları),
- Allojenik kök hücre nakli alıcıları,
- İndüksiyon kemoterapisi alan Akut Myeloid Lösemi (AML) hastaları olarak belirlenmiştir (1, 7).

Bu kriterlerden birine sahip olan hastalar yüksek riskli hasta olarak değerlendirilip, intravenöz empirik antibiyoterapi ile hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir.

2.3.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Hastalar

- Nötropenin 7 günden kısa sürmesi beklenen,
- Aktif medikal komorbiditesi olmayan (hepatik veya renal fonksiyonları normal olan),
- Solid organ tümörü olan hastalar düşük riskli hasta grubuna uymaktadırlar.

Uzamış nötropeni periyoduna sahip olmalarına rağmen otolog kök hücre nakli alıcıları ve konsolidasyon kemoterapisi alacak olan lösemi hastaları da ciddi enfeksiyonlar açısından düşük riskli sınıftadır (1).

2.3.3. MASCC Skorlama Sistemi

Düşük risk grubundaki hastaları ayırt etmek amacıyla 2000 yılından itibaren Klustersky ve arkadaşlarınca önerilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlaması oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (8). Tablo 1’de belirtilmiş olan bu skorlama sistemi IDSA 2010 kılavuzunda da önerilmiştir.

Tablo 1. Febril Nötropenik Hastalarda Kullanılan MASCC Skorlama Sistemi (8, 9)

Özellikler	Puan
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
• Asemptomatik veya hafif semptomlar	5
• Orta derece semptomlar	3
• Ağır derece semptomlar	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
KOAH** olmaması	4
Solid tümörlü veya hematolojik kanseri olup, önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olması	3
Yaş <60***	2

Maksimum puan 26'dır, ≥ 21 puan komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler.

*Sadece birini seçilmelidir.

** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

*** 16 yaş ve altı için geçerli değildir.

MASCC skorlama sisteminin geçerliliği sınıandığında; pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri ise %36, duyarlılığı %71 ve özgüllüğü ise %68 bulunmuştur. Bu skorlama sisteminin en büyük yararı, düşük riskli hastaları saptayarak ayaktan tedaviye ve erken taburculuğa olanak sağlamasıdır (7, 8).

İsveç'ten yayınlanan bir makalede MASCC skoruna göre düşük riskli nötropenik hastaların ayaktan tedavisi değerlendirilmiş, 279 febril nötropeni epizodunun 105 (%38)'i MASCC skoruna göre düşük riskli saptanmıştır. Yüksek risk grubunda %63 oranında komplikasyon gelişirken, bu oran düşük risk grubunda %15 ($p<0,0001$) bulunmuştur. MASCC skorunun özgüllüğü, duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri sırasıyla %87, %58 ve %84 olarak belirlenmiştir (10).

2.4. Febril Nötropeni ve Enfeksiyon

2.4.1. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastaların başlangıç ve izlem esnasında gelişen enfeksiyon atakları Uluslararası İmmünkompromize Hasta Derneği (The International Immunocompromised Host Society) önerisiyle temel olarak üç grupta değerlendirilmekte olup bunlar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (11-13) :

a) Nedeni açıklanamayan ateş (%40-50): Febril nötropenik hastada kültürlerin steril kalması ve 3. günde henüz tanıya ulaşılamaması sonucunda etken ve enfeksiyon odağının bilinmemesi durumudur. Diğer bir ifade ile gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmaktadır.

b) Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (%10-30): Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyondur (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).

c) Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (%30-40): Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif veya negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyondur.

2.4.2. Febril Nötropenide Ateş Nedenleri

Ateş, genellikle nötropeni esnasında ortaya çıkmaktadır. Solid tümörlü hastaların %10-50'sinde, hematolojik maligniteli hastaların %80'inden fazlasında bir veya daha fazla kemoterapi dönemi sonrasında nötropeni ile ilişkili ateş gelişmektedir (14). Hastaların yaklaşık %40'ında ateşin nedeni açıklanamamaktadır (1). Febril nötropenide enfeksiyöz nedenlerin dışında %5-10 oranında, altta yatan hematolojik malignite, kemoterapötikler, koloni stimüle edici ajanların (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)) kullanımı, antibiyotik kullanımı, transfüzyon ve alerjik reaksiyonlar da ateş nedeni olabilmektedir (1).

2.4.3. Febril Nötropenide Bakteriyel Enfeksiyon Etkenleri

Nötropenik hastalarda fatal enfeksiyonların çoğu bakteriyel kökenlidir. Bu enfeksiyonlarda da genellikle kaynak hastaların endojen floralarıdır. Hastaneye yatışı takiben ilk hafta içerisinde hastalar, hastane florasındaki mikroorganizmalar ile kolonize olabilmektedirler (2).

Febril nötropenik hastalardan elde edilen kan kültürü izolatlarının epidemiyolojik spektrumunda son beş dekad içinde bazı değişiklikler gözlemlenmiştir. 1950’li yıllarda *Staphylococcus aureus*, immünsuprese hastalarda en sık izole edilen ajan iken, beta-laktamaza dirençli antistafilokokal penisilinin kullanımının artması ile birlikte gram-negatif basiller baskın hale gelmiştir. Gastrointestinal sistemden köken alan gram-negatif basiller sitotoksik kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970’lerde nötropenik hastalarda en sık patojenler olmuştur. Özellikle *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa* başta olmak üzere *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp, *Acinetobacter* spp. gibi yüksek direnç oranlarına sahip etkenler de sık patojenler olarak görülmektedir. 1980 ve 1990’larda cilt florası bakterileri ile kolonizasyona neden olabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artmasından dolayı gram-pozitif bakteriler daha yoğun görülür hale gelmiştir (1, 15, 16). Florokinolon grubu antibiyotiklerin profilaktik kullanımının artması, anti-pseudomonal sefalosporinlerin yaygın kullanımı, H2 reseptör blokerlerinin kullanımının artması ile gastrik asiditenin azalması sonucunda orofaringeal gram pozitif floranın çoğalması gibi nedenlerin de gram pozitif bakteremilerin artmasına neden olduğu düşünülmektedir (17). *Staphylococcus epidermidis*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MDSA), alfa-hemolitik streptokoklar, difteroid ve clostridial türler sık karşılaşılan gram-pozitif patojenlerdir. Bu gram-pozitif bakteriler metisiline ve diğer beta-laktam antibiyotiklere sıklıkla dirençli olabilmektedirler. Bu nedenle de tedavide glikopeptidler kullanılmaktadır. Ancak vankomisine dirençli gram-pozitif enfeksiyonlar da ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (18).

Dirençli gram-negatif bakteri türleri özellikle son yıllarda febril nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonlarda artan oranlarda enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, bazı merkezlerde febril nötropenik hastalarda son bir kaç yılda

epidemiyolojik eğilimin tekrar gram-negatif patojenlere kaymasına neden olmuştur (19-21). Bilhassa *Klebsiella* ve *E. coli* türlerinde görülen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) genleri geniş bir aralıkta β -laktam antibiyotik direnci göstermektedir. Bu genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz taşıyan patojenler genel olarak imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır. Ancak, karbapenemaz üreten *Klebsiella* ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu karbapenemlere dirençli enfeksiyonlar da, nütropenik hastalarda bildirilmektedir (22). Febril nütropenik hastalarda en sık saptanan patojen bakteriler tablo 2'de belirtilmiştir (1).

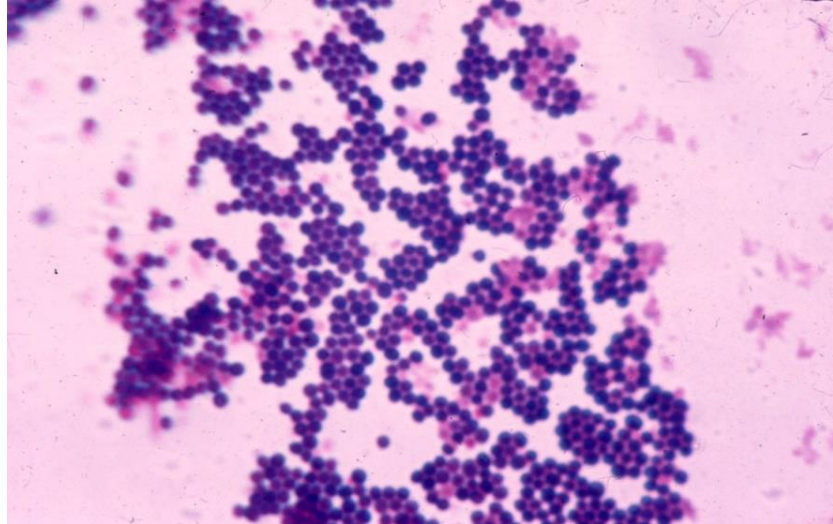
Tablo 2. Nütropenik Hastalarda Sık Saptanan Patojen Bakteriler (1)

Sık saptanan Gram-pozitif patojenler: • Koagülaz negatif stafilokoklar • <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere) • Enterokoklar (Vankomisine dirençli suşlar da dahil olmak üzere) • Viridans grubu streptokoklar • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i>
Sık saptanan Gram-negatif patojenler: • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella</i> spp. • <i>Enterobacter</i> spp. • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Citrobacter</i> spp. • <i>Acinetobacter</i> spp. • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

2.5. Dirençli Patojenler

2.5.1. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MDSA)

Stafilokoklar, *Micrococcaceae* ailesine üye olan mikroorganizmalardır. *Staphylococcus* terimi, mikroskop altındaki karakteristik görünümüleri nedeniyle eski Yunanca'da üzüm salkımı anlamına gelen “*staphyle*” sözcüğünden türetilmiştir. İlk olarak 1878'de Robert Koch tarafından ışık mikroskobunda gösterildikten sonra 1880 yılında Pasteur tarafından sıvı besiyerinde üretilmiştir. Patojen olarak ilk kez İskoçyalı cerrah Alexander Ogston tarafından tanımlanmıştır (23). 0,7-1,2 µm çapında, katalaz oluşturan, böylece hidrojen peroksiti H₂O ve O₂ ye çevirebilen, üremek için aerobik ortamı tercih eden fakat fakültatif anaerob özellikleri de bulunan hareketsiz mikroorganizmalardır. Gram-pozitif boyanan küme koklar Şekil 1'de gösterilmiştir. Stafilokoklar %7,5-10 NaCl içeren besiyerlerinde, 18-45 °C'de üreyebilmektedir. Kanlı besiyerinde değişik oranlarda hemoliz yapabilirler ve griden parlak sarıya kadar değişen renklerde pigmentler oluşturabilirler (Şekil 2). Optimal üreme ısısı 37°C'dir. Pigment oluşumu için en iyi ısı 20-25°C'dir (24).



Şekil 1. *S. aureus* 'un gram boyamada görüntüsü



Şekil 2. *S. aureus* 'un koyun kanlı agardaki beta hemolitik kolonileri

Stafilokokların streptokoklardan ayırt edilebilmesi için katalaz testi kullanılır. Stafilokoklar katalaz pozitif, streptokoklar ise katalaz negatiftir. *S. aureus*, koagülaz enzimi sayesinde plazmada bulunan protrombini aktive eder. Koagülaz testi, *S. aureus*'un diğer stafilokoklardan ayıredilmesinde kullanılan en önemli testtir.

S. aureus, başta burun ve deri olmak üzere perine, aksilla, nazofarinks, vajen ve rektumda kolonize olmakta, taşıyıcılık oranları yetişkinlerde %20-40'ı bulabilmektedir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, kolonizasyonun en sık görüldüğü yer burun bölgesidir. Taşıyıcılık durumu klinik açıdan büyük önem taşır, fakat *S. aureus* kolonizasyon bölgesinden farklı bölgelere yayılarak endojen kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilir. Örneğin, burun taşıyıcılarında cildin *S. aureus* ile kontamine olması, cerrahi uygulama ya da cilt bütünlüğünün herhangi bir nedenle bozulması durumunda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir (25).

Burunda *S. aureus* taşıyıcılığı prevalansı, çalışılan popülasyona göre değişkenlik gösterebilmektedir. Taşıyıcılık oranları yaş, ırk, cinsiyet, antibiyotik kullanımı, hastanede yatış öyküsü, altta yatan hastalıkların varlığı (diyabet, hemodiyaliz hastalar vb.), nazogastrik tüp ve kateter mevcudiyeti, hijyenik alışkanlıklar ve giyim tarzı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Sağlık personeli (doktorlar, hemşireler, hasta bakıcılar vb.), intravenöz ilaç kullananlar, uyuşturucu madde bağımlıları, dermatolojik hastalığı olanlar

(ekzama gibi) ve HIV pozitif hastalarda taşıyıcılık oranları genel popülasyona göre daha yüksek bulunmaktadır. Ayrıca, taşıyıcı kişilerin aile bireylerinde de taşıyıcılık daha yaygın görülmektedir. Taşıyıcılık beyaz ırkta, erkeklerde ve yaşlılarda daha yaygındır (26-28)

İki tip *S. aureus* taşıyıcılığı görülebilir. Sağlıklı bireylerin %10-35'i persistan taşıyıcıdır ve bu suşu her zaman taşırlar. İntermittan taşıyıcılık oranı ise %20-75'dir. Persistan taşıyıcılarda bakteri yükü daha fazladır ve bu yüzden persistan taşıyıcılıkta enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Persistan taşıyıcılık çocuklarda erişkinlere oranla daha fazladır ve çoğu kişide 10-20 yaşlar arasında intermittan taşıyıcılığa dönüşür (29). Günümüzde, Hollanda ve ABD'de yapılan tahminlere göre bu ülkelerin sırasıyla 2 ve 53 milyon bireyinin MDSA taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (30).

Burun ön kısmının MDSA ile kolonize olması toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür (31). MDSA enfeksiyonu genellikle taşıyıcılarda meydana gelmektedir (26).

Stafilokoklarda metisilin direnci ilk kez 1961 yılında, metisilin klinik kullanıma girmesinden kısa süre sonra İngiltere'de bildirilmiştir. Hemen ardından Japonya, Avrupa, Avustralya'ya yayılmış ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk dirençli olgu 1968'de bildirilmiştir. 1970'lerin sonunda MDSA suşları klindamisin, makrolidler, kloramfenikol, tetrasiklin, rifampisin, aminoglikozidler gibi çok sayıda antibakteriyel ajana karşı direnç kazanmaya başlamıştır. 1980'li yıllardan sonra MDSA suşları tüm dünyada hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralardaki yerini almıştır. MDSA'lar önceleri önemli bir nozokomiyal patojen olarak kabul edilmekteyken, takip eden yıllarda, toplumda MDSA enfeksiyonlarının görülme sıklığındaki artış dikkat çekmektedir. Bugün, hastane kaynaklı *S. aureus* 'ların yaklaşık %40'ında, toplum kaynaklı *S. aureus* 'ların ise yaklaşık %8-20'sinde metisilin direnci saptanmaktadır (32).

Tüm MDSA suşları *mec* genini taşımaktadır. Metisilin direnci; oksasilin minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MIC) ≥ 4 mcg/mL olması olarak tanımlanır (33). Metisilin direncini tanımlamak için sefoksitin disk difüzyon testi veya moleküler yöntemler de kullanılabilir. Metisilin dirençli izolatlar karbapenemler dahil tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli kabul edilirler (5. kuşak sefalosporin olan seftarolin hariç).

Klinik örneklerden stafilokokların primer izolasyonunda %5 defibrine koyun kanı içeren agar kullanılabilir. Gram boyasında gram-pozitif kümelenmiş kok görülen kolonilerden katalaz pozitifliği saptananlara, koagülaz testi çalışılır. Koagülaz testi pozitif saptanan koloni *S.aureus* olarak tanımlanır. Tüm *S.aureus* suşlarına rutin disk difüzyon yöntemi veya broth mikrodilüsyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testleri çalışılır.

Sefoksitin disk difüzyon testi: 0.5 McFarland yoğunluğunda hazırlanan bakteri süspansiyonları, Müller-Hinton Agar besiyerine ekilir. Petri üzerine 30µg sefoksitin diski yerleştirilerek bir gece 35 +/-1 derece etüvde bekletilir. Sefoksitin için zon çapı 21 mm ve daha küçük olanlar metisilin dirençli olarak kabul edilir (34).

S. aureus kolonilerinin kromojenik madde ile renklenmesi prensibine dayalı çalışılan ticari, hızlı kültür yöntemleri de mevcuttur (CHROMagar, Paris, France ; BBL CHROM agar *Staph aureus* (BD Diagnostics, Sparks, MD) ve *S. aureus* ID (bioMérieux, La Balme Les Grottes, France). Primer izolasyonda özellikle tarama amacıyla kullanılabilir (nazal, inguinal, rektal sürveyans sürüntü örnekleri gibi) (35). Antibiyotik emdirilmiş agar içeren bu yöntem ile primer ekim alanında 24-48 saat içerisinde MDSA tanımlanabilmektedir (36).

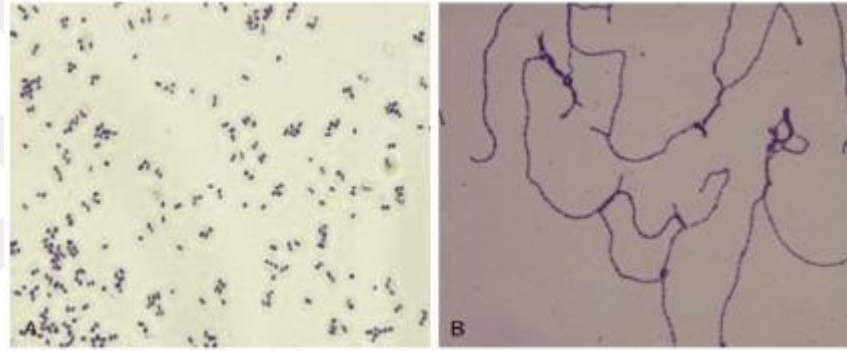
Moleküler yöntemlerden polimeraz zincir reaksiyonu (konvansiyonel, multipleks, gerçek zamanlı) ile de MDSA tanımlanabilmektedir. *S. aureus* kormozomunda *SCCmec* ve *orfX* gen bölgelerine bağlanan oligonükleotid primerlerin kullanıldığı testler, tek basamakta hem tür bazında *S. aureus*'u hem de metisilin direnç genini saptayabilme özellikleriyle tercih edilmektedir. *S. aureus* tanımlamasında otomatize sistemler (VITEK, MALDI-TOF kütle spektrometre yöntemi) de kullanılabilir.

2.5.2. Vankomisin Dirençli Enterokoklar (VDE)

İlk defa 1899 yılında Fransa'da yayımlanan bir makalede intestinal kaynaklı gram-pozitif koklar 'enterocoque' adı altında tanımlanmıştır. 1906 yılında endokarditli bir hastanın kanından izole edilen mikroorganizmaya *Streptococcus faecalis* ismi verilmiş ve yine *Streptococcus faecium* da ilk olarak 1919 yılında tanımlanmıştır (37, 38). Enterokoklar 1984 yılına kadar Lancefield sınıflamasında D grubu streptokoklara dahil edilmiştir, ancak

bu tarihten itibaren yapılan deoksiribo nükleik asit çalışmaları sonucunda *Enterococcus* genusuna dahil edilmiştir (39).

Enterokoklar gram pozitif boyanan, kısa zincirler yapan kok ve diplokok şeklinde görülebilen bakterilerdir. Çeşitli besiyerlerinde 10°C ile 45°C arası ısıda üreyebilirler. Kanlı jelozda alfa ve beta hemoliz gösterebilirler. Gama hemoliz yapan enterokoklar da vardır. Fakültatif anaerop olan bu bakteriler %40 safralı ve %6,5 NaCl içeren besiyerinde reyebildikleri gibi 60 derece ısıda 30 dakika tutulduktan sonra üreme özelliklerini sürdürürler (40).



şekil 3. *Enterococcus faecalis* suşlarının gram boyamada görünüşleri



şekil 4. Kanlı agarda Enterokok kolonisi

Enterokok cinsi bakteriler insan barsak florasında, ağız, üretra, vagina ve safra yollarında normal flora bakterileri olarak bulunurlar. Enterokoklar düşük virulansa sahip

olmalarına rağmen özellikle immünoompromize bireylerde intraabdominal veya pelvik infeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, menenjit, bakteremi, neonatal sepsis gibi ciddi infeksiyonlara neden olabilirler. Ayrıca idrar yolu infeksiyonlarında da etken olabilmektedir (37, 41).

Enterokok türleri birçok antibiyotiğe doğal (intrensek) ve kazanılmış (ekstrensek) direnç gösterirler. Kazanılmış direncin plazmid ve transpozon aracılığı ile (özellikle son yıllarda yüksek düzey aminoglikozid, beta laktam ve glikopeptidlere karşı) diğer suşlara da aktarılması, vankomisin dahil olmak üzere çoğul antibiyotik direnci gösteren suşların hızla yayılmasına yol açmıştır (42).

Aseptomatik intestinal VDE kolonizasyonu olan kişiler VDE yayılımında önemli bir kaynaktır. Bu kişiler VDE infeksiyonu riski taşıdıkları gibi çevre bulaşıyla sağlık çalışanları ve diğer hastaların da kolonize olmasına yol açabilirler. Dirençli enterokokların yoğun antibiyotik baskısı varlığında üreme yeteneği önemli nozokomiyal patojenler olarak karşımıza çıkmasına yol açmaktadır (43).

Vankomisine dirençli enterokoklar ilk olarak 1988 yılında Uttley ve arkadaşları tarafından İngiltere'den bildirilmiş, bunu diğer Avrupa ülkeleri ve 1989 yılında ABD'de New York'tan bildirilen olgular izlemiştir. Daha sonra hızla yayılan ve pek çok hastanede diyaliz, transplantasyon, hematoloji ve yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere zaman zaman epidemilere de yol açan VDE'ler hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri arasında yerini almıştır (44).

National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) verilerine göre, nozokomiyal etkenler arasında VDE oranı 1989'da % 0.3 iken, 1993'de % 7.9'a, 1995'de ise % 10'un üzerine ulaşmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oranlar çok daha yüksek seviyelerde (2000'de % 26, 2003'de % 28.5) bulunmaktadır.

E.faecium için vankomisin direncinin değerlendirildiği 31 ülkeden elde edilen EARRS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) verilerine göre, 2007 itibarı ile 11 ülkede VDE oranı < %1 iken, Yunanistan, İrlanda ve Portekiz'de bu oran %25 bulunmuştur. Aralarında Türkiye'nin de bulunduğu altı ülkede (Yunanistan, İrlanda, İsrail,

Slovenya ve Almanya) VDE oranlarında 2001 yılından itibaren giderek bir artış olduğu dikkati çekmektedir. Öte yandan Hırvatistan, Portekiz ve İngiltere’de başarılı programlar ile *E.faecium* oranları azaltılmaktadır (45). National Healthcare Safety Network (NHSN) 2008 verilerine göre sağlık bakımı ilişkili enterokok enfeksiyonlarda 2006 ve 2007 yıllarında vankomisin direnç oranı %33’e kadar arttığı ifade edilmiştir (46).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2016 verilerine göre enterokoklar için vankomisin MIC’i ≤ 4 mcg/mL olan izolatlar vankomisin duyarlı, vankomisin MIC’i ≥ 32 mcg/mL olan izolatlar VDE olarak tanımlanmıştır (47). 8 ve 16 mcg/mL MIC değerleri ise orta duyarlı olarak belirtilmektedir.

Enterokoklar için ‘Trypticase’ soya agar, beyin kalp infüzyon agar, %5 oranında koyun, at veya tavşan kanı içeren kanlı agar gibi seçici olmayan besiyerleri tercih edilir (40). Diğer bakterilerden farklı olarak kültür yöntemleri ve biyokimyasal belirteçlerle kolayca ayırt edilebilir. Enterokokların; katalaz negatif veya zayıf pozitif, PYR (Pyrolidonly-beta naphilamide) hidrolize etmesi (pozitifliği), eskulini hidrolize etmesi, %40 safrada üreme, %6,5 NaCl’de üreme, basitrasın ve optokine dirençli olma özellikleri tanımlanabilir özellikleridir.

VDE besiyerleri için çeşitli vücut bölgelerinden özellikle rektal ve perianal sürüntü örneklerinden ve dışkıdan saptanmasında çeşitli sıvı ve agar besiyerleri kullanılır. VDE tarama besiyeri seçici zenginleştirici besiyeri kullanımının VDE izolasyon şansını arttırdığı bilinmektedir. Bu amaçla bir çok çalışmada da farklı konsantrasyonda vankomisin eklenerek kullanılan baz besiyeri ‘Enterococcosel’ sıvı besiyeri bunlardan biridir.

Kromojenik agar besiyerleri de VDE tarama amaçlı kullanılabilir. Kromojenik agar besiyerlerinde *E. faecalis* / *E. faecium* tür ayırımı yapmak da mümkün olmaktadır. Ticari örnekleri CHROMagarorientation (Becton-Dickonson Microbiology Systems), CPS ID3 (bioMérieux, Marcy l’Etoile, Fransa), ChromID VRE (bioMérieux) olarak sayılabilir.

E. faecium ve *E. faecalis*’in doğal direnç paternlerindeki farklılıklar, tür ayırımında yardımcı olabilir. *E. faecalis* ampisiline duyarlı, kinupristin-dalfopristine doğal dirençli; *E.*

faecium ise ampisiline doğal dirençli, kinupristin-dalfopristine duyarlıdır. *E. faecalis*'de ampisiline doğal direnç yoktur. *E. faecalis* ampisiline duyarlı ise imipeneme de duyarlıdır.

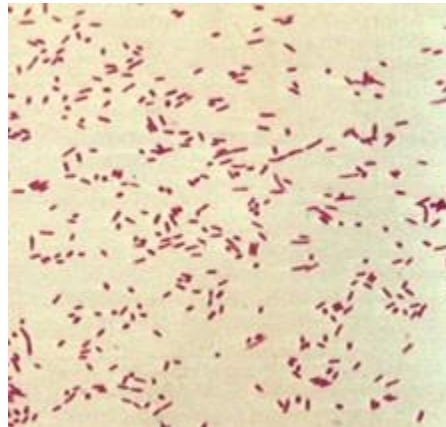
Enterokokları tanımlamada otomatize sistemler (VITEK, MALDI-TOF) ve moleküler yöntemler de kullanılabilmektedir.

2.5.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae*

Nozokomiyal enfeksiyonlarda sıklıkla izole edilen *Enterobacteriaceae*'lar çok sayıda gram-negatif bakteriden oluşmaktadır. Başlıca cinsleri *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia*'dır (38).

E.coli ve *K.pneumoniae*, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en sık izole edilen *Enterobacteriaceae* türleridir. *E.coli*, hem toplum hem de hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının ve buna bağlı bakteremilerin en sık rastlanan etkeni iken, *K.pneumoniae* özellikle hastane ortamında solunum yolu enfeksiyonları, ventilatörle ilişkili pnömoni ve bakteremi etkeni olarak saptanmaktadır.

E.coli ve *K.pneumoniae* gram boyamada gram-negatif basiller şeklinde görülür. Laktozu fermente etmelerinden dolayı EMB veya Mac-Conkey agarda opak ve renkli (kırmızı/mor) koloniler oluşturur. Oksidaz negatif olan bu iki tür, glukoz, laktoz, sükrozu kullanır. *E.coli* indol pozitif iken, *K. pneumoniae* üreaz ve sitrat pozitifdir.



Şekil 5. Gram negatif basiller



Şekil 6. Mac-Conkey agarda *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının görünümü

GSBL'lar penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam dahil beta laktam antibiyotiklere direnç oluşturan enzimlerdir. GSBL üreten suşların neden olduğu infeksiyonların diğer infeksiyonlara göre hastanın hastanede yatış süresini uzattığı, tedavi maliyetlerinde ciddi artışlara neden olduğu ve morbidite oranlarının yükselmesine neden olduğu saptanmıştır (48). GSBL'nin aynı veya farklı cins bakterilere taşınabilmesi, özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilir. GSBL pozitif suşlar üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere in vitro duyarlı olsalar bile tedavide başarısızlık görülebilir. GSBL sentezleyen *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşları birçok antibiyotiğe dirençli olduklarından bunlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu tip infeksiyonlarda antibiyotiklerin etkinliğini araştıran kontrollü, randomize araştırmaların yapılması da güçtür (49). GSBL sentezleyen *K.pneumoniae* ile gelişen bakteremilerde antibiyotik seçiminin çok önemli olduğu ve baktereminin başlangıcından itibaren ilk beş gün içinde uygulanan karbapenemin in vitro olarak aktif görünen diğer antibiyotiklere kıyasla mortaliteyi önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (49). Deride uzun süre canlılığını koruyabilen *K.pneumoniae* gibi patojenler, antibiyotik kullanımı veya uzun süreli hospitalizasyon sonucu GSBL enzimlerini kazanmakta veya dirençli suşlar seçici etki

sonucu kolonize olmaktadır. Daha sonra invaziv bir girişimle veya farklı yollardan derin dokulara ilerleyerek infeksiyonlara neden olmaktadır (50, 51).

Klasik GSBL'ler plazmidler tarafından kodlanan yaygın enzim aileleri; TEM, SHV, CTX-M ve OXA tiplerinden oluşmaktadır. Ana enzimleri kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlarına bağlı olarak yeni enzimler de ortaya çıkmıştır. Bu büyük enzim ailelerin yanında başka GSBL tipleri de tanımlanmıştır. Non-TEM, non-SHV, non- OXA GSBL'ler dünya çapında yayılmaktadır (PER, VEB, GES, TLA, vb).

GSBL taşıyan bakteriler aztreonam, 3.kuşak sefalosporinler ve geniş spektrumlu penisilinlere karşı direnç gösterirken; sefoksitin, betalaktamaz inhibitörleri ve karbapenemlere karşı duyarlılıklarını genellikle sürdürürler. Ayrıca GSBL taşıyan bakteriler çoğu zaman değişik mekanizmalarla beta-laktam dışındaki tetrasiklin, kloramfenikol, trimethoprim-sulfametoksazol, kinolon ve aminoglikozid antibiyotik gruplarına karşı da direnç taşırlar (52-54). Bu nedenle bu mikroorganizmalar ile gelişen infeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Karbapenemler, GSBL üreten bakterilere karşı kullanılabilecek en etkili antibiyotik olma özelliklerini hala devam ettirmektedir (52).

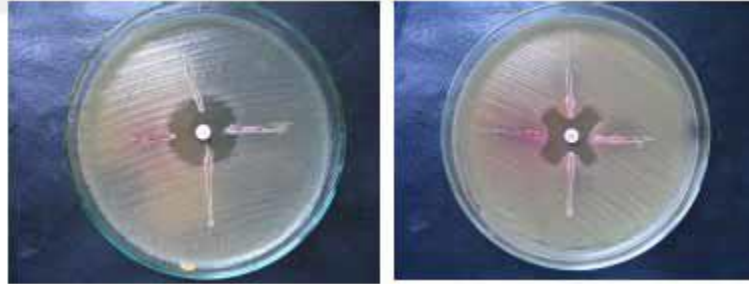
Günümüzde GSBL tanınması için birçok yöntem bulunmaktadır.

1-Çift disk sinerji testi: Test edilecek etken bir plağa ekildikten sonra ortaya 20+10 mg amoksisilin-klavulanik asit içeren disk yerleştirilip, bu diskin 25-30 mm uzağına 30 mg'lık seftazidim diski konur. Amoksisilin-klavulanik asit diskinin diğer tarafına ise herhangi bir sefalosporin, tercihen sefotaksim yerleştirilir. Bir gecelik 37 °C' de inkübasyondan sonra sefalosporin zonunun klavulanata doğru açılması ile tanı konur. Bu yöntemin avantajı maliyetinin düşük olmasıdır. Dezavantajı ise suşlara göre disklerin optimal ayrımlarının değişebilmesidir. Irith Wiegand ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada çift disk testin duyarlılığı %97, özgüllüğü %98 saptanmıştır (55).



Şekil 7. GSBL(+) çift disk sinerji testi

2- Üç boyutlu test: Antibiyotik diskinin 3 mm uzağına plağın merkezine doğru inen bir kesi yapılır. Agar zeminine incelenecek bakterinin McFarland 0,5'e göre ayarlanmış süspansiyonu homojen olarak yayılır ve agarda açılan çukur veya kesi boşluğu aynı bakterinin McFarland 5'e göre ayarlanmış süspansiyonu ile taşırmaksızın doldurulur. Bir gecelik inkübasyondan sonra oluşan inhibisyon zonunun kesi veya çukur istikametinde bir daralma veya deformasyon gösterip göstermediği araştırılır (56).



Şekil 8. GSBL(+) üç boyutlu test

3- Kombine disk metodu: Bu metod, sefalosporin ve sefalosporin/klavulanat içeren disklerin zon çaplarının karşılaştırılması ile yapılır. GSBL varlığında klavulanik asit içeren kombinasyonun zon çapı daha geniş olacaktır. CLSI bu konuda sefotaksim - sefotaksim / klavulanat (CTX-CTX/L) ve seftazidim – seftazidim / klavulanat (CAZ-CAZ/L) disklerinin kullanılmasını önermektedir (33).



Şekil 9. Solda GSBL (-) ; sağda GSBL (+)kombine disk metodu

4- E-test: Bir ucunda seftazidim, diğer ucunda seftazidim-klavulanat gradiyenti bulunan E-test stripleri ile uygulanır. Test edilecek suş plak üzerine yayıldıktan sonra strip yerleştirilir. Bir gecelik 35 °C inkübasyondan sonra seftazidim/seftazidim-klavulonat oranına bakılır. Oran 8 ve üzeri ise GSBL üretimi var demektir (33). Bir çalışmada duyarlılığı %97.7, özgüllüğü %94.4 olarak bulunmuştur (57).



Şekil 10. E-test ile GSBL

5- Mikrodilüsyon testi: Pratik olarak uygulanan GSBL saptama testlerinden değildir. Yönteme göre, 3. kuşak sefalosporin direnci saptanan suşlar klavulanat ile inkübasyona alındığında ölçülen MİK değerlerinde azalma kaydedilmesi ile GSBL üretiminin tanısı koyulabilir.

6- Vitek GSBL testi: Laboratuvarlar, Vitek kartlarını kullanırken GSBL üreten mikroorganizmaların MİK değeri <8µg/ml iken, mikroorganizmayı duyarlı olarak belirleyebilir. GSBL üretimini saptayan kartlar FDA tarafından onaylanmıştır. Vitek GSBL

Testinde GSBL saptamasında sadece sefotaksim (0,5 µg/ml) ve seftazidimin (0,5 µg/ml) klavulanik asitle (4 µg/ml) kombinasyonu kullanılır (56). Bir çalışmada bu testin duyarlılığı %100, özgülüğü %81,4 olarak bulunmuştur (57).

7- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): SHV ve TEM tipi enzimlere spesifik oligonükleotid primerler kullanılarak beta-laktamaz genleri tespit edilir. Beta-laktamaz enziminin cinsini saptamak için kullanılan en kolay ve yaygın moleküler yöntem beta-laktamaz genine spesifik oligonükleotit primerlerle yapılan PZR yöntemidir. Ancak sekans analizi yapılmaksızın PZR, TEM ya da SHV varyantları arasında ayrımı sağlayamaz.

2.5.4. Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE)

Karbapenemlere karşı gelişen direnç mekanizmaları; β-laktamazların üretimi, atım (efluks) pompaları, porin ve Penisilin Bağlayan Proteinlerin (PBP) ekspresyonlarını ve/veya fonksiyonlarını değiştiren mutasyonlar olarak özetlenebilir. Bu mekanizmaların birkaçının birlikte görülmeleri, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi belli bakteriyel türlerde yüksek düzey karbapenem direncine yol açabilmektedir (58).

Gram pozitif koklarda karbapenem direnci tipik olarak PBP'lerin aminoasit dizilerindeki değişimlere ya da karbapenemlere dirençli yeni bir PBP kazanmaya bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Halbuki gram negatiflerde porin kayıpları ve PBP değişimleri ortaya çıkabildiği gibi, β-laktamazların ve atım pompalarının ekspresyonu da karbapenem direncinde önemli rol almaktadır (58).

Dış membran proteinleri: Dış membran proteinleri dört büyük aile olarak gruplandırılmaktadır: genel/non-spesifik porinler, substrat-spesifik porinler, kapılı porinler ve atım porinleri. Porinler 1500 daltondan düşük moleküler ağırlığa sahip moleküllerin geçişine izin vermektedir. Karbapenem direncini sağlayan ana porin aileleri genel/non-spesifik porinler, substrat-spesifik porinler ve atım pompalarıdır. Tüm karbapenemler dış membran proteinleri (OMP'ler) ile aynı şekilde etkileşmez. Bazı OMP'ler belli karbapenemlerden daha fazla etkilenmektedir (58).

Porinler: Atım pompaları dışındaki porinlerin yer değiştirmeleri ya da azalmış ekspresyonları, karbapenemlerin periplazmik alana geçişinin azalması ile

sonuçlanmaktadır. Bu durum *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *A. baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus rettgeri*, *Shigella dysenteriae* ve *Salmonella enterica*'da görülmektedir (58).

Atım Pompaları: Üçlü yapıdaki protein kompleksinin bir parçası olan atım pompalarının aşırı ekspresyonuna bağlı gelişen karbapenem direnci, en sık olarak *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* ve *A. baumannii*'de bildirilmiştir. Bu pompalar bazı karbapenemleri dışarı atabilirken diğerlerini atamamaktadırlar. Atım pompaları birkaç süperaille olarak gruplandırılmaktadır (58).

Penisilin bağlayan proteinler (PBP'ler): PBP proteinlerindeki mutasyonlar ve/veya PBP transkripsiyonundaki azalmalar da karbapenem dirençli fenotiplerin ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır. *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *P. mirabilis* ve *Rhodococcus equi*'de PBP ekspresyonunun azalması, karbapenem direnci ile sonuçlanmaktadır. Buna ek olarak PBP'leri oluşturan aminoasitlerdeki yer değişiklikleri ya da yeni bir PBP kazanılması *Haemophilus influenzae*, *Bacillus fragilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'da karbapenem direncine yol açmaktadır (58).

Beta-laktamazlar: Bu enzimler, β -laktam antibiyotiklerin diğer antimikrobiyallerden ayırıcı özelliği olan β -laktam halkasını hidrolize etmekte ve dolayısıyla bakterileri öldürme etkisini ortadan kaldırmaktadır (59). Günümüzde 1000'in üzerinde farklı β -laktamaz enzimi tanımlanmıştır (60).

Moleküler yapılarına göre yapılan β -laktamaz sınıflandırmasında ise proteinlerin aminoasit dizileri temel alınarak β -laktamazlar A, B, C ve D olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Aminoasit homolojisi esas alınarak yapılan bu sınıflamaya göre β -laktamazlardan; moleküler sınıf A, C ve D aktif bölgelerinde serin aminoasiti taşıyan β -laktamazları içerirken; moleküler sınıf B aktif bölgelerinde çinko içeren bütün metallo-enzimleri içermektedir (61). Tablo 3'de önemli β -laktamaz grupları ve etkiledikleri antimikrobiyaller yer almaktadır.

Tablo 3. Gram Negatif Bakterilerdeki Ana β -Laktamaz Grupları (59)

Direnç gelişen β -laktam antibiyotik				
Fonksiyonel grup(a)	Moleküler sınıf(b)	Yaygın ismi	Primer (c)	Sekonder(d)
1	C	Sefalosporinaz	Penisilinler, sefalosporinler	Karbapenemler, monobaktamlar
2b	A	Penisilinaz	Penisilinler, ilk sefalosporinler	B-laktamaz inhibitör kombinasyonları
2be	A	Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, β -laktamaz inhibitör kombinasyonları	Yok
2d	D	Kloksasilinaz	Penisilinler (oksasilin ve kloksasilin dahil)	Yok
2df	D	Karbapenemaz	Karbapenemler ve diğer β -laktamlar	Yok
2f	A	Karbapenemaz	Tüm β -laktamlar	Yok
3	B	Metallo- β -laktamaz	Monobaktamlar hariç tüm β -laktamlar	Yok

a) Bush, Jacoby ve Medeiros ile Bush, Jacoby sınıflaması; **b)** primer aminoasit dizisine göre sınıflama; **c)** tek başına β -laktamaz üretimine bağlı direnç gelişen β -laktam grubu antibiyotikler; **d)** Genellikle yüksek düzey β -laktamaz üretimi ile atım pompası ya da porin modifikasyonlarının birlikteliğinde direnç gelişen β -laktam grubu antibiyotikler

Karbapenemazlar: Karbapenemlerin yanı sıra pek çok başka β -laktam grubu antibiyotikleri de hidrolize edebilmekte ve mevcut birçok β -laktamaz inhibitörüne de direnç taşımaktadırlar. Ambler sınıflandırmasına göre karbapenemazlar üç ana grupta yer almaktadır: Sınıf A, Sınıf B ve Sınıf D β -laktamazlar.

Sınıf A Karbapenemazlar: Fonksiyonel sınıflandırmada Grup 2f’de yer alan Sınıf A serin karbapenemazların en sık rastlanan üyesi KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) olup SME (*Serratia marcescens enzyme*), IMI (*Imipenem-hydrolyzing β -laktamase*), NMC (*Not metallo-enzyme carbapenemase*) gibi başka üyeleri de vardır. İlk olarak 1980’li yıllarda tanımlanan bu enzimlerin tamamı, geniş bir spektrumda β -laktam hidrolizi yapabilmekte olup spektrumlarının içine karbapenemlerin yanı sıra sefalosporinler, penisilinler ve aztreonam da girmektedir. Sınıf A karbapenemazlar boronik asit tarafından inhibe olmaktadır (61).

Sınıf B Karbapenemazlar: Karbapenemleri hidrolize etmeleri, ticari kullanımdaki β -laktamaz inhibitörlerine dirençli olmaları, metal iyon şelatörleri ile inhibisyona ise duyarlı olmaları ile karakterize edilmişlerdir. Karbapenemlerin yanı sıra sefalosporinleri ve penisilinleri de hidrolize ederken monobaktamları hidrolize edememeleri ile dikkat çekmektedir. Hidroliz mekanizması, enzimin aktif bölgesindeki çinko iyonları ile β -laktamlar arasındaki bağlanmalara dayandığından, iki değerlikli katyon şelatörü olan EDTA ile inhibe edilmektedir. Sınıf B karbapenemazlar dipikolinik asit ile de inhibe olmaktadır. Bu metallo- β -laktamaz ailesinin en sık görülen tipleri VIM, IMP, GIM ve SIM enzimleri olup gen kasetlerine dahil olan değişik integron yapıları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu integronlar, plazmid ya da transpozonlarla ilişkilendiğinde, bakteriler arasında kolayca transfer edilebilmektedir. Metallo- β -laktamazlar arasında en önemlilerinden biri de NDM-1 olup 2009 yılında İsviçre'deki bir hastanın idrar kültüründen izole edilen *K. pneumoniae* izolatında tanımlanmıştır. Çok hızlı ve dünya genelinde bir yayılım gösteren NDM üreticileri *Enterobacteriaceae*'nin yanı sıra *A. baumannii*'de, *P. aeruginosa*'da ve hatta Hindistan'daki kuyu sularında *S. maltophilia* ve kolerik vibriyonlarda da görülmüştür (62, 63).

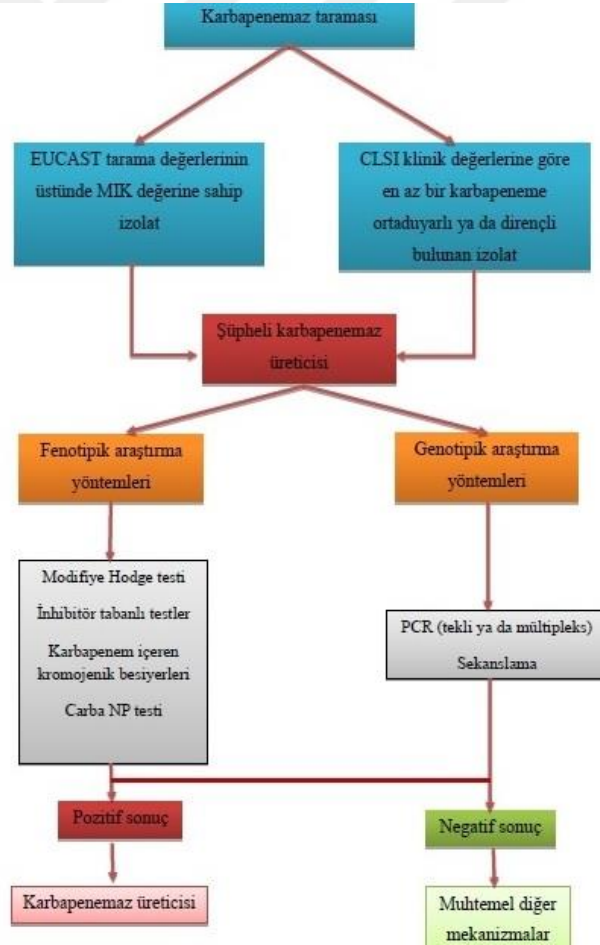
Sınıf D Karbapenemazlar: Sınıf D β -laktamazlar klavulanik asit, tazobaktam ve sulbaktam ile inhibe olmazken aktiviteleri in vitro ortamda NaCl ile inhibe edilebilmektedir (64). Bazı sınıf D β -laktamazlar karbapenemleri de hidrolize etmektedir ve OXA-48 bunun en önemli örneğidir. Bu enzimler penisilinleri yüksek düzeyde hidrolize ederken karbapenemlere düşük düzeyde etki göstermekte ve geniş spektrumlu sefalosporinler, etki spektrumlarının dışında kalmaktadır. Geçirgenlik kayıpları ile kombine olduğunda OXA-48 benzeri karbapenemaz üreticileri de yüksek düzey karbapenem direnci gösterebilmektedir. Hepsi plazmid kökenli olan bu genlere sahip izolatlar ana olarak Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkeleri, Türkiye ve Hindistan'da bildirilmektedir.

Eğer izolat Sınıf A ya da Sınıf B karbapenemazlardan birine sahipse, seftazidim, seftriakson ve sefotaksim gibi genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere de direnç beklenilmektedir. Halbuki bu son üç antibiyotik, Sınıf D karbapenemazların üretiminden etkilenmemektedir (61).

Karbapenemaz saptanması: Antibiyoterapiye doğru yön verebilmek için ve hastanede oluşabilecek bir salgından kaçınabilmek için karbapenemaz üreticilerinin hızlı ve doğru

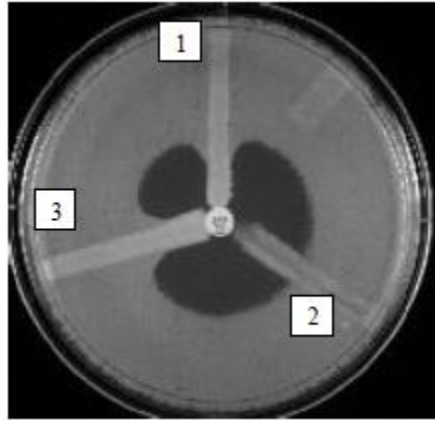
şekilde saptanmasına ihtiyaç vardır (65). Karbapenemaz saptama stratejisi, öncelikle karbapenemaz taraması aşamasını, takiben de fenotipik ve genotipik doğrulama adımlarını içermektedir (66). Karbapenemaz üretiminden şüphelenilmesine ilk sebep, karbapenem MİK değerlerinde artış ya da inhibisyon zon çaplarında bir azalma olmasıdır. EUCAST 2015 önerilerine göre *Enterobacteriaceae*'de imipenem ve meropenem için MİK değerleri 8 mg/L'nin üzerinde dirençli kabul edilirken ertapenem için bu değer 1 mg/L'nin üzeri olarak belirlenmiştir. CLSI 2015 kılavuzunda bu değerler imipenem ve meropenem için 4 µg/mL'ye eşit veya üzeri ve ertapenem için 2 µg/mL'ye eşit veya üzeri olarak bildirilmiştir. Karbapenemazların saptanmasına yönelik algoritması Şekil 11'de gösterilmiştir.

Şekil 11. Karbapenemazların saptanmasına yönelik algoritma



1-Modifiye Hodge testi: İlk defa Hodge ve arkadaşları (1978) tarafından *Neisseria gonorrhea* ve diğer penisilinaz üreten bakterileri saptamak amacıyla geliştirilen testi Lee ve arkadaşları (2001) VIM-2 üreten karbapenemaz pozitif suşları saptayacak şekilde değiştirerek modifiye Hodge testini geliştirmişlerdir (67). Testin orijinalinde kullanılan penisilin G diski yerine imipenem (10 µg) diski, indikatör mikroorganizma olarak kullanılan penisilin G duyarlı *S. aureus* yerine de *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Testin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 100 ve % 88 olarak belirlenmiştir. Kontrol olarak kullanılan farklı karbapenemaz genlerine sahip suşlarda da pozitif sonuçlar alındığından Lee ve ark. testin sadece VIM-2 değil, genel olarak karbapenemaz üreticilerinin taramasında kullanılabilecek bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Modifiye Hodge testi Mueller-Hinton agar kullanılarak yapılmaktadır. İndikatör organizma olarak kullanılan *E. coli* ATCC 25922 suşu, 0,5 McFarland standartında türbiditeye sahip olacak şekilde hazırlandıktan sonra 1:10 oranında dilüe edilerek agar plağına sürülür ve plağın merkezine bir karbapenem diski yerleştirilir. Test edilecek suş öze ile alınarak yoğun bir şekilde karbapenem diskinden başlayarak periferine doğru bir hat boyunca sürülür. Bir gecelik inkübasyonu takiben indikatör organizmanın yonca yaprağı şeklinde karbapenem inhibisyon zonu içerisine girinti yapması pozitif sonuç olarak değerlendirilir (67). Modifiye Hodge testi Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Modifiye Hodge testi

- (1) *K. pneumoniae* ATCC BAA 1705, pozitif sonuç (2) *K. pneumoniae* ATCC BAA 1706, negatif sonuç ve (3) Pozitif sonuç veren bir klinik izolat (CLSI, 2015)

2-İnhibitör tabanlı testler: İnhibitörlerle yapılan fenotipik testlerde, tek başına karbapenem ile karbapenem-karbapenemaz inhibitör kombinasyonları karşılaştırılmakta ve inhibisyon zon çapında artış ya da MİK değerlerinde düşme olup olmaması in vitro olarak araştırılmaktadır (66). Karbapenem ile inhibitör arasındaki sinerji pratikte değişik tekniklerle doğrulanabilir:

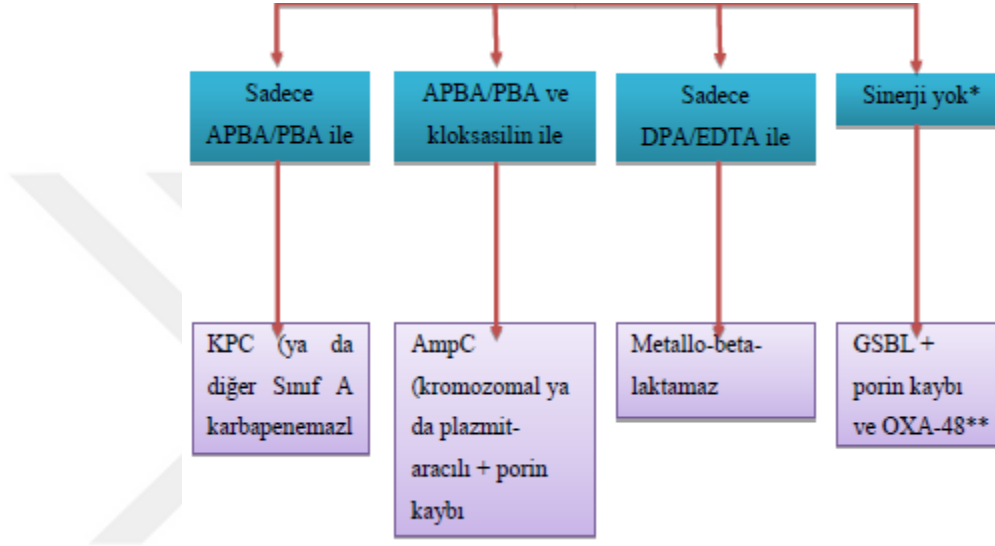
- Kombine disk testlerinde, ticari olarak elde edilebilen inhibitör emdirilmiş karbapenem diskleri alınır. Test edilecek izolat Mueller-Hinton agara ekildikten sonra karbapenem diski ile inhibitör emdirilmiş karbapenem diski yerleştirilir. İnkübasyonu takiben zon çapları ölçülerek aralarında fark olup oluşup oluşmadığı incelenir (68).
- Çift disk sinerji testlerinde, steril disklerle inhibitör emdirilir ve karbapenem diskiyle aralarında belli mesafe olacak şekilde yerleştirilir. Karbapenem diski ile inhibitör arasında bir sinerji olması pozitif sonuç olarak değerlendirilir (67).
- Metallo-β-laktamaz aktivitesini saptamak amacıyla hazırlanan imipenem ve imipenem/EDTA kombinasyonlarını içeren gradiyent difüzyon testi şeritleri kullanılabilir (69).

Özetle; Sınıf A karbapenemazlar boronik asit ile, Sınıf B karbapenemazlar dipikolinik asit ve EDTA ile inhibe olur. Sınıf D karbapenemazların rutinde kullanılan bir inhibitörü bulunmamaktadır. Kloksasilin, Amp-C β-laktamazları inhibe ettiğinden dolayı, AmpC aşırı üreticisi suşlar ile karbapenemaz üreticilerini ayırt etmede işe yaramaktadır. CLSI ve EUCAST standartlarına göre karbapenemaz taranması için uygun eşik değerler Şekil 13'te gösterilmiştir.

Antibiyotik	CLSI			EUCAST		
	Disk Difüzyon		Sıvı veya agar dilüsyon	Disk Difüzyon		Sıvı veya agar dilüsyon
	Disk İçeriği	Zon Çapı (mm)		Disk İçeriği	Zon Çapı (mm)	
Meropenem ¹	10 µg	≤23	1 µg/ml	10 µg	<25 ²	> 0.12
İmipenem ³	10 µg	≤23	1 µg/ml	10 µg	<23	>1
Ertapenem ⁴	10 µg	≤22	0,5 µg/ml	10 µg	<25 ²	> 0.12
Doripenem	10 µg	≤23	1 µg/ml	-	-	-

Şekil 13. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae için tarama eşik değerleri (70, 71)

EUCAST, modifiye Hodge testini; hem elde edilen sonuçları değerlendirmedeki güçlükler hem de özgüllüğündeki düşüklük ve bazı durumlarda duyarlılığının da optimalin altında olması gibi nedenlerle önermemekte ve bunun yerine inhibitör tabanlı testlere yer verilmektedir. EUCAST kılavuzuna göre inhibitör tabanlı karbapenemaz saptama algoritması Şekil 14’te gösterilmiştir.



Şekil 14. İnhibitör tabanlı testler ile karbapenemaz saptama algoritması

APBA, aminofenil boronik asit; PBA, fenil boronik asit; DPA, dipikolinik asit; EDTA, etilen diamin tetraasetik asit

*KPC ile MBL kombinasyonu sinerji göstermeyebilir fakat izolatlar karbapenemlere, normale göre yüksek direnç gösterecektir.

**Yüksek düzey temosilin direnci (MIK>32 mg/L, 30 µg temosilin diski ile ölçülen zon çapı <11 mm), Sınıf A ve Sınıf B karbapenemaz inhibitörleriyle sinerji yokluğunda OXA-48 üretiminin fenotipik indikatörüdür.

3-Karbapenem içeren kromojenik besiyerleri: Karbapenemaz üreticilerinin yayılımının önlenmesi, kolonize hastaların hastaneye yatışının erken dönemlerinde ya da yoğun bakım gibi spesifik bir üniteye geçişinden önce doğru şekilde saptanmasına bağlıdır. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin dünya genelinde yayılması, hızlı sürveyans yöntemlerinin kullanımını gündeme getirmiştir (72). *Enterobacteriaceae* için rezervuar çoğunlukla intestinal flora olduğu için, sürveyans için en uygun örnekler gaita ve rektal sürüntü olmaktadır. Taramalar en azından riskli hastaları (yoğun bakım hastaları,

transplant alıcıları, immünsüprese hastalar, karbapenemaz üreticilerinin yaygın olduğu yabancı bir hastaneden transfer gibi) içerecek şekilde olmalıdır. Tarama amacıyla kullanılan besiyerleri karbapenemaz üreten organizmaları değil karbapenem dirençlileri tespit etmektedir (65).

4- Carba NP testi: Karbapenemlerin β -laktam halkasının test edilecek bakteri izolatu tarafından hidrolizi esası üzerine kurulmuş, hızlı, duyarlı, özgül ve herhangi bir laboratuvara adapte edilebilecek kullanışlı bir biyokimyasal test olarak ifade edilmektedir. Karbapenem hidrolizi sonucu pH değişimi olmaktadır ve böylece testte indikatör olarak kullanılan fenol kırmızısı solüsyonunun rengi kırmızıdan sarıya dönmekte ve bu durum pozitif sonuç olarak değerlendirilmektedir (73). Carba NP testinin karbapenemaz tiplerini birbirinden ayırt edememesi hususundaki sınırlamasını aşmak için aynı araştırmacılar tarafından Carba NP2 ismi verilen yeni bir test daha geliştirilmiştir. Bu test de benzer mantıkla karbapenemlerin β -laktam halkasının test edilecek bakteri izolatu tarafından hidrolizi esası üzerine kurulmuştur. *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas spp.*'de hem karbapenemaz tayini hem de tiplendirmesi için geliştirilmiştir. CarbaNP testinden farklı olarak her bir izolat, içinde bir karbapenem molekülüne ilaveten Sınıf A ve Sınıf B karbapenemaz inhibitörleri bulunan kuyucuklara inoküle edilmekte ve renk değişimi olup olmamasına göre karbapenemaz varlığı ve tip tayini yapılmaktadır (74).

5- Moleküler yöntemler: Karbapenemazların belirlenmesi ve birbirinden ayırt edilmesinde referans yöntem olmaya devam etmektedir. Çoğunluğu PZR tabanlı olan bu yöntemleri, eğer sadece karbapenemaz grubunu belirlemek (örn. VIM-tipi, KPC-tipi, NDM tipi ya da OXA-tipi gibi) yeterli görülmezse dizi analizi takip edebilir ve böylelikle karbapenemaz geninin hangi varyantı olduğu da (VIM-1, KPC-2, NDM-1 gibi) belirlenebilir.

Tekli PZR teknikleri uygulanabileceği gibi multipleks ya da gerçek zamanlı PZR uygulamaları da yapılabilmektedir. Yayınlanan primerler ve standardize döngü koşulları ile klinik olarak yaygın karbapenemaz genleri kolay şekilde saptanabilmektedir. Koloniler üzerinden PZR yöntemi ile çalışıldığında, mükemmel duyarlılık ve özgüllükle, 4-6 saat içinde sonuç elde edilebilmektedir. Gerçek zamanlı PZR teknolojisi kullanıldığında ise daha kısa bir sürede sonuç elde edilebilmektedir (65). Stuart ve arkadaşlarının (2012) bir

alışmasında, KPC, NDM, VIM, OXA-48 ve VIM+KPC üreten ve meropenem MİK değeri 0,5 mg/L'ye eşit veya daha yüksek enterobakteriyel izolatların % 100 özgüllük ve % 97 duyarlılıkla saptandığı bildirilmiştir (75).

Moleküler tabanlı tekniklerin ana dezavantajları maliyetlerinin daha yüksek oluşu, eğitilmiş teknisyene ihtiyaç duyulması ve tanımlanmamış nadir genleri saptayamaması olarak sıralanabilir. Genlerin sekanslanması çoğunlukla araştırma ya da epidemiyolojik amaçlarla yapılabilmektedir. Karbapenemaz tipinin kesin olarak tanımlanmasına ne hasta tedavisi açısından ne de salgınları önlemek açısından ihtiyaç bulunmamaktadır (65).



3. MATERYAL METOD

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma müdahalesiz, prospektif ve gözlemsel bir çalışma olup Mayıs 2016 ve Aralık 2016 arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisi ile Hematoloji Anabilim Dalı servislerinde yürütülmüştür. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır.

3.2. Çalışmanın Amacı

Tek merkezli bu çalışmada febril nötropeni gelişmesi beklenen hematolojik maligniteli hastalarda dışkı ve burunda dirençli patojenlerle kolonizasyonun risk faktörlerini, kolonize olan mikroorganizma ile febril nötropeni etkenlerini karşılaştırarak, kolonizasyonun hastaların prognozuna etkisini değerlendirmeyi ve bu hasta grubunda empirik tedavide değişiklik yapıp yapılamayacağını araştırmayı hedefledik.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

18 yaş ve üzeri, Hematoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları servislerinde yatmakta olan, febril nötropeni gelişmesi beklenen hematolojik malignitesi olan hastalar ile febril nötropeni sebebiyle yatışı yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

18 yaşından küçük hastalar, onam formunu imzalamayan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastanın sonraki dönemde gelişen nötropenik epizotları çalışmaya dahil edilmedi.

3.5. Tanımlar

3.5.1. Febril Nötropeni Tanımı

Febril nötropeni tanısı 2010 yılında revize edilen Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) febril nötropeni kılavuzundaki kriterlere göre konuldu (1).

3.5.2. Kolonize Olan Çoklu İlaça Dirençli Bakteri Tanımı

Hastalardan alınan burun kültürlerinde üreyen MDSA, rektal kültürlerde üreyen GSBL üreten *Enterobacteriaceae*, KDE ve VDE kolonize olan çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteri olarak kabul edildi.

3.5.3. Febril Nötropeni Etkeni Tanımı

Febril nötropeni tanısı alan hastalardan alınan kan, idrar ve balgam kültürlerinde üreyen, mikrobiyoloji bölümü tarafından dökümante edilen, konsültan Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı tarafından etken kabul edilip antibiyoterapi verilen hastalardaki bu etkenler, febril nötropeni etkeni olarak kabul edildi.

3.6. Takip Edilen Parametreler

Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı anamnezleri ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalıkları, daha önceki kemoterapi öyküsü, son 3 ay içerisindeki kinolon, beta laktam grubu veya başka bir antibiyotik kullanım durumları ve son 3 ay içerisindeki hastane yatış öyküleri not edildi. Kemoterapi başlanan ve febril nötropeni gelişmesi beklenen hastalardan rektal ve nazal sürüntü kültürleri tek bir hekim tarafından alındı. Sürüntülerin alındığı gün ile febril nötropeni geliştiği günler kayıt edildi. Febril nötropeni tanısıyla yatışı yapılmış olan hastaların ise ilk 48 saat içerisinde rektal ve nazal sürüntü kültürleri alındı. Febril nötropeni gelişen tüm hastaların total beyaz küre, nötrofil, hemoglobin ve platelet değerleri, crp ve prokalsitonin değerleri ile konsültan Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı tarafından başlanan empirik antibiyoterapi rejimi not edildi. Bu hastaların kültür sonuçları takip edildi, kan, idrar, balgam kültürlerinde febril nötropeni etkeni kabul edilen mikroorganizmalar ve saptanmışsa enfeksiyon odağı kayıt edildi. Hastaların toplam yatış süresi ve 30 günlük mortaliteleri hesaplandı.

3.6.1. Etkin Empirik Antibiyoterapi

Dökümante edilen mikrobiyolojik etken, in vitro en az bir antibiyotik grubuna duyarlı ise başlanmış olan empirik antibiyoterapi etkin olarak değerlendirildi.

3.6.2. Kültür İşlemleri ve Bakterilerin İdentifikasyonu

Amies transport besiyerine alınan nazal kültürleri Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MDSA) açısından incelenmek üzere chromID™ MRSA Smart (bioMérieux,

Fransa) kromojenik agara ekildi ve $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ etüve kaldırıldı. Yirmi dört saat sonunda kromojenik agarda renkli (pembe/mor) üremeleri olan koloniler MDSA açısından olası değerlendirilip, bu koloniler koyun kanlı agara (bioMérieux, Fransa) pasajlandı. Bu petride de üreyen koloniler Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleriyle incelendi. Gram pozitif boyanan, katalaz ve koagülaz testi pozitif olan izolatların sefoksitin duyarlılıkları incelendi. Müller Hinton agara 0.5 McFarland bakteri inokulumu ekilerek ortasına Sefoksitin 30 µg (Bioanalyse, Türkiye) içeren diskler yerleştirildi ve etüve kaldırıldı. Yirmi dört saat sonunda CLSI tarafından belirlenen direnç sınır değerlerine göre inhibisyon zon çapı < 22 mm olan izolatlar metisilin dirençli *S.aureus* (MDSA), ≥ 22 mm olan izolatlar ise metisilin duyarlı *S.aureus* olarak kabul edildi (47).

Amies transport besiyerine alınan rektal örnekler vankomisin dirençli enterokok (VDE), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) açısından incelenmek amacıyla 1ml'lik Müller Hinton Broth (Himedia, Hindistan) içeren steril cam tüplere bırakılıp vortekslendi.

Karbapenemazları taramak için bu tüpten materyal 10 µl steril öze yardımı ile alınıp chromID™ CARBA (bioMérieux, Fransa) kromojenik besiyerine azaltma yöntemi ile ekildi. Bu besiyerleri 24 saat süreyle $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de etüve kaldırıldı. Karbapenemazlar için CLSI 2016 kılavuzunda belirtildiği gibi zenginleştirme besiyeri için ertapenem 2 µg/ml lik konsantrasyon hedeflendi (47). Mevcut tüpten 100 µl materyal, başka bir steril cam tüp içindeki 5ml Müller Hinton Broth'a pipetör yardımıyla alındı. Bu yeni tüpe 10µg'lık ertapenem diski (Türklab, Türkiye) ilave edildi ve bu tüpler de etüve kaldırıldı. Yirmi dört saatlik üremeye bırakılan petrilere üreme olmaması durumunda ilgili örneğin ertapenemle zenginleştirilmiş tüplerindeki örneğinden tekrar chromID™ CARBA besiyerine ekimi yapıldı. Hem ilk ekimde, hem de ertapenemle zenginleştirilmiş örnekten yapılan ekimde üreme olmaz ise KDE üremedi olarak kayıt edildi. Bu besiyerinde üreyen kolonilerin modifiye Hodge testi (47) ile karbapenemaz üretimi doğrulandı. VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile bakteri identifikasyonu ve antibiyogramı elde edildi.

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taramak için 1ml'lik Müller Hinton Broth içinde homojenize edilen rektal örnekten 10 µl öze yardımı ile chromID™ ESBL(bioMérieux,

Fransa) kromojenik agara ekildi ve 24 saat süreyle $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de etüve kaldırıldı. GSBL zenginleştirme yöntemi olarak CLSI 2016 kılavuzunda önerildiği gibi sefotaksim $1 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonu içeren katyon ayarlı Müller Hinton Broth kullanıldı (47). Bir ml'lik tüpteki örnekten $100 \mu\text{l}$ materyal, 5 ml'lik katyon ayarlı Müller Hinton Broth içeren tüpe alındı ve bu tüpe $5 \mu\text{g}$ sefotaksim diski (Türklab, Türkiye) eklenerek sefotaksim $1\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyon sağlandı. Bu tüp 24 saat süreyle $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de etüve kaldırıldı. Yirmi dört saatlik inkübasyon sonunda kromojen besiyerinde üreme olmaması durumunda sefotaksim diski içeren tüpten tekrar kromojenik agara ekim yapılarak etüve kaldırıldı. Hem ilk ekimde, hem de GSBL zenginleştirme yöntemi ile yapılan ekimde üreme olmaz ise, GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üremedi olarak kayıt edildi. Üreme olan kolonilerin identifikasyonu ve antibiyogramları VITEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile elde edildi. Bu koloniler GSBL-E açısından çift disk sinerji yöntemi ile doğrulandı (47).

Vankomisin dirençli enterokokları (VDE) tanımlamak için, ilk örnek $10 \mu\text{l}$ öze yardımcı ile chromID™ VRE (bioMérieux, Fransa) kromojenik agara ekildi ve 24 saat süreyle $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de etüve kaldırıldı. Ürün kılavuzunda belirtildiği gibi üreme olmaz ise 48 saatlik inkübasyona uzatıldı. VDE zenginleştirme besiyeri için CLSI kılavuzunda belirtildiği şekilde vankomisin $6\mu\text{g/ml}$ antibiyotik konsantrasyonu hedeflendi (76). Bir ml'lik tüpteki örnekten $100 \mu\text{l}$ materyal, başka bir steril cam tüp içindeki 5 ml Müller Hinton Broth'a pipetör yardımıyla alındı. Bu tüpe $30\mu\text{g}$ 'lık vankomisin diski (Türklab, Türkiye) eklenerek $6\mu\text{g/ml}$ vankomisin konsantrasyonu sağlandı ve bu tüp 24 saat süreyle $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de etüve kaldırıldı. İlk ekilen VDE kromojen besiyerinde üreme olmadı ise, vankomisin diski içeren tüpten tekrar kromojen agara ekim yapıldı ve etüve kaldırıldı. Hem ilk yapılan ekimde, hem de zenginleştirme yöntemi ile yapılan ekimde üreme olmadı ise, VDE üremedi olarak kabul edildi. Kromojen besiyerinde mavi – leylak veya yeşil renkte üreyen kolonilerden Gram pozitif boyanan ve PYR pozitif olanlarının vankomisin e-test ile MIC değerleri tespit edildi. MIC'i $\geq 32 \text{ mcg/mL}$ olan izolatlar VDE olarak tanımlandı. Enterokok tür tayini için VITEK-2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen bulguların istatistiksel analizler ile değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekans tabloları (n. %), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma) kullanıldı. İki gruptaki sayısal değişkenler normal dağılıma uyduğunda t-testi, normal dağılıma uymadığında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması çapraz tablo istatistikleri ile analiz edildi (Ki-kare). Risk faktörleri araştırmasında lojistik regresyon (Backward LR) yöntemi ile p, odds oranı ve %95 güven aralıkları belirlendi. İstatistik anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışma Mayıs 2016 ve Aralık 2016 arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Hematoloji servislerinde yürütüldü. Toplamda 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Kùltürleri alınan 9 hasta FEN gelişmemesi, 2 hasta da onam vermemesi sebebiyle çalışmaya alınmadı. Analize 57 hasta dahil edildi. Bu hastaların 51'i altta yatan hastalığı sebebiyle kemoterapi verilmesi sebebiyle yatmakta iken, 6 hasta aldığı kemoterapi sonrası gelişen febril nötropeni sebebiyle yatırılmıştı. 26 hastanın altta yatan hastalığı akut myeloid lösemi (AML), 15 hastanın non-hodgkin lenfoma (NHL), 11 hastanın akut lenfoblastik lösemi (ALL), 3 hastanın multipl myelom (MM), 1 hastanın kronik lenfositik lösemi (KLL) ve 1 hastanın kronik myeloid lösemi (KML) idi. 3 hastada otolog kök hücre nakli, 3 hastada da allojenik kök hücre nakli öyküsü mevcuttu. Hastaların 18'i (%31.6) indüksiyon kemoterapisi alırken, 39'u (%68.4) konsolidasyon kemoterapisi ya da refrakter/relaps nedeniyle kemoterapi almaktaydı. Hastaların demografik özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı (%)
Yaş, ortalanca (aralık)	50.0 (20-78)
Cinsiyet	
Erkek	28 (49.1)
Kadın	29 (50.9)
Altta yatan hastalık	
AML	26 (45.6)
Non-Hodgkin Lenfoma	15 (26.3)
ALL	11 (19.3)
Multipl myelom	3 (5.3)
KML	1 (1.8)
KLL	1(1.8)
Hematopoetik Kök Hücre Nakli	
Allojenik	3 (5.3)
Otolog	3 (5.3)

Kemoterapi verilmek üzere yatırılan hastalardan sürüntü kültürleri alındıktan sonra ortalama 5.2 ± 3.3 günde (medyan: 5) febril nötropeni gelişti. Febril nötropeni gelişmiş olan bu hasta popülasyonunun hastanede yatış süresi ortalama 44.4 ± 26.0 gündü. Tablo 5’de sürüntü kültürü alındıktan sonra febril nötropeni gelişme süresi ve hastanede yatış süresi gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastanede Yatış Süresi ve Sürüntü Kültürleri Alındıktan Sonra Febril Nötropeni Gelişme Süresi

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Hastanede yatış süresi (gün)	44.4 ± 26.0	38	7	110
Sürüntü kültürleri alındıktan sonra FEN gelişme süresi (gün)	5.2 ± 3.3	5	1	14

FEN: Febril nötropeni, Std.sapma: Standart sapma

Kolonizasyon oranları: Nazal MDSA kolonizasyon oranı 1/57 (%1.8) idi. Hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerinde VDE kolonizasyon oranı 11/57 (%19.2) olarak saptandı. VDE kolonize hastalardan 9’u vankomisin dirençli *Enterococcus faecium*, 2’si ise vankomisin dirençli *Enterococcus faecalis* ile kolonizeydi. Rektal GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile kolonizasyon oranı 23/57 (%40.4) olarak saptandı. Bu hastaların 13’ü (%22.8) GSBL(+) *Escherichia coli*, 6’sı (%10.6) GSBL(+) *Klebsiella pneumoniae* ve 4’ü (%7.0) hem GSBL(+) *E.coli* hem de GSBL(+) *K.pneumoniae* ile kolonize idi. Hastaların rektal sürüntü kültürlerinde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ile kolonizasyon oranı 5/57 (% 8.8) saptandı. Bunların da tümü karbapenem dirençli *K. pneumoniae* idi. Toplamda 6 hastada birden fazla ÇİD mikroorganizma ile kolonizasyon mevcuttu. Bu hastaların 3’ü KDE ve GSBL-E, 1’i GSBL-E ve VDE, 1’i KDE ve VDE, 1’i MDSA ve GSBL-E ile kolonize idi.

Enfeksiyon/Kolonizasyon oranları: Nazal sürüntü kültüründe MDSA ile kolonize olan hastada MDSA etken olmadı. Rektal kültürlerde VDE ile kolonize olan 11 hastanın 1’inde (%9.0) VDE bakteremisi ile VDE etken oldu. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyon/kolonizasyon oranı 2/23 (%8.6) olarak saptandı. Bu 2 izolattan biri GSBL üreten *E.coli*, biri GSBL üreten *K.pneumoniae* idi. Rektal sürüntü kültürlerinde KDE ile

kolonize olan 5 hastadan birinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* bakteremi yaparak enfeksiyon etkeni oldu ve KDE enfeksiyon/kolonizasyon oranı 1/5 (%20) olarak saptandı. Nazal ve rektal kültürlerde kolonizasyon ve enfeksiyon/kolonizasyon oranları tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. Nazal ve Rektal Kültürlerde Kolonizasyon Ve Enfeksiyon/Kolonizasyon Oranları

ÇİD mikroorganizma	Kolonizasyon oranı (%)	Enfeksiyon/kolonizasyon oranı (%)
Nazal MDSA	1/57 (1.8)	-
Rektal VDE	11/57 (19.2)	1/11 (9.0)
Rektal GSBL-E	23/57 (40.4)	2/23 (8.6)
Rektal KDE	5/57 (8.8)	1/5 (20.0)
Total ÇİD bakteri	34/57 (59.6)	4/57 (7.0)

MDSA: metisilin dirençli *S.aureus*, VDE: vankomisin dirençli enterokok,

GSBL-E: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*,

KDE: karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteri ile kolonize olup, kolonize olduğu bakteri ile enfeksiyon kliniği gelişen 4 hastanın 3’ünde etken FEN geliştiği ilk epizotta saptanırken, sadece VDE ile kolonize olan hastada VDE, araya giren enfeksiyonda alınan kan kültüründe tespit edildi. Bu 4 hastanın tümü kan kültürlerindeki üremeler ile bakteremi tanısı aldı.

Hastaların 24 ‘ünde (%42.1) bakteremi, 8’inde (%14.1) bakteremi dışı mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon saptandı. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon 10 hastada (%17.5) saptandı, 15 hastada (%26.3) ise ateşin nedeni açıklanamadı (Tablo 7).

Tablo 7. Febril Nötropenik Hastaların Enfeksiyon Kategorileri

FEN Enfeksiyon Kategorisi	Hasta sayısı (%)
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	32 (56.2)
-Bakteremi	24 (42.1)
-Bakteremi dışı mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	8 (14.1)
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	10 (17.5)
Nedeni açıklanamayan ateş	15 (26.3)

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış ve klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon odakları tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 8. Febril Nötropenik Hastaların Enfeksiyon Odakları

Enfeksiyon Odağı	Hasta sayısı (%)
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	32 (56.2)
-Bakteremi	24* (42.1)
-Bakteremi dışı mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	8 (14.1)
• Piyelonefrit	5 (8.8)
• Pnömoni	1 (1.8)
• İnvaziv fungal hastalık	2 (3.5)
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	10 (17.5)
-Pnömoni	3 (5.2)
-Oral mukozit	3 (5.2)
-Perianal hastalık	1 (1.8)
-Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu	1 (1.8)
-Komplike intraabdominal enfeksiyon	2 (3.5)
Nedeni açıklanamayan ateş	15 (26.3)

*24 hastanın 5’inde kateter ile ilişkili bakteremi mevcuttu.

Bakteremik hastalarda C-reaktif protein ortalama 140.7 ± 111.3 mg/L saptanırken, prokalsitonin değerleri ortalama 5.79 ± 11.3 ng/mL olarak saptandı. Bakteremik hastalar ile bakteremik olmayan hastalar karşılaştırıldığında prokalsitonin değeri bakteremik olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.013$). Bakteremik hastalarda prokalsitonin medyan 0.75 ng/mL, bakteremik olmayanlarda ise 0.2 ng/mL idi.

Bakteremik olan 24 hastanın 5’inde (%8.7) polimikrobiyal üremeler mevcuttu. Bakteremi etkenlerinde %51.7 oranında Gram pozitif bakteriler saptanırken, %48.3 oranında Gram negatif bakteriler saptandı. Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş FEN etkenlerinde 16 gram pozitif kok, 16 gram negatif enterik bakteri, 6 non-fermantatif gram negatif bakteri ve 2 küf mantarı saptandı. İki hastada 2 farklı enterik Gram negatif bakteri etken olarak saptandı. Toplamda 8 izolat araya giren enfeksiyonda saptandı, bunların 1’i

GSBL-E, 2'si *E. faecium* (biri VDE), 2'si *P.aeruginosa*, 1'i *Acinetobacter baumannii*, 1'i metisilin duyarlı *S. Aureus* ve 1'i *E.coli* idi. Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş etkenlerin dağılımı tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Febril Nötropeni Enfeksiyon Etkenleri Dağılımı

Enfeksiyon Etkeni	Etken sayısı (%)
Gram pozitif bakteriler	16 (40)
-Stafilokoklar	6 (15)
<i>S.aureus</i>	4 (10)
Metisilin hassas <i>S.aureus</i>	3 (7.5)
Metisilin dirençli <i>S.aureus</i>	1 (2.5)
Metisilin dirençli <i>S.epidermidis</i>	2 (5)
-Streptokoklar	3 (7.5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (5)
<i>Streptococcus gordonii</i>	1 (2.5)
-Enterokoklar	7 (17.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (7.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (7.5)
Vankomisin dirençli <i>Enterococcus faecium</i>	1 (2.5)
Gram negatif enterik bakteriler	16* (40)
<i>E.coli</i>	9 (22.5)
GSBL(-) <i>E.coli</i>	7 (17.5)
GSBL(+) <i>E.coli</i>	2 (5)
<i>K.pneumoniae</i>	7 (17.5)
GSBL (-) <i>K. pneumoniae</i>	4 (10)
GSBL(+) <i>K. pneumoniae</i>	2 (5)
Karbapenem dirençli <i>K. pneumoniae</i>	1 (2.5)
Non-fermantatif gram negatif bakteriler	6 (15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (10)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2.5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2.5)
Fungal etkenler	2 (5)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (5)

*İki hastada 2 farklı enterik Gram negatif bakteri etken olmuştur.

Rektal kültürlerde kolonizasyonu olan hastaların yaş, cinsiyet, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son 3 ayda kinolon grubu antibiyotik kullanımı, son 3 ayda beta-laktam grubu antibiyotik kullanımı, son 3 ayda hastane yatış öyküsü olması, altta yatan hastalığı ve daha önce kemoterapi alıp almadığı parametreleri açısından risk faktörleri araştırıldı. Rektal KDE ile kolonize az sayıda hasta olduğu için yeterli veri oluşturulamadı. Tek değişkenli risk faktörleri analizleri tablo 10 ve 11’de belirtilmiştir.

Tablo 10. GSBL-E Kolonizasyonu ile İlişkili Risk Faktörleri (Tek Değişkenli Analizler)

Değişkenler	GSBL-E ile kolonize olan hastalar (n=23) (%)	GSBL-E kolonizasyonu olmayan hastalar (n=34) (%)	P değeri
Yaş, ortalama, yıl, (min/max)	51 (24/74)	43.5 (20/78)	0.309
Erkek cinsiyet	10 (43.4)	18 (52.9)	0.483
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	20 (86.8)	20 (58.8)	0.023*
Son 3 ayda kinolon kullanımı	7 (30.4)	7 (20.5)	0.397
Son 3 ayda beta-laktam kullanımı	17 (73.9)	15 (44.1)	0.026*
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü olması	14 (60.8)	23 (67.6)	0.599
Altta yatan hastalığın AML olması	9 (39.1)	17 (50)	0.419
Daha önce KT alması	17 (73.9)	22 (64.7)	0.463

*Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 11. VDE Kolonizasyonu ile İlişkili Risk Faktörleri (Tek Değişkenli Analizler)

Değişkenler	VDE ile kolonize olan hastalar (n=11) (%)	VDE kolonizasyonu olmayan hastalar (n=46) (%)	P değeri
Yaş, ortalama, yıl, (min/max)	37 (20/70)	51.5 (21/78)	0.017*
Erkek cinsiyet	5 (45.45)	23 (50)	0.786
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	7 (63.6)	33 (71.7)	0.598
Son 3 ayda kinolon kullanımı	1 (9.1)	13 (28.2)	0.261
Son 3 ayda beta-laktam kullanımı	6 (54.5)	26 (56.5)	0.906
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü olması	10 (90.9)	27 (58.6)	0.07
Altta yatan hastalığın AML olması	5 (45.45)	21 (45.6)	0.991
Daha önce KT alması	6	33	0.297

*Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde (Backward LR) son 3 ayda beta-laktam grubu antibiyotik kullanmak, kullanmayanlara göre rektal GSBL üreten *Enterobacteriaceae* (GSBL-E) kolonizasyonunu 3.5 kat arttırdığı saptandı (p=0.03), (OR:3.5, %95 GA: 1.1 – 11.3). VDE kolonizasyonu için yapılan analizde ise hastaların son 3 ayda hastane yatış öyküsünün olması rektal VDE kolonizasyonunu 6.6 kat arttırırken bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.09), (OR:6.6, GA: 0.7 – 59.9). Genç yaşta olmanın (37 yaş / 51 yaş) ise VDE kolonizasyonunu arttırdığı saptandı (p=0.03), (OR: 0.94, GA:0.89 - 0.99). Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Kolonizasyon İle İlişkili Risk Faktörleri (Çok Değişkenli Analizler)

Değişkenler	OR*	%95 Güven Aralığı	p
Rektal GSBL-E			
Son 3 ayda Beta-laktam kullanımı	3.5	1.1 – 11.3	0.03
Rektal VDE			
Son 3 ayda hastane yatışı	6.6	0.7 – 59.9	0.09
Yaş	0.94	0.89 – 0.99	0.03

*OR: Odds ratio

Empirik tedavi olarak 35 (%61.4) hastada piperasilin/tazobaktam, 6 (%10.5) hastada sefepim, 1 (%1.8) hastada seftazidim ve 4 (%8.7) hastada karbapenem monoterapisi başlanmıştır. Aminoglikozid 3 hastada, siprofloksasin ise 4 hastada kombinasyon rejiminde tercih edilmiştir. KDE ile kolonize 2 (%3.5) hastada ise kolistin, karbapenem ile kombine edilmiştir. Empirik tedavide vankomisin ve daptomisin 2’şer (%3.5) hastada başlanmıştır. FEN gelişen hastalarda monoterapi veya kombinasyonda kullanılan antibiyotikler tablo 13’te, empirik antibiyoterapi rejimleri tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Febril Nötropeni Hastalarında Monoterapi veya Kombinasyonda Kullanılan Antibiyotikler

Antibiyotik	Hasta sayısı (%)
Piperasilin/Tazobaktam	42 (73.6)
Sefepim	6 (10.5)
Seftazidim	1 (1.8)
Karbapenem	8 (14)
-Meropenem	4 (7)
-İmipenem	4 (7)
Siprofloksasin	4 (7)
Aminoglikozid	3 (5.2)
Kolistin	2 (3.5)
Vankomisin	2 (3.5)
Daptomisin	2 (3.5)

Tablo 14. Febril Nötropeni Gelişen Hastalarda Başlanan Empirik Antibiyoterapi Rejimleri

Empirik Antibiyoterapi Rejimi	Hasta sayısı (%)
Monoterapi Rejimleri	46 (80.7)
Piperasilin/Tazobaktam monoterapisi	35 (61.4)
Sefepim monoterapisi	6 (10.5)
Seftazidim monoterapisi	1 (1.8)
Karbapenem (imipenem veya meropenem) monoterapisi	4 (7)
Kombinasyon Rejimleri	11 (19.3)
Piperasilin/Tazobaktam + Aminoglikozid kombinasyonu	2 (3.5)
Piperasilin/Tazobaktam + Siprofloksasin kombinasyonu	3 (5.2)
Piperasilin/Tazobaktam + Vankomisin	1 (1.8)
Piperasilin/Tazobaktam + Aminoglikozid + Vankomisin kombinasyonu	1 (1.8)
Meropenem + Siprofloksasin kombinasyonu	1 (1.8)
İmipenem + Daptomisin kombinasyonu	1 (1.8)
Meropenem + Kolistin	1 (1.8)
Meropenem + Kolistin + Daptomisin kombinasyonu	1 (1.8)

Herhangi bir ÇİD mikroorganizma ile kolonize olan 34 hastada, FEN kliniğinde başlanan empirik tedavinin kolonizan mikroorganizmaya in-vitro duyarlı olduğu 10 (%29.4) hasta, in-vitro dirençli olduğu 24 (%70.6) hasta mevcuttu. Gram negatiflerle (GSBL-E, KDE) kolonize hastalarda empirik tedavinin kolonizan bakteriye in-vitro duyarlı olduğu 13 (%52) hasta, dirençli olduğu 12 (%48) hasta mevcuttu.

Toplamda 57 hastanın 25'inde etken saptanmadı. Otuz iki hastada toplamda 38 FEN etkeni saptandı. Tüm FEN etkenleri dahil edildiğinde empirik antibiyoterapi 17 (%53.2) hastada etkene in vitro duyarlı iken, 15 (%46.8) hastada etkene in vitro dirençli idi. Gram negatif bakteremisi olan 12 FEN hastasının 7'si (%58.3) en az 1 in vitro aktif antibiyotik tedavisi almakta idi. Empirik antibiyoterapinin FEN etkenlerine etkinliği tablo 15'te, kolonize olan bakterilere etkinliği tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 15. Empirik Antibiyoterapinin Febril Nötropeni Etkenlerine Etkinliği

Empirik başlanan antibiyoterapinin etkinliğinin araştırıldığı FEN etkenleri	İn vitro Duyarlı (%)	İn vitro Dirençli (%)
Tüm FEN etkenleri (n:38)	23 (60.5)	15 (39.5)
FEN etkeni olan Gram pozitif bakteriler (n:16)	9 (56.2)	7 (43.8)
FEN etkeni olan Gram negatif bakteriler (n:22)	14 (63.6)	8 (36.4)
-FEN etkeni olan Gram negatif enterik bakteriler (n:16)	10 (62.5)	6 (37.5)
-FEN etkeni olan Gr negatif non-fermantatif bakteriler (n:6)	4 (66.6)	2 (33.4)

Tablo 16. Empirik Antibiyoterapinin Kolonize Olan Bakterilere Etkinliği

Empirik başlanan antibiyoterapinin etkinliğinin araştırıldığı hasta popülasyonu	İn vitro Duyarlı (%)	İn vitro Dirençli (%)
En az bir ÇİD bakteri ile kolonize olan hastalar (n:34)	10 (29.4)	24 (70.6)
ÇİD Gram pozitif bakteri (MDSA, VDE) ile kolonize olan hastalar (n:12)	1 (8.3)	11 (91.7)
En az bir ÇİD Gram negatif (GSBL-E, KDE) bakteri ile kolonize olan hastalar* (n:25)	13 (52)	12 (48)

*3 hasta hem GSBL-E, hem de KDE ile kolonize idi.

EUCAST 2016 kılavuzuna göre FEN etkeni olan Gram negatif enterik bakterilerde kinolon direnç oranı 6/16 (%37.5), piperasilin/tazobaktam direnç oranı 6/16 (%37.5), sefepim direnç oranı 6/16 (%37.5), karbapenem direnç oranı 1/16 (%6.25), aminoglikozid direnç oranı 0/16(%0) idi. Etken olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarından 3'ü (%75) kinolon duyarlı iken, biri dirençli idi. Hastaların 3'ü (%5.2) FEN öncesi kinolon profilaksisi almakta idi.

Rektal sürüntü kültürlerinde GSBL-E ile kolonize olanlarda kinolon direnç oranı 15/23 (%65.2), piperasilin/tazobaktam direnç oranı 10/23 (%43.4), sefepim direnç oranı 19/23 (%82.6), aminoglikozid direnç oranı 1/23 (%4.3), karbapenem direnç oranı 0/23 (%0) idi. Antibiyotik direnç oranları tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotikler	İn vitro Direnç Oranı (%)
FEN etkeni olan enterik gram negatif bakteriler (n:16)	
-Kinolon direnç oranı	6/16 (%37.5)
-Piperasilin/tazobaktam direnç oranı	6/16 (%37.5)
-Sefepim direnç oranı	6/16 (%37.5)
-Karbapenem direnç oranı	1/16 (%6.25)
-Aminoglikozid direnç oranı	0/16 (%0)
Rektal kültürlerde kolonizasyonu saptanan GSBL-E (n:23)*	
-Kinolon direnç oranı	15/23 (%65.2)
-Piperasilin/tazobaktam direnç oranı	10/23 (%43.4)
-Sefepim direnç oranı	19/23 (%82.6)
-Karbapenem direnç oranı	0/23 (%0)
-Aminoglikozid direnç oranı	1/23 (%4.3)

30 günlük mortalite oranı 8/57 (%14) idi. Eksitus olan hastaların 2'sinde FEN etkeni saptanmamıştı. Bu hastalardan birinde FEN etkeni *Aspergillus fumigatus* idi. Eksitus olan hastalardan 1'i başlanan empirik antibiyoterapi ile FEN etkenini kapsayan etkin tedaviyi alırken, 4 hastada empirik tedavi FEN etkenini kapsamıyordu (*Acinetobacter baumannii*,

Enterococcus faecium, KDE, MDSA). Bu 4 hastadan da sadece KDE ile enfekte olan hastanın KDE ile kolonizasyonu mevcuttu. Eksitus olan 8 hastanın 3'ünün herhangi bir ÇİD bakteri ile kolonizasyonu yoktu. Üç hastada GSBL-E ile, 1 hastada KDE ile, 1 hastada ise hem GSBL-E hem KDE ile kolonizasyonu mevcuttu. Herhangi bir ÇİD bakteri ile kolonize olan hastalarla, kolonizasyonu olmayan hastalar 30 günlük mortalite açısından karşılaştırıldı. ÇİD bakteri ile kolonizasyonu ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.63$).



5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalar, hem primer hastalığına, hem de verilen kemoterapötiklere sekonder gelişen nötropeniye bağlı olarak birçok enfeksiyona yatkın hale gelmektedirler. Nötropenik hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt sebebiyle enfeksiyonların klasik bulguları görülmeyebilir, bu hastalarda enfeksiyonun ilk bulgusu genellikle ateş olmaktadır. Febril nötropeni hastalarında mortalitenin en önemli nedeni enfeksiyondur. Bundan dolayı FEN gelişen hastalara uygun empirik antibiyotik tedavisi ivedilikle başlanmalıdır. Febril nötropenik hastalara özellikle erken dönem enfeksiyonlarında patojenlerin çoğunu bakteriler oluşturur ve bu hastalardaki enfeksiyona bağlı ölümlerin çoğu bakteriler ile ilişkilidir. Yapılan otopsi neticeleri, enfeksiyonla doğrudan ilişkili ölüm oranlarının akut lösemili hastalarda %50-80, solid tümörlü hastalarda ise %50 olduğunu düşündürmektedir (77, 78). Hematolojik maligniteli hastalarda çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlar her geçen gün artmaktadır ve bu durum ciddi bir sorun teşkil etmektedir (79-84). Klasik empirik antibiyoterapi rejimleri bu hasta grubunda her zaman etkin olmayabilir (1, 85).

5.1. Metisilin Dirençli *S. aureus*

S. aureus'un etken olduğu enfeksiyonlar, son yıllarda hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde önemli yer tutmaktadır. 1944 yılında *S. aureus*'un penisilinaz yapımıyla başlayan direnç serüveni, günümüzde daha fazla antibiyotiğe dirençli olabilme özelliği ile devam etmektedir. Özellikle metisiline dirençli stafilocok enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan glikopeptidlere karşı gelişmiş olan direnç bildirimleri de olayın ciddiyetini açıkça göstermektedir. Bu noktada stafilocoklar çoklu antibiyotik direnci gösteren tedavileri zor olan “sorunlu” mikroorganizmalar konumundadır (86).

Metisilin direnç *S.aureus* enfeksiyonu, taşıyıcılarda sık olarak görülebilmektedir (26). Bireyin nazal mukozasının MDSA ile kolonize olması, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür (31). MDSA taşıyıcılık oranları ülkeden ülkeye değişebilmektedir. Günümüzde, Hollanda’da 2 milyon, ABD’de 53 milyon bireyin MDSA taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (30). Toplum kökenli

MDSA Türkiye’de yaygın değildir. Baykam ve ark.’nın 900 hastanın hastaneye yatış kültürlerinde MDSA taşıyıcılığını araştırdığı çalışmasında 11 hastada (%1.2) MDSA taşıyıcılığı saptanmıştır (87). Güncel bir çalışmada Dünder ve ark. Türkiye’de toplum kökenli MDSA taşıyıcılık oranını % 0.7 olarak bulmuştur (88). Kan kültürlerinde saptanmış hastane kaynaklı *S.aureus* izolatlarında ise ülkemizde metisilin direnci 2000 yılında yaklaşık %50’ iken 2014’te %40’lara gerilemiştir (89).

Türkiye’den 5 merkezin katıldığı Fenkült çalışmasında Korten ve ark. 2005 – 2008 yılları arasında 261 hematolojik maligniteli hastada bakteremi epidemiyolojisi ve sonuçlarını değerlendirmiş (90). Febil nötropeni etkenleri arasında sıklığa göre 6. sırada olan *S.aureus* suşlarında metisilin direnci %27 oranında hesaplanmış.

CAESAR sürveyans ağı (The Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) 2013, 2014, 2015 Türkiye verilerine göre *S.aureus* suşlarında metisilin direnci oranı yıllara göre sırasıyla %26, %27 ve %27 oranında bildirilmiştir (91).

Hematolojik maligniteli hastalarda Miles-Jay ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılacak hastalarda işlem öncesi tarama programında 1770 hastanın 20’sinde (%1.13) MDSA kolonizasyonu saptanmış, ancak bu hastalarda MDSA enfeksiyonu gelişmemiştir (92).

Çalışmamızda MDSA kolonizasyon oranı 1/57 (% 1.8) iken bu hastada MDSA enfeksiyonu gelişmemiştir. Tüm FEN etkenleri içerisinde MDSA ile kolonize olmayan bir hastada MDSA bakteremisi gelişmiştir. Bu hasta FEN tanısı ile hastaneye yatırılmış ve nazal sürüntü kültürü yatışının ilk 48 saati içerisinde alınmıştır. FEN etkeni olan stafilokoklarda metisilin direnç oranı %25 olarak saptandı. Stafilokoklarda metisilin direnç oranı CAESAR verileri ve Fenkült çalışmasındaki oranlarla benzer oranda bulunmuştur (90, 91). Çalışmada FEN hastalarında MDSA kolonizasyonu ve bakteremisi sık gözlenmemiştir. Bu sebeple ünitemizde tüm hematolojik maligniteli hastaların rutinde nazal MDSA açısından taranması maliyet/etkin olmayacaktır. Ancak seçilmiş konakta (ör: KİT alıcılarında transplantasyon öncesi) veya toplum kökenli MDSA taşıyıcılığı prevelansının çok daha yüksek olduğu bilinen coğrafik bölgelerde tarama programlarına dahil edilebilir.

5.2. Vankomisin Dirençli Enterokok

Enterokoklar düşük virulansa sahip olmalarına rağmen, sahip oldukları plazmid ve transpozonlar sayesinde kazanılmış direnci diğer suşlara aktarabilmektedirler. Bunlar arasında en önemlilerinden biri glikopeptid direncidir (93). CAESAR sürveyans ağı (The Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) 2013, 2014, 2015 Türkiye verilerine göre *E. faecalis* suşlarında vankomisin direnci yıllara göre sırasıyla %1, %3, %3; *E. faecium* suşları için sırasıyla %23, %16, %16 olarak bildirilmiştir (91).

Hematolojik maligniteli hastalar, endojen mikroflora elemanları ile kemoterapiye bağlı oluşan mukozal hasar ve nötropeni sebebiyle bakteremi gelişimine açıktırlar (94). VDE ile kolonize olan hematolojik kanserli hastalarda % 4-34 oranında VDE enfeksiyonu gelişebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (95, 96).

Amerika Birleşik Devletleri'nden bir çalışmada Weinstock ve ark. KİT yapılan 92 hastada yaptığı çalışmada %40.2 VDE kolonizasyon oranı, %34.2 gibi yüksek oranda enfeksiyon/kolonizasyon oranı tespit etmiştir (95). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nden Matar ve ark.'nın hematolojik maligniteli 2115 hastanın verilerini değerlendirdiği çalışmada VDE kolonizasyonunu %4.7 (99 hastada), VDE enfeksiyon/kolonizasyon oranını %29 bulmuştur (97). Ülkemizde hematolojik hastalarda yapılan çalışmalardan Gedik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 126 hastanın 50'sinde (%39.6) VDE kolonizasyonu, bunların da %4'ünde VDE enfeksiyonunun geliştiği bildirilmiştir (96).

Marmara Üniversitesi'nde yapılmış başka bir çalışmada Tekin ve ark. 22 VDE ile kolonize hematolojik kanserli hastanın 38 FEN epizodunun sadece birinde VDE enfeksiyonu geliştiğini ve VDE enfeksiyon/kolonizasyon oranının %5 olduğunu saptamıştır (98).

Çalışmamızda VDE kolonizasyonu oranı 11/57 (%19.2), VDE enfeksiyon/kolonizasyon oranı 1/11 (%9) olarak bulunmuştur. VDE enfeksiyonu gelişen hasta bakteremi ile tanı almış ve araya giren enfeksiyon etkeni olmuştur. Çalışmamızda saptanan VDE kolonizasyonu ve VDE enfeksiyon/kolonizasyon oranı literatürdeki verilerle örtüşmektedir (95, 96).

Altta yatan hematolojik bir malignite varlığının VDE enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar vardır (99, 100). VDE enfeksiyonu için diğer risk faktörleri immünsupresyon, böbrek yetmezliği (hastaya ait faktörler), yoğun bakım ünitesinde yatış, onkoloji ünitesinde yatış, uzun süreli yatış öyküsü (hastaneye ait faktörler) olarak belirtilmiştir (101). Çalışmamızda son 3 ayda hastane yatış öyküsünün olması VDE kolonizasyonunu 6 kat arttırırken bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.09$), (OR:6.6, GA: 0.7 – 59.9). VDE kolonizasyonu için risk faktörleri araştırmalarında yaş ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Karki ve ark. (102) yaşın VDE kolonizasyonu için risk faktörü olmadığını belirtirken, Yang ve ark. (103) ile Van den Braak ve ark. (104) ileri yaşın, VDE kolonizasyonu için risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Daha genç yaş grubunda riskin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (105). Çalışmamızda genç yaşta olmanın (37 yaş / 51 yaş) VDE kolonizasyonunu arttırdığı saptanmıştır ($p=0.03$), (OR: 0.94, GA:0.89 - 0.99). Bunun muhtemel nedenlerinden biri VDE ile kolonize hasta sayısının az olması olabilir (11 hasta). Diğer bir neden de her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da VDE ile kolonize olan 11 hastanın 10'unun son 3 ay içerisinde hastane yatış öyküsünün olması olabilir.

FEN hastalarında genellikle başlanan empirik tedavi VDE'ye etkin olmamakla birlikte, ateş yüksekliği persiste eden veya hemodinamik instabilitesi olan VDE ile kolonizasyonu bilinen hastalarda VDE'ye etkin tedavi başlanması kılavuzlarda önerilmektedir (1, 106). Liss ve ark. yapmış olduğu çalışmada VDE ile kolonize hastalarda FEN gelişmesiyle empirik tedaviye parenteral linezolid tedavisi eklenmiş. VDE ile kolonize 51 hastanın 1'inde (%2) VDE bakteremisi saptanmış. Toplamda 4 VDE bakteremisi saptanırken bu hastaların tümü başarı ile tedavi edilmiş. Çalışma neticesinde erken başlanan empirik tedavinin VDE bakteremili hastalarda olumlu sonuçlar vermiş olabileceği, ancak düşük insidansı olan merkezlerde bu yaklaşımın daha az etkili olabileceği vurgulanmış (84).

Çalışmamızda FEN etkeni olan enterokoklarda vankomisin direnci 1/7 (%14) idi (*E. faecium*). Bakteremi ile VDE enfeksiyonu tanısı konulan VDE ile kolonize bu hastada parenteral linezolid tedavisi ile klinik yanıt alınmıştır. Merkezimizde VDE bakteremisinin düşük insidansının olması, VDE'nin nispeten düşük sayılabilecek virülansa sahip olması

ve tedavi ile klinik olarak olumlu yanıt alınabilmesi sebebiyle VDE ile kolonize her hasta için empirik tedavide rutin olarak VDE’u kapsama ihtiyacı doğmamıştır.

5.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Enterobacteriaceae*

Çoklu ilaca dirençli gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlarda son yıllarda artış olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (81, 82, 85). Avrupa ve İsrail’den toplamda 34 merkezde FEN ataklarında güncel bakteremi etkenlerinin değerlendirildiği çalışmada Gram pozitifler %56, Gram negatifler %44 oranında saptanmış, dirençli Gram negatif bakteremi oranlarının özellikle güney ve doğu Avrupa’da daha yüksek olduğu bildirilmiştir (107).

Gudiol ve ark. nın yayınladığı çalışmada kanser hastalarındaki gram negatif ÇİD etkenlerle oluşan bakteremiler incelenmiş (108). Toplamda 747 baktereminin 372’sinde (%49.7) gram negatifler etken olurken, bunların da 51’i (%13.7) ÇİD gram negatif bakteri imiş. Çoklu ilaca dirençli gram negatif enfeksiyonları için risk faktörleri incelendiğinde önceden antibiyotik kullanmış olmak (OR: 3.57, 95% GA: 1.63-7.80) ve üriner kateter varlığı (OR: 2.41, %95 CI: 1.01-5.74) risk faktörü olarak bulunmuş. En sık direnç mekanizmaları GSBL üretimi (*E.coli* suşlarında %45) ve Amp-C hiperprodüksiyonu (%24) olarak saptanmış (108). ÇİD suşlarla bakteremik olan hastaların başlangıçta yetersiz antibiyotik tedavisi aldığı ($p<0.001$), uygun antibiyotiğin alımında gecikme olduğu ($p<0.001$), daha fazla yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı olduğu ($p=0.023$), daha fazla mekanik ventilasyon desteği gerektiği ($p=0.005$) ve 30 günlük mortalitelerinin daha fazla olduğu tespit edilmiş ($p=0.003$) (108).

CAESAR sürveyans ağı (The Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) 2013, 2014, 2015 Türkiye verilerine göre *E.coli* için 3. kuşak sefalosporin direnci yıllara göre sırasıyla %44, %29, %28 ; *K.pneumoniae* için sırasıyla %56, %45, %44 olarak bildirilmiştir (91). Kinolon direnci *E.coli* için yıllara göre sırasıyla %41, %36, %51 ; *K.pneumoniae* için yıllara göre sırasıyla %34, %52, %68 oranında bildirilmiştir (91).

Hematolojik hastalarda GSBL-E kolonizasyonunun araştırıldığı ilk çalışmalardan biri Calatayud ve ark. tarafından İspanya’dan iki merkezden 154 hasta incelenerek yayınlanmış, GSBL-E kolonizasyonu %31.8 oranında bulunmuştur (109).

2016'da Meksika'dan yayınlanmış güncel bir çalışmada Cornejo ve ark. 63 GSBL üreten *E.coli* ile kolonize olan, 63 GSBL üretmeyen *E.coli* ile kolonize olan hematolojik maligniteli hastayı karşılaştırmış (110). GSBL üreten *E.coli* ile kolonize grupta 14 hastada (%22), GSBL üretmeyen *E.coli* ile kolonize olan grupta ise 5 hastada (%7.9) GSBL pozitif *E.coli* bakteremisi tespit edilmiş. GSBL üreten suşlarla kolonizasyonunun bu suşlar ile bakteremi gelişme ihtimalini 3.4 kat arttırdığı saptanmış ($p= 0.001$, $OR=3.4$, 95% GA). Bunun dışında GSBL üreten *E.coli* ile kolonizasyonun hastanede yatış süresini uzattığı ve maliyeti arttırdığı saptanmış ($p=0.01$), ancak mortalitenin her iki grupta aynı olduğu ifade edilmiş (110).

Arnan ve ark. 2006-2007 yılları arasında 2 farklı hastaneden hematolojik maligniteli hastaların toplamda 217 FEN epizodunu inceleyerek GSBL üreten *E.coli* ile kolonize olanlar ile kolonizasyonu olmayanları karşılaştırmış (5). Toplamda GSBL üreten *E.coli* kolonizasyon oranı %29 (63 hasta) saptanırken bunların %13'ünün (29 hasta) hastaneye ilk yatışlarında pozitif saptandığı bildirilmiş. Enfeksiyon/kolonizasyon oranı 1/63 (%1.57) olarak saptanmış. GSBL üreten *E.coli* ile kolonizasyon için önceden antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak bulunmuş. GSBL üreten *E.coli* ile kolonizasyonunun bu suş ile bakteremi riskinin artmadığı, hastane yatış süresi ve mortaliteye de etkisinin olmadığı; bu sebeple GSBL üreten *E.coli* ile kolonizasyonun klinik öneminin olmadığı vurgulanmış (5).

Almanya'dan çok merkezli prospektif bir çalışmada hematolojik maligniteli 497 hastanın rektal veya gaita kültürleri incelenmiş ve GSBL-E kolonizasyonu hastaların 55'inde (%11) tespit edilmiş (111). Bu 55 hastanın da 4'ünde GSBL-E ile bakteremi gelişmiş (Enfeksiyon/kolonizasyon oranı: %7). GSBL-E kolonize olmayan 442 hastanın sadece birinde GSBL-E bakteremisi gelişmiş (%0.2). Çok değişkenli analizde GSBL-E bakteremisi için GSBL-E ile kolonizasyonu en önemli risk faktörü olarak bulunmuş (111).

Almanya'dan yayınlanmış başka bir çalışmada Liss ve ark. 513 hematolojik maligniteli hastada gaita örneklerini kromojenik besiyeri kullanarak incelemiş ve GSBL-E kolonizasyon oranının %17.5 (90/513), kolonize olanlarda enfeksiyon gelişme oranının %6.6 (6/90) olduğunu belirtmiştir (84). Çalışma protokolünde GSBL-E kolonize olanlara empirik karbapenem tedavisi verilmiş ve GSBL-E bakteremik hastalarda sağkalım oranı

%80 hesaplanmış. Bu hastalarda mortalitenin düşük olması, etkin empirik tedavinin zamanında verilmesine bağlanmış (84).

Çalışmamızda GSBL-E ile kolonizasyon oranı 23/57 (%40.4) ve enfeksiyon/ kolonizasyon oranı 2/23 (%8.6) olarak saptanmıştır. Kolonizasyon oranı yukarıda belirtilen çalışmalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Calatayud ve ark.: %31.8, Arnan ve ark.: %29, Liss ve ark.: %17.5, Vehreschild ve ark.: %11). Bunun muhtemel sebeplerinden biri değişik coğrafik bölgelerdeki direnç oranlarıdır. CAESAR Türkiye 2013, 2014, 2015 verilerinde belirtildiği gibi *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında 3. kuşak sefalosporin direnci %40 - %50'ye ulaşmıştır. Kolonizasyon oranının yüksek bulunmasının bir sebebi de çalışmada *E.coli* yanına *K.pneumoniae* suşlarının da dahil edilmiş olmasıdır. Bir diğer sebep ise çalışmamızda hastaların rektal kültürlerinin tarama metodolojisinde kromojenik besiyerinde ekimin yanında CLSI kılavuzunda belirtildiği şekilde zenginleştirme yönteminin de ilave edilmiş olmasıdır (47). Mac-Conkey agara sefotaksim 2 µg/ml ve seftazidim 4 µg/ml ilavesi ile zenginleştirme yönteminin kullanıldığı Calatayud ve Arnan çalışmalarında yaklaşık %30 oranında GSBL pozitifliği saptanırken bu iki çalışmada sadece *E.coli* suşları çalışılmıştır (5, 109). Almanya'da daha düşük oranda kolonizasyonun tespit edildiği Liss ve Vehreschild çalışmalarında ek bir zenginleştirme yapılmamış, ancak hem *E.coli* hem de *K.pneumoniae* suşları çalışmaya dahil edilmiştir (84, 111).

Literatürde GSBL-E ile kolonize hastalarda enfeksiyon gelişim oranları %1 ile %22 aralığında bildirilmiştir (5, 110). Çalışmamızda GSBL-E ile kolonize hastalarda enfeksiyon gelişme oranı %8.6 saptanmıştır. Bu oran Arnan ve ark. çalışmasındaki %1, Vehreschild ve ark. çalışmasındaki %7, Liss ve ark. çalışmasındaki 6.6 oranından yüksek iken, Cornejo ve ark.'nın bulduğu %22 oranından daha düşüktür. Yüksek kolonizasyon yüzdesine rağmen, bu oranın göreceli olarak düşük saptanmasının muhtemel nedenleri: Zenginleştirme yöntemi kullanılması ile kolonizasyon yüzdesinin yüksek saptanması, konaklarda değişen oranlarda immünsüpresyon durumu ve mukozal bariyer hasarı, kolonizan bakterilerdeki değişen yoğunluk ve virülans oranlarına bağlı olabilir.

GSBL-E ile kolonizasyon risk faktörlerinin de araştırıldığı çalışmamızda çok değişkenle yapılan lojistik regresyon analizi ile (Backward LR), son 3 ayda beta laktam kullanımının GSBL-E ile kolonizasyonu 3.5 kat arttırdığı saptandı (p=0.03) (OR:3.5, 95 %

GA). Beta laktam grubu antibiyotik kullanımının GSBL-E kolonizasyonunu arttırdığı (5, 108) ve GSBL-E kolonizasyonunun da GSBL-E bakteremisi için en önemli risk faktörü olduğu (111) (OR: 52.0, 95% GA 5.71- 473.89) literatürde belirtilmiştir. Merkezimizde rutin kinolon profilaksisi kullanılmadığı için kinolon kullanımı ile GSBL-E kolonizasyonu arasında ilişki saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda GSBL-E 4 hastada etken olmuştur (%7). *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretenlerin oranı sırasıyla %22.2 (2/9) ve %28.5 (2/7) idi. GSBL-E ile kolonizasyon oranının (%40) yüksek saptanmasına karşın, enfeksiyon/kolonizasyon oranı %8.6 ile göreceli olarak düşük saptanmıştır. GSBL-E'nin etken olduğu 4 hastanın 2'sinde GSBL-E kolonizasyonu mevcuttu. İki hastada başlanan empirik antibiyoterapi GSBL-E etkenine in vitro duyarlı idi (piperasilin/tazobaktam + amikasin; meropenem). Diğer 2 hasta piperasilin/tazobaktam monoterapisi alırken, kültürlerin sonuçlanmasıyla karbapenem monoterapisine geçilmiştir. Bu 4 hastanın 30 günlük mortaliteleri 0 (sıfır) idi. Merkezimizde FEN hastalarında başlanan empirik antibiyoterapi rejimi en sık piperasilin/tazobaktam monoterapisi olurken, bu rejim kolonize olan GSBL-E lerin %56'sına, etken olan gram negatiflerin ise %62.5'ine in vitro duyarlı idi. Amikasin; kolonize olan GSBL-E'lerin %95'ine, etken olan gram negatiflerin %100'üne, karbapenemler ise kolonize olan GSBL-E'lerin %100'üne, etken olan gram negatiflerin ise %93.7'sine in vitro olarak duyarlı idi. Bu veriler doğrultusunda GSBL-E ile kolonizasyonu bilinen veya GSBL-E enfeksiyonu gelişmesi açısından belirgin risk faktörleri taşıyan febril nötroopenik hastalarda, merkezimizde empirik antibiyoterapide beta-laktam + amikasin kombinasyonu kullanımı, ECIL rehberinde de önerildiği üzere karbapenem kullanımını sınırlamaya yönelik bir alternatif olabilir.

5.4. Karbapenemaz Üreten *Enterobacteriaceae*

Enterobacteriaceae familyasında, özellikle *K.pneumoniae*'da karbapenem direnci giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında < %1 olan KDE oranı, 2006-2007 yıllarında %8, 2009-2010 yıllarında %12'lere çıkmıştır (46, 112, 113).

CAESAR sürveyans ağı (The Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) 2013, 2014, 2015 Türkiye verilerine göre *E.coli* için karbapenem

direnci yıllara göre sırasıyla %4, %1 ve %2 iken, *K.pneumoniae* için sırasıyla %11, %28 ve %30 bildirilmiştir (91).

Giannella ve ark.'nın İtalya'da 5 merkez verilerinden oluşan çalışmasında 2012 ve 2013 yılları arasında hastanede yatan tüm erişkin hastalarda, KDE ile kolonize olan 1813 hasta saptanmış (114). KDE ile kolonize olan hastaların 143'ünde KDE bakteremisi gelişmiş ve tüm hastalarda enfeksiyon/kolonizasyon oranı %7.8 olarak bulunmuş.

Türkiye'den Zarakolu ve ark. yaptığı çalışmada ise 2009 ve 2013 yılları arasında hastanede yatan tüm erişkin hastaların sürveyans kültürlerin incelenmiş; 279 KDE ile kolonize hastanın 8'inde KDE bakteremisinin geliştiği saptanmış ve enfeksiyon/kolonizasyon oranı %2.9 olarak hesaplanmış (115).

Hematolojik maligniteli hastalarda yapılmış çalışmalardan birinde Girmenia ve ark. retrospektif olarak İtalya'da 52 merkezin verilerini değerlendirmiş (116). Otolog ve allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda KDE kolonizasyon oranını sırasıyla % 1 ve % 2.4; enfeksiyon / kolonizasyon oranını ise sırasıyla %26 ve %39 olarak saptanmış (116).

Türkiye'den Cevahir ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise KİT ünitesinde yatan hastaların sürveyans kültürleri değerlendirilerek toplamda 125 hastanın 18'inde (%14.4) KDE kolonizasyonu tespit edilmiş. Bu hastaların da 5'inde KDE'ye bağlı sistemik bir enfeksiyon geliştiği ve enfeksiyon/kolonizasyon oranının %27.7 olduğu saptanmış (117).

Çalışmamızda hematolojik hastalarda KDE ile kolonizasyon oranı 5/57 (%8.8) ve enfeksiyon/kolonizasyon oranı 1/5 (%20) olarak saptanmıştır. Yüzde 8.8'lik KDE kolonizasyon oranı, Girmenia ve ark.'nın İtalya'da saptadığı orandan (%1 ve %2.4) daha yüksek, Türkiye'de Cevahir ve ark.'nın çalışmasındaki orandan (%14.4) daha düşük bulunmuştur (116, 117). KDE kolonizasyonunun Girmenia ve ark.'nın çalışmasından yüksek saptanmış olmasının bir sebebi değişik coğrafik bölgelerdeki değişik karbapenem direnç oranları olabilir. Bunun dışında Girmenia ve ark.'nın 52 merkez verisinden oluşturduğu oranların standardize edilmiş bir mikrobiyolojik yöntem kullanılmadan ve rutin olarak KDE için zenginleştirme yöntemi kullanılmadan belirtilmiş oranlar olması bu

durumu açıklayabilir. Benzer coğrafik bölgelerden Cevahir ve ark.'nın çalışmasındaki orandan düşük çıkmasının sebebi ise çalışma gruplarının farklı olmaları olabilir. Çalışmamıza tüm hematolojik maligniteli hastalar dahil edilmiş iken, Cevahir ve ark.'nın çalışmasında daha yoğun immünsüpresiflerin kullanıldığı KİT yapılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki %20'lik KDE enfeksiyon/kolonizasyon oranı Girmenia ve ark.'nın bulduğu %26 ve %39 (otolog ve allojenik sırasıyla), Cevahir ve ark.'nın bulduğu %27.7 oranlarından daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda hasta sayısının ve KDE ile kolonize hasta sayısının az olması bu oranın düşüklüğünü açıklayabilir. Yukarıda bahsedilen bu iki çalışmada da bakteremi dışındaki örneklerde de KDE'nin etken olarak saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda KDE kolonize 5 hastanın sadece birinde bakteremi saptanmıştır. Hematolojik hastalarda KDE enfeksiyon/kolonizasyon oranları daha yüksek iken altta yatan hastalığa bakılmaksızın yapılan çalışmalarda bu oran çok daha düşük saptanmıştır (%7.8), (%2.9) (114, 115).

İtalya'da 5 merkezden toplamda 426 KPC- *K.pneumoniae* etkeninin incelendiği çalışmada KPC - *K.pneumoniae* ile kolonizasyon risk faktörleri yoğun bakım ünitesi yatışı, üriner kateterizasyon, santral venöz kateter varlığı, 2'den fazla hastane yatış öyküsü, hematolojik kanser varlığı ve karbapenem/kinolon kullanımı olarak belirtilmiş. Aynı çalışmada KPC - *K.pneumoniae* enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri santral venöz kateter varlığı, 2'den fazla hastane yatış öyküsü, nötropeni gelişmesi, karbapenem/kinolon kullanımı, yakın zamanda cerrahi geçirme öyküsü olarak saptanmış (118). Çalışmamızda yeterli veri oluşmamasından dolayı KDE ile kolonizasyon için risk faktörleri belirlenememiştir.

Pagano ve ark.'ları İtalya'da 2009-2012 yılları arasında hematolojik maligniteli hastalarda 147 gram negatif enfeksiyonu inceleyerek etkenlere göre 14 günlük mortaliteyi karşılaştırmış. Otuz sekiz *K.pneumoniae* izolatının 26'sı KPC pozitif *K.pneumoniae* olarak tespit edilmiş. Tüm gram negatif izolatlara bağlı 21 hastanın eksitus olmasıyla mortalite oranı %21.7 bulunmuş. KPC pozitif *K.pneumoniae*'ya bağlı eksitus olan 15 hasta ile mortalite oranı %57.6 olarak hesaplanmış ve KPC pozitif *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının diğer gram negatiflere bağlı enfeksiyonlara kıyasla mortalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ($p<0.0002$) (83). Yakın zamanda yayınlanmış birçok çalışmada hematolojik

maligniteli hastalarda KDE bakteremilerinin mortalitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (119-121). Hatta bir çalışmada FEN hastalarında %69 oranında mortalite oranı bildirilmiştir (122). Çalışmamızda KDE ile bakteremik olan 1 hasta eksitus olmuştur.

Günümüzde *Enterobacteriaceae* familyasında, özellikle *K.pneumoniae*'da karbapenem direnç oranlarındaki artış, merkezimizdeki hematolojik maligniteli hastalarda KDE ile kolonizasyon oranı (%8.8) ve KDE bakteremilerinin mortalite oranları göz önüne alındığında, hematolojik maligniteli hastalarda KDE'nin rutin olarak taranarak, KDE kolonizasyonu saptanan hastalarda FEN geliştiğinde empirik antibiyoterapiye kolistin içeren bir rejim ile başlanabilir.

5.5. Febril Nötropeni Etkenleri

Febril nötropenik atakların %10–25 'inde bakteremi dökümanite edilebilmektedir (1, 123, 124). Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda febril nötropenik ataklarda bakteremi oranları % 9 - 48 arasında bildirilmiştir (125, 126).

Çalışmamızda literatüre uygun olarak (12, 13, 127), tüm febril nötropenik atakların %17.5'inde klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %56.2'sinde mikrobiyolojik olarak dökümanite enfeksiyon (%42.1'i bakteremi), %26.3'ünde nedeni açıklanamayan ateş olduğu saptanmıştır.

Mikulska ve ark. Avrupa ve İsrail'den toplamda 34 merkezin dahil edildiği güncel bir çalışmada pediatrik ve erişkin hematolojik kanserli hastalarda bakteremi etkenlerini karşılaştırmış. Bu çalışmada Gram pozitif bakteriler %56, Gram negatif bakteriler ise %44 oranında saptanmış. Dirençli Gram negatif bakteremi oranlarının özellikle güney ve doğu Avrupa'da daha yüksek olduğu bildirilmiştir (107). Bu çalışmada koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) %7-21, enterokoklar %0-30, viridans streptokoklar %0-22, *S.aureus* %0-15, *Enterobacteriaceae* %8-56, *P.aeruginosa* %0-28, *Acinetobacter spp.* %0-11 oranında bulunmuş. Erişkinlerde medyan direnç oranları ise; metisilin direnci KNS'lerde %80, *S.aureus*'ta %56, enterokoklarda vankomisin direnci %23, gram negatiflerde kinolon direnci %41, karbapenem direnci %20, aminoglikozid direnci %28, *Enterobacteriaceae* familyasında GSBL üretenlerin oranı %34, kinolon direnci ise %56 oranında bulunmuştur (107).

Türkiye’den 5 merkezin katıldığı Fenkült çalışmasında Korten ve ark. 2005 – 2008 yılları arasında 261 hematolojik maligniteli hastada bakteremi epidemiyolojisi ve sonuçlarını değerlendirmiş (90). Hastalardan alınan ilk kan kültürlerinde 288 mikroorganizma saptanırken 62 araya giren enfeksiyon etkeni saptanmış. Etkenler sıklık sırasıyla *S.epidermidis* (29%), *E.coli* (23%), *K.pneumoniae* (11%), enterococci (7%), *P.aeruginosa* (4%), *S.aureus* (4%) ve *Candida* spp. (3%) olarak belirtilmiş. *S.aureus*’ta metisilin direnci %27 oranında hesaplanmış. *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının ilk etkenlerde 95’inin 22’sinde (%23), araya giren 11 etkenin 5’inde (%45) GSBL üretimi saptanmış. Kinolon direnci ise ilk etken olan Gram negatiflerde %27 olarak bulunmuş. 30 günlük mortalite oranı %16 saptanırken, etkenlerinin GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* and *K.pneumoniae* olduğu hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamış ($p=0.193$). GSBL-E’lerin etken olduğu hastaların %45’i karbapenem veya piperasilin/tazobaktam ile en az bir in vitro duyarlı antibiyotik alırken bu hasta grubunda ateş yanıtı anlamlı derecede daha erken alınmış ($p=0.04$) (90).

Başka bir çalışmada Gudiol ve ark. 1991-1996 yılları arasında kinolon profilaksisi alan nötropenik, bakteremik 272 hasta ile, 2006-2010 yılları arasında kinolon profilaksisi almayan 283 nötropenik ve bakteremik hastayı karşılaştırmış. Kinolon profilaksisi almayanlarda yoğun bakım ihtiyacı daha fazla olurken ($p=0.001$). 30 günlük mortalitede gruplar arası anlamlı fark çıkmamış ($p=0.25$). Kinolon profilaksisi alan grupta değişen etyoloji trendiyle birlikte daha çok ÇİD gram negatif bakteremi görülmüş ($p=0.001$). 1991-1996’arasında ÇİD Gram negatif bakteremi oranı %1 iken, 2006-2010 arasında %6 oranında görülmüş ($p=0.001$) (79).

Gram negatif bakterilerin daha sık bakteremi etkeni olduğu çalışmalar da mevcuttur. Türkiye’den Kara ve ark.’nın 2015 yılında yayınlamış olduğu güncel bir çalışmada 2098 hematolojik maligniteli hastanın 3703 FEN atağı incelenmiş (128). Bakteremi oranının %14.5 olduğu bu hasta grubunda, Gram negatif bakterilerin daha sık etken olduğu tespit edilmiş (%52.6). En sık izole edilen etken *E.coli* ve *K.pneumoniae* olurken, bunlarda GSBL üretenlerin oranı sırasıyla %45 ve %58 ; kinolon direnci sırasıyla %58 ve %11 olarak bulunmuş.

Demiraslan ve ark., febril nötropeni atağı gelişen hastaların %48.8'inde kültür pozitifliği saptamış; %37.3'ünde bakteremi ve %15.1'inde polimikrobiyal üreme tespit etmiştir (129). Etkenlerin %74.2'si gram-negatif, %25.8'i ise gram-pozitif bakteriler olarak tespit edilmiş.

Kinolon profilaksisi alan hematolojik maligniteli hastalarda kinolon dirençli *E.coli* bakteremisinin araştırıldığı Türkiye'den bir çalışmada (130) 142 hastanın 207 nötropenik atağı incelenmiş. Başvuru anında 93 (%44.9) hastada kinolon dirençli *E.coli* ile kolonizasyonu saptanmış ve kinolon dirençli *E.coli* enfeksiyon/kolonizasyon oranı 9/93 (%9.7) saptanmış. Başvuru anında kolonize olmayıp, levofloksasin profilaksisi sonrası kinolon dirençli *E.coli* ile kolonize olan 48 (%42.1) hastanın 6'sında (%12.5) aynı suş ile bakteremi gelişmiş ve bu durum değişken alanlı (Pulsed Field) jel elektroforezi ile gösterilmiş. Kinolon dirençli *E.coli* suşlarında %40 oranında GSBL pozitifliği saptanırken, bu izolatların tümünün karbapenem ve amikasin duyarlı olduğu gösterilmiş. Kinolon profilaksisi alan hastalarda empirik antibiyoterapinin karbapenem ile başlanmasının daha uygun olacağı belirtilmiş (130).

Bu çalışmaların dışında da Gram negatif bakterilerin daha sık izole edildiği çalışmalar mevcuttur (12, 131, 132). Önemli Gram negatif etkenleri *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oluşturmaktadır (7). *E. coli* suşlarının nötropenik hastalarda yakın zamanlarda bildirilen bazı çalışmalarda tüm etken patojenler arasında ve gram negatif bakteriler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (133, 134).

Çalışmamızda FEN etkeni olan bakteriler değerlendirildiğinde; Gram negatif bakteriler %57.9 oranında saptanırken, Gram pozitif bakteriler %42.1 oranında saptanmıştır. En sık saptanan etken *E.coli* (9 hastada) (%22.5) olurken, diğer sık saptanan Gram negatif bakteriler 7 (%17.5) hastada *K.pneumoniae* ve 4 (%10) hastada *Pseudomonas aeruginosa* idi. Gram pozitif bakterilere bağlı gelişen FEN ataklarında toplamda 7 (%17.5) hastada enterokokkal enfeksiyon saptanırken, 6 (%15) hastada stafilokokkal enfeksiyon saptandı. Stafilokokkal enfeksiyonların da 4'ü (%10) *S.aureus*'a, 2'si (%5) metisilin dirençli *S.epidermidis*'e bağlı gelişmişti. İki hastada *Aspergillus fumigatus* mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş (etkenlerin %5'i) ve tüm FEN atakları değerlendirildiğinde invaziv fungal enfeksiyon oranı %3.5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda bakteremi 24 (%42.1) febril nötropenik hastada saptanırken, bu hastaların 5'inde (%8.7) polimikrobiyal üremeler mevcuttu. Bakteremi etkenlerinde %51.7 oranında Gram pozitif bakteriler saptanırken, %48.3 oranında Gram negatif bakteriler saptandı. Tüm etkenlerde Gram negatif bakteriler daha sık görülürken, bakteremi etkenlerinde Gram pozitif bakteriler daha sık görülmüştür (29 etkenin 15'inde (%51.7)). Bu durumun bir nedeni, çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonlarında Gram negatif bakterilerin daha sık etken olarak saptanması (4 Gram negatif bakteri ve 1 Gram pozitif bakteri üriner sistem enfeksiyon etkeni idi) olabilir. Diğer bir neden de kateter ile ilişkili bakteremilerde Gram pozitif bakterilerin daha sık etken olarak saptanması (5 Gram pozitif bakteri ve 1 Gram negatif bakteri kateter ile ilişkili bakteremi etkeni idi) olabilir. Merkezimizde rutin kinolon profilaksisinin tercih edilmemesi de Gram negatif bakterilere bağlı gelişen febril nötropenik atakların sıklığını açıklayabilir (Kinolon duyarlılığı etken olan Gram negatif enterik bakterilerde %62.5, *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında %75 idi). Çalışmamızda saptanan bakteremi ve tüm FEN etken oranları literatür verileriyle uyumludur (7, 12, 90, 107).

5.6. Empirik Antibiyoterapi

FEN gelişen hematolojik maligniteli hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biri bakteremidir (6, 135). Bu sebeple FEN gelişen hastalarda zamanında ve etkin empirik antibiyoterapi başlamak büyük öneme sahiptir.

Averbuch ve ark.; 2011 yılında düzenlenen ECIL-4 konferansı sonucunda hematolojik maligniteli hastalarda dirençli bakteriyel enfeksiyon gelişimi için belirli risk faktörleri tanımlamışlardır. Daha önce özellikle 3. kuşak sefalosporin olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, nozokomiyal enfeksiyon, uzamış hastane yatışı ve/veya tekrarlayan yatışlar, üriner kateter kullanımı, ileri yaş ve yoğun bakım yatış öyküsü varlığı ÇİD bakteriyel enfeksiyon için risk faktörü olarak tanımlanmış (136). Aynı çalışmada komplike klinik ile prezente olmayan, dirençli bakteri ile kolonizasyonu bulunmayan, dirençli bakteri ile enfeksiyon gelişme risk faktörü olmayan, FEN ataklarında dirençli patojenlerin nadir görüldüğü merkezlerde eskalasyon tedavi yaklaşımının benimsenebileceği belirtilmiştir. Bu durumların tersine, hemodinamik instabilitesi olan, ÇİD bakteri ile kolonizasyonu bulunan, ÇİD bakteri ile enfeksiyon gelişme risk faktörü

olan ve FEN ataklarında dirençli patojenlerin sık görüldüğü merkezlerde de-eskalasyon tedavi yaklaşımının tercih edilebileceği belirtilmiştir (136). Eskalasyon yaklaşımında antipsödomonal sefalosporinler (seftazidim veya sefepim), piperasilin/tazobaktam, sefaperozon/sulbaktam, piperasilin + gentamisin tercih edilebileceği, de-eskalasyon yaklaşımında karbapenem monoterapisi, antipsödomonal beta laktam + kinolon veya aminoglikozid (ciddi hastalıkta beta laktam karbapenem), kolistin + beta laktam ± rifampisin, Gram pozitif bakteri enfeksiyon riski varsa glikopeptit veya daptomisin / linezolid verilebileceği belirtilmiştir (136, 137).

Güncel Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) febril nütropeni kılavuzunda da empirik tedavide sefepim, meropenem, imipenem-silastatin veya piperasilin-tazobaktam gibi anti-pseudomonal beta-laktam monoterapisi başlanabileceği belirtilmiştir (1). Seftazidim monoterapisinin efektif olduğu gösterilmiştir ve halen bazı kanser merkezlerinde kullanılmaktadır. Ancak Gram negatif bakterilerdeki seftazidim direncinin artması ve pnömokok gibi Gram pozitif bakterilere karşı kısıtlı etkinlik göstermesi nedeniyle seftazidim monoterapisinden kaçınılmaktadır (1).

Müdahalesiz çalışmamızda 57 hastanın 46'sı beta laktam monoterapisi alırken, amikasin 3 hastada kombinasyon rejiminde tercih edilmiştir. Merkezimizde piperasilin/tazobaktam monoterapisi sıklıkla tercih edilmiştir. Piperasilin/tazobaktam monoterapisi etken olan Gram negatif enterik bakterilerin %62.5'ine duyarlı idi. Amikasin ise etken olan gram negatif enterik bakterilerin %100'üne, kolonize olan GSBL-E'lerin ise %95'ine duyarlı idi. Çalışmamızda Gram negatif bakterilerin sık olarak saptanması ve bunların direnç profilleri göz önüne alındığında; hemodinamik instabilitesi olan, ÇİD Gram negatif bakteri ile kolonizasyonu bulunan ve ÇİD Gram negatif bakteri ile enfeksiyon gelişme risk faktörü olan hastalarda empirik tedavide aminoglikozid içeren kombinasyonlar tercih edilebilir gözükmemektedir.

Bu çalışma ile febril nütropeni gelişmesi beklenen hastalar, prospektif olarak takip edilmiştir. Merkezimizde FEN hastaların çoklu ilaca dirençli bakteriler ile kolonizasyon ve enfeksiyon/kolonizasyon oranları ile kolonizasyonla ilişkili risk faktörleri değerlendirilmiştir. ÇİD Gram negatif bakteri ile kolonizasyon araştırmasına *Enterobacteriaceae* familyasından sadece *K.pneumoniae* izolatları değil, aynı zamanda

E.coli izolatları da dahil edilmiştir. ÇİD bakteri identifikasyonunda rektal örneklerde standart bir zenginleştirme yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışma Türkiye’de febril nötropenik hastalarda MDSA, VDE, KDE ve GSBL-E ile kolonizasyon ve enfeksiyon/kolonizasyon oranlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlandığı durumlardan biridir. Hasta grubunu kemoterapi tedavisi alan, FEN gelişen hematolojik maligniteli hastaların oluşturması, bu hastaların hastanede yatış süresinin ortalama 44.4 ± 26.0 gün olması ve çalışmaya dahil edilen bir hastanın çalışmaya tekrar dahil edilmemesi bu durumun muhtemel sebepleridir. Hastaların kolonizasyon taramaları periyodik olarak yapılmamış, kemoterapi öncesi sürüntü kültürleri bir kez alınmıştır. Sürüntü kültürleri alındıktan sonra FEN gelişme süresi medyan 5 gün idi. Bu süre içerisinde az da olsa hastaların kolonizasyon durumunun değişme ihtimali bulunmaktadır. Ülkemizde genellikle OXA tipi KDE’ler görülmektedir, bu sebeple rektal kültürleri tarama metodolojisinde her ne kadar yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olsa da Chromid CARBA besiyeri, Chromid OXA-48 besiyeri kombine edilebilirdi, ülkemizde bu şekilde yapılmış çalışmalar da mevcuttur (138). Çalışmanın kısıtlandığı diğer bir nokta, ÇİD bakteri ile kolonize olup, aynı mikroorganizma ile FEN gelişen 4 hastanın izolatlarının aynı olup olmadığının henüz Pulsed field jel elektroforezi ile çalışılmamış olmasıdır.

6. SONUÇ

Febril n tropenik hastalarda mortalitenin en önemli sebebi bakteremilerdir ve bakteremilerin de önemli bir kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Bu sebeple febril n tropenik hastaların çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar ile kolonize olup olmadığının bilinmesi, hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirildiğinde, empirik tedavi seçiminde yol gösterici olabilir. Bunun için her merkezin lokal epidemiyolojik verilerini göz önünde bulundurması gerekmektedir. Çalışmamıza göre:

1. Nazal MDSA taşıyıcılık oranının düşük olması sebebiyle hematolojik maligniteli hastaların tümünde nazal MDSA taranması etkin değerdir, ancak seçilmiş konakta ( r: K T hastalarında) tarama yapmak daha uygun olacaktır.
2. Merkezimizde VDE bakteremisinin düşük insidansının olması, VDE'nin nispeten düşük sayılabilecek virülansa sahip olması ve sonradan eklenilen antibiyoterapi ile klinik olarak yanıt alınabilmesi sebebiyle VDE ile kolonize her febril n tropenik hasta için empirik tedavide rutin olarak VDE'  kapsama ihtiya ı doğmamıştır.
3. GSBL-E ile kolonizasyonu bilinen veya GSBL-E enfeksiyonu gelişmesi açısından belirgin risk faktörleri taşıyan febril n tropenik hastalarda, yüksek duyarlılık oranları sebebiyle aminoglikozid içeren kombinasyonlar empirik antibiyoterapide tercih edilebilir.
4. *Enterobacteriaceae* familyasında, özellikle *K.pneumoniae*'da karbapenem direnç oranlarındaki artış, merkezimizdeki hematolojik maligniteli hastalarda KDE ile kolonizasyon oranı ve KDE bakteremilerinin mortalite oranları göz önüne alındığında, hematolojik maligniteli hastalarda KDE'nin rutin olarak taranarak, KDE kolonizasyonu saptanan hastalarda FEN

geliştiğinde hemodinamik instabilite eşlik ediyorsa, empirik antibiyoterapide KDE'yi kapsayacak rejimler tercih edilebilir.

5. Yapılan risk faktörleri analizlerinde genç yaşta olmak (51 yaşa göre 37 yaş) VDE kolonizasyonu için, son 3 ayda beta-laktam grubu antibiyotik kullanmak GSBL üreten *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptandı.

Çoklu ilaca dirençli patojenlerin sıklığı günümüzde artarken, bu durum febril nütropenik hastalarda büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde bu epidemiyolojiyi belirlemek için daha fazla febril nütropenik hasta sayısı ile çoklu ilaca dirençli patojenlerin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
2. Akova M, Akalın H, Çatakoğlu N. Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 1989;22:227-31.
3. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, Carbonaro C, Tenover FC, Issah A, et al. Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994;38(6):1363-7.
4. Souli M, Sakka V, Galani I, Antoniadou A, Galani L, Siafakas N, et al. Colonisation with vancomycin-and linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a university hospital: molecular epidemiology and risk factor analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009;33(2):137-42.
5. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez M, Batlle M, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011;30(3):355-60.
6. Bodey GP, Buckley M, Sathe Y, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of Internal Medicine*. 1966;64(2):328-40.
7. Febril Nötropeni Çalışma Grubu, Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora*. 2004;9(1):5-28.
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038-51.
9. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;JCO. 2012.45. 8661.
10. Cherif H, Johansson E, Bjorkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006;91(2):215-22.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;25(3):551-73.
12. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection*. 2007;35(6):421-7.
13. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, de Pauw B, Feld R, Glauser M, et al. From the Immunocompromised Host Society: the design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient: report of a consensus panel. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;161(3):397-401.

14. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(Supplement 1):S32-S7.
15. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(3):495-502.
16. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(3):490-4.
17. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2005;51(5):42.
18. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(2):149-58.
19. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci M, Micheletti M, Borlenghi E, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(3):721-8.
20. Oliveira A, De Souza M, Carvalho-Dias V, Ruiz M, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;39(12):775-81.
21. Chen C-Y, Tang J-L, Hsueh P-R, Yao M, Huang S-Y, Chen Y-C, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2004;103(7):526-32.
22. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, Nicolas P, Collet L, Nordmann P. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo- β -lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microbial Drug Resistance*. 2005;11(3):254-9.
23. Ogston A. Report upon micro-organisms in surgical diseases. *British Medical Journal*. 1881;1(1054):369.
24. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
25. Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Annals of Internal Medicine*. 1982;96(1):11-6.
26. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997;10(3):505-20.
27. Bradley S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinics In Geriatric Medicine*. 1992;8(4):853-68.
28. Kluytmans J, Wertheim H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection*. 2005;33(1):3-8.
29. Tünger A. *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji. Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, 1st edn Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2004.
30. Grundmann H, Aanensen DM, Van Den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW, et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med*. 2010;7(1):e1000215.

31. Sheppard M. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Hospital Infection. 1996;32(1):73-5.
32. Shukla SK. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its emerging virulence. Clinical Medicine & Research. 2005;3(2):57-60.
33. Wayne P. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2007;17.
34. Cockerill F, Wikler M, Alder J. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement.
35. Reyes RC, Stoakes L, Milburn S, Lennox G, Daniel J, Silver SN, et al. Evaluation of a new chromogenic medium for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on nasal and perianal specimens. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2008;60(2):225-7.
36. Malhotra-Kumar S, Haccuria K, Michiels M, Ieven M, Poyart C, Hryniewicz W, et al. Current trends in rapid diagnostics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and glycopeptide-resistant enterococcus species. Journal of Clinical Microbiology. 2008;46(5):1577-87.
37. Moellering R. *Enterococcus species*, *Streptococcus bovis*, and *Leuconostoc species*, In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Principles and practice of infectious diseases. New York, NY: Churchill Livingstone, ; 2000. 2147-56 p.
38. Winn WC, Koneman EW. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
39. Schleifer KH, Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 1984;34(1):31-4.
40. Teixeira LM CM, Facklam RR. *Enterococcus*. "Murray PR et al. Manual of Clinical Microbiology" kitabının çevirisi: Başustaoğlu A, çev. Ed: Klinik Mikrobiyoloji, 9. Baskı. Atlas kitapçılık Tic. Ltd. Şti, 2009: 430-442.
41. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. Microbes and Infection. 2002;4(2):215-24.
42. Noble W, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiology letters. 1992;93(2):195-8.
43. Katırcıoğlu K, Özkalkanlı MY, Yurtsever S, Şanlı D, Erten H, Savacı S. Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu ve Alınan Önlemler. Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi. 2009;37(4).
44. Mamal Torun M, Altinkum S, Bahar H, Kocagöz S, Biçer P, Demirci M. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* kökenlerinde genotipik ve fenotipik özelliklerin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2005;35(3):153-8.
45. EARSS annual report 2007. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Bilthoven, Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment. 2008.
46. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2008;29(11):996-1011.

47. Wayne P. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-sixth Informational Supplement: CLSI; Document M100-S26. 2016.
48. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med.* 1993;119(5):353-8.
49. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39(1):31-7.
50. Quinn J. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 1994;13(1):S39-S42.
51. Lin M-F, Huang M-L, Lai S-H. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *Journal of Hospital Infection.* 2003;53(1):39-45.
52. Wang H, Chen M, Xie X, Xu Y, Zhang X, Zhang Y, et al. In vitro activity of meropenem and four other antibiotics against 554 clinical strains obtained from Beijing in 1999. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2000;6(3):178-83.
53. Halina R-K, Marek G, Danuta R-Z, Maria N, Maria R, Barbara W, et al. Incidence of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of the family *Enterobacteriaceae* in a pediatric hospital. *Polish Journal of Microbiology.* 2004;53(1):027-34.
54. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Group TMS. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000–2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2007;59(4):453-7.
55. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Stürenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *Journal of Clinical Microbiology.* 2007;45(4):1167-74.
56. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews.* 2001;14(4):933-51.
57. M'Zali FH, Chanawong A, Kerr KG, Birkenhead D, Hawkey PM. Detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the MAST DD test, the double disc and the Etest ESBL. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2000;45(6):881-5.
58. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2011;55(11):4943-60.
59. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010;54(3):969-76.
60. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annual Review of Microbiology.* 2011;65:455-78.
61. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews.* 2007;20(3):440-58.
62. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2011;11(5):355-62.
63. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20(9):821-30.

64. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(1):24-38.
65. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(3):487-9.
66. Stuart JC, Leverstein-Van Hall MA. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;36(3):205-10.
67. Lee K, Chong Y, Shin H, Kim Y, Yong D, Yum J. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- β -lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001;7(2):88-91.
68. Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of *Enterobacteriaceae*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009;47(6):1631-9.
69. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske C, Poirel L, Woodford N, Miriagou V. Identification and screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(5):432-8.
70. EUCAST Guidelines For Detection Of Resistance Mechanisms And Specific Resistances Of Clinical And/Or Epidemiological Importance, http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/. Erişim tarihi: 11/21/2016.
71. Wayne P, Cockerill F, Patel J, Alder J, Bradford P, Dudley M, et al. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement; M100-S23. 2013.
72. Adler A, Navon-Venezia S, Moran-Gilad J, Marcos E, Schwartz D, Carmeli Y. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from surveillance rectal swabs. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(6):2239-42.
73. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9):1503-7.
74. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(12):6437-40.
75. Stuart JC, Voets G, Scharringa J, Fluit AC, Leverstein-Van Hall MA. Detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* with a commercial DNA microarray. *Journal of Medical Microbiology*. 2012;61(6):809-12.
76. Wayne P. Clinical and Laboratory Standards Institute 2009 Approved standard: M7-A8 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 8th ed CLSI, . 2009.
77. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998;41(suppl 4):65-80.
78. Şenol E. Kanser hastalarında infeksiyon. *Ankem Derg* 2010; 24(2): 102-6.
79. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):474-9.
80. Cornejo-Juárez P, Pérez-Jiménez C, Silva-Sánchez J, Velázquez-Acosta C, González-Lara F, Reyna-Flores F, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One*. 2012;7(4):e35780.

81. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Current Opinion In Infectious Diseases*. 2014;27(2):200-10.
82. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière M. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2013;32(7):841-50.
83. Pagano L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and Hematologic Malignancies-Volume 20, Number 7. *Emerging Infectious Disease Journal*. 2014.
84. Liss B, Vehreschild J, Cornely O, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012;40(6):613-9.
85. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(10):2245-58.
86. Ehlert K. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*-molecular basis, novel targets and antibiotic therapy. *Current Pharmaceutical Design*. 1999;5(2):45-55.
87. Baykam N, Esener H, Ergonul O, Kosker PZ, Cirkin T, Celikbas A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on hospital admission in Turkey. *American Journal of Infection Control*. 2009;37(3):247-9.
88. Dündar D, Willke A, Sayan M, Koc MM, Akan OA, Sumerkan B, et al. Epidemiological and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey: A multicentre study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2016;6:44-9.
89. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence*. 2016;7(3):252-66.
90. Korten V, Akan H, Senol E, Ozturk R, Ozveren A, Golabi P, et al. Epidemiology and Outcome of Bloodstream Infections in Febrile Neutropenic Hematologic Cancer Patients, ICAAC 2010, K-958.
91. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report 2014,2015,2016 , www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications.
92. Miles-Jay A, Podczervinski S, Stednick ZJ, Pergam SA. Evaluation of routine pretransplantation screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hematopoietic cell transplant recipients. *American journal of infection control*. 2015;43(1):89-91.
93. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, R D. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2005; 19(2) : 92-96.
94. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1995;16(2):105.
95. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(5):615-21.
96. Gedik H, Yıldırım T, Şimşek F, Kantürk A, Arıca D, Aydın D, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization and bacteremia in patients with hematological malignancies. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2014;8(09):1113-8.

97. Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients with cancer. *American journal of infection control*. 2006;34(8):534-6.
98. Tekin A, Gelmez GA, Çulha G, Pekru Y, Korten V. Febril Nötropeni Sempozyumu, 2015, Ankara , P.111.
99. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(4):993-1000.
100. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia: a prospective multicenter study. *Annals of Internal Medicine*. 2001;135(7):484-92.
101. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(10):1139-46.
102. Karki S, Houston L, Land G, Bass P, Kehoe R, Borrell S, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2012;1(1):31.
103. Yang K, Fong Y, Lee H, Kurup A, Koh T, Koh D, et al. Predictors of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage in the first major VRE outbreak in Singapore. *Annals-Academy of Medicine Singapore*. 2007;36(6):379.
104. Van den Braak N, Ott A, van Belkum A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, et al. Prevalence and determinants of fecal colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* in hospitalized patients in The Netherlands. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2000;21(08):520-4.
105. Rajesh Amberpet, Sujatha Sistla, Subhash chandra Parija, Thabab Mm. Screening for Intestinal Colonization with Vancomycin Resistant Enterococci and Associated Risk Factors among Patients Admitted to an Adult Intensive Care Unit of a Large Teaching Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016.
106. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(6):730-51.
107. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection*. 2014;68(4):321-31.
108. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sanchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010.
109. Calatayud L, Arnan M, Liñares J, Dominguez M, Gudiol C, Carratalà J, et al. Prospective study of fecal colonization by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in neutropenic patients with cancer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;52(11):4187-90.
110. Cornejo-Juárez P, Suárez-Cuenca JA, Volkow-Fernández P, Silva-Sánchez J, Barrios-Camacho H, Nájera-León E, et al. Fecal ESBL *Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(1):253-9.
111. Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing *Enterobacteriaceae*

in high-risk patients with haematological malignancies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014.

112. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American Journal of Infection Control*. 2004;32(8):470.

113. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(01):1-14.

114. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa F, Del Bono V, Bassetti M, Lewis R, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(12):1357-62.

115. Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, Al-Zahrani IA, Day KM, Atmaca O, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016;85(4):466-70.

116. Girmenia C, Rossolini G, Piciocchi A, Bertaina A, Pisapia G, Pastore D, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplantation*. 2015;50(2):282-8.

117. Cevahir F, Demiraslan H. Hematolojik maligniteli hastalarda karbapeneme dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonunun araştırılması, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. 2015.

118. Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa FG, Bassetti M, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;AAC. 02373-13.

119. Satlin MJ, Jenkins SG, Chen L, Helfgott D, Feldman EJ, Kreiswirth BN, et al. Septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacter gergoviae* in a neutropenic patient with leukemia. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(8):2794-6.

120. Muchtar E, Paul M, Horowitz A, Shpilberg O, Raanani P. Persistent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *The Israel Medical Association Journal*. 2012;14(3):195-7.

121. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe J, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46(9):1226-30.

122. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(4):799-806.

123. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(Supplement 1):S25-S31.

124. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628-35.

125. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Annals of Internal Medicine*. 1972;77(5):707-14.

126. Savaş L, Yıldırım T, Önlen Y, Çetmeli G, Savaş N, İris N, et al. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2005; 19: 32. 2005;35.
127. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(3):CD003038-CD.
128. Kara Ö, Zarakolu P, Aşçıoğlu S, Eteül S, Uz B, Büyükaşık Y, et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infectious Diseases*. 2015;47(10):686-93.
129. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007;29(5):376-80.
130. Eteül S, et al. Quinolone-Resistant *E. coli* Bacteremia in Neutropenic Cancer Patients Receiving Levofloxacin Prophylaxis. *ICAAC 2014 Abst no. C-1433*.
131. Butt T, Afzal 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.
132. Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, Irken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2008;25(3):195-204.
133. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(10):1296-304.
134. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen J-M, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2005;37(6-7):455-64.
135. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stützer H, Salzberger B, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2003;24(12):905-11.
136. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
137. Saba R. Febril Nötropenik Olgu Yönetiminde Antibakteriyel Tedavide Algoritmik Yaklaşım. *ANKEM Derg*. 2014;28(Ek 2):93-9.
138. Zarakolu P, Day K, Sidjabat H, Kamolvit W, Lanyon C, Cummings S, et al. Evaluation of a new chromogenic medium, chromID OXA-48, for recovery of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from patients at a university hospital in Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(3):519-25.