

Febril nötroopenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili

Mehmet Baysallar (*), Aylin Üsküdar Güçlü (*), Zeynep Şenses (*), Kürşat Kaptan (**), Selmin Ataergin (***), Ahmet Celal Başustaoglu (*)

Özet

Febril nötroopenik hastalarda genellikle kültür sonucu beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Çalışmamızın amacı, febril nötroopenili hasta grubunda antimikrobiyal duyarlılık profilinin saptanarak ampirik antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde yardımcı olabilmektir. GATA Eğitim Hastanesi Hematoloji ve Onkoloji Kliniklerinde 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2005 tarihleri arasında yatan nötroopenik hastalardan rutin olarak gönderilen 3342 adet kan kültürü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BacT/ALERT ve BACTEC kan kültürü sistemlerine ait kültür şişelerinin her ikisinde de aynı tür bakterinin izole edilmesi durumunda kan kültürleri değerlendirmeye alınmıştır. Patojen kabul edilen 625 izolatın konvansiyonel yöntemlerle identifikasyonu yapılmış ve "Clinical Laboratory Standarts Institute" kriterlerine göre disk-diffüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir. İncelenen 625 izolatın 430'u (%69) gram pozitif kok, 194'ü (%31) gram negatif basil ve bir tanesi gram negatif diplokok (*Neisseria sp.*) olarak tanımlanmıştır. Gram pozitif koklar arasında koagülaz negatif stafilokok izolatlarının %84'ü, *Staphylococcus aureus* izolatlarının %63'ü oksasiline dirençli bulunurken, penisilin direncinin sırasıyla %96 ve %91 olduğu tespit edilmiştir. Gram negatif basillerde, ampicilin (%78), trimetoprim-sülfametoksazol (%62), ampicilin-sulbaktam (%60), amoksisilin-klavulonik asid (%54) dirençlerinin ilk sıraları paylaştıkları görülmüştür. Enterik bakterilerde imipenem direnci saptanmamıştır. Febril nötroopenili hastalarda sıklıkla izole edilen patojenlerin antimikrobiyal duyarlılık profillerinin bilinmesi ve ampirik antibiyotik tedavisi uygulamaya başlanırken göz önünde bulundurulması, bu hastaların

tedavisinde rol alan kliniklerde ampirik antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde yardımcı olabilecektir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal duyarlılık, febril nötroopeni, kan kültürü

Summary

Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility profile in blood cultures of patients with febrile neutropenia

Empirical antimicrobial therapy is usually started in febrile neutropenic patients without having culture results. The aim of this study was to help determine the policies of empirical antibiotic usage in febrile neutropenic patients by detecting the antimicrobial susceptibility profile in this group of patients. In this study 3342 blood cultures taken from neutropenic patients hospitalized at the Departments of Hematology and Oncology of Gulhane Military Medical Academy between January 1, 2001 and December 31, 2005 were retrospectively evaluated. Positive blood cultures were entered in the study if the same bacteria was isolated from both the BacT/ALERT and the BACTEC blood culture systems. Six hundred and twenty five pathogens accepted as pathogen were identified by conventional methods and their antimicrobial susceptibilities were determined by disc diffusion method according to the criteria of Clinical Laboratory Standarts Institute. Of 625 isolates analyzed, 430 (69%) were gram positive cocci, 194 (31%) were gram negative bacilli and one was gram negative diplococcus (*Neisseria sp.*). Among gram positive cocci 84% of the coagulase negative staphylococci isolates and 63% of the *Staphylococcus aureus* isolates were resistant to oxacillin, and penicillin resistance rates were 96% and 91%, respectively. Ampicillin (78%), trimethoprim-sulfamethoxazole (62%), ampicillin-sulbactam (60%) and amoxicillin-clavulonic acid (54%) were the most resistant antimicrobial agents in gram negative bacilli. No resistance to imipenem was detected in enteric bacteriae. To know the antimicrobial susceptibility profile of the pathogens frequently isolated from febrile neutropenic patients and to consider this profile before starting an empirical antibiotic therapy would help the clinics which have any role in the treatment of these patients to determine the empirical antibiotic usage policies.

Key words: Antimicrobial susceptibility, febrile neutropenia, blood culture

* GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD

** GATA Hematoloji BD

***GATA Tıbbi Onkoloji BD

Bu çalışma, İstanbul'da 13-15 Nisan 2006'da gerçekleştirilen "7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri. Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler" isimli toplantıda sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Zeynep Şenses, GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Etlik-06018, Ankara

E-mail: zsenses@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 05.05.2007

Kabul tarihi: 23.07.2007

Giriş

Nötropenik hastalarda septisemi riski yüksek olup, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir (1). Febril nötropenik hastaların %48-60'ının klinik tablosuna, aynı zamanda yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon da eşlik etmektedir (2). Bakteriyel enfeksiyonlar nötropenik hastalarda başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Nötropeni başlı başına enfeksiyon için önemli bir risk faktörü olmakla beraber, şiddeti ve süreci riski artırmaktadır. Nötropeni 5 haftadan daha uzun süreli olduğunda enfeksiyon oluşma sıklığı %100'e ulaşmaktadır (2). Hastanede sıklıkla izole edilen patojenlerin bilinmesi ve antimikrobiyal duyarlılık profillerinin saptanması, febril nötropenili hastaların ampirik antibiyotik tedavisine başlanmasında yol gösterici olacağından gereklilik gösterir (2). Bu çalışmada, 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2005 tarihleri arasında GATA Eğitim Hastanesi Hematoloji ve Onkoloji Kliniklerinde tedavi gören hastalarda dolaşım yolu enfeksiyonuna yol açan bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık paternleri çıkartılarak ilgili kliniklerin antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesine yardımcı olunması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı tipte planlanan bu çalışmada, 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2005 tarihleri arasında GATA Eğitim Hastanesi Hematoloji ve Onkoloji Kliniklerinde tedavi gören ve total nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalardan rutin olarak gönderilen 3342 kan kültürü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BacT/ALERT ve BACTEC kan kültürü sistemlerine ait kültür şişelerinin her ikisinde de aynı tür bakterinin izole edildiği kan kültür örnekleri değerlendirmeye alınmıştır. Patojen kabul edilen 625 izolatin [bir izolat gram negatif diplokok (*Neisseria sp.*)] konvansiyonel yöntemlerle identifikasyonları yapılmış ve Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre disk-difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya dahil edilen 3342 örneğin 625'inden (%18.7) patojen bakteri izole edilmiştir. İzolatların 430'u (%69) gram pozitif kok, 194'ü (%31) ise gram negatif basil olarak tanımlanmıştır. Gram pozitif koklar arasında koagülaz negatif stafilokok (KNS) baskın etken iken ($n=251$), ikinci sıklıkta *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) ($n=144$) izole edilmiştir. Gram negatif basiller arasında ise baskın mikroorganizma *Escherichia coli* (*E.coli*) ($n=96$) olmuş ve onu *Klebsiella spp.* ($n=36$) takip etmiştir (Tablo I).

Tablo I. Etkenlerin yıllara göre dağılımı

Etkenler	2001	2002	2003	2004	2005	Toplam
Koagülaz negatif Stafilokok	44	38	62	42	65	251
<i>S.aureus</i>	30	45	23	15	31	144
<i>E.coli</i>	15	34	16	16	15	96
<i>Klebsiella spp.</i>	10	4	6	9	7	36
<i>Streptococcus viridans</i>	5	2	3	6	3	19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2	8	1	4	18
<i>Enterococcus spp.</i>	4	2	2	2	2	12
<i>Salmonella spp.</i>	3	4	1	-	-	8
<i>Stenotrophom. maltophilia</i>	1	-	2	4	-	7
<i>Enterobacter spp.</i>	3	-	2	1	1	7
<i>Serratia marcescens</i>	-	2	1	1	1	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	1	1	1	1	4
<i>Citrobacter freundii</i>	-	1	1	1	1	4
<i>Aeromonas spp.</i>	-	3	-	-	-	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	2	1	-	-	3
<i>Proteus spp.</i>	1	-	1	-	-	2
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1	-	-	-	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	-	-	1	-	1
<i>Morganella morganii</i>	-	-	-	-	2	2
<i>Neisseria spp.</i>	1	-	-	-	-	1
Toplam	121	141	130	100	133	625

KNS izolatlarının çalışmanın yapıldığı yıllar içerisinde oksasiline direnç oranlarının %70-94 arasında değiştiği, 5 yıllık ortalamasının %84 olduğu saptanırken (Tablo II), *S.aureus* izolatlarında bu oranlar sırasıyla %50-77 ile %63 olarak bulunmuştur (Tablo III). KNS ve *S.aureus* izolatları için penisilin G duyarlılıklarının ise sırasıyla %0-6 ile %4 ve %0-17 ile %9 olduğu belirlenmiştir. KNS ve *S.aureus* izolatlarında teikoplanin ve vankomisin direnci bulunmazken, 2004 yılına ait bir *Enterococcus faecium* izolatında vankomisin direnci saptanmıştır.

Tablo II. Koagülaz negatif Stafilokok izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları (%)

Antibiyotik	2001	2002	2003	2004	2005	2001-2005
Amoksisilin-klavulonik asid	100	26	57	-	-	51
Ampisilin/sulbaktam	100	22	65	33	-	53
Azitromisin	-	32	12	20	12	17
Eritromisin	24	30	18	19	12	19
Gentamisin	-	36	37	0	-	35
Klaritromisin	-	32	16	28	10	22
Levofloksasin	44	35	27	15	32	31
Oksasilin	30	15	16	15	6	16
Penisilin G	5	6	6	0	2	4
Teikoplanin	100	100	100	100	100	100
Tetrasiklin	-	90	77	92	69	79
Trimetoprim-sülfametoksazol	15	25	20	20	9	19
Vankomisin	100	100	100	100	100	100

Tablo III. *S.aureus* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları (%)

Antibiyotik	2001	2002	2003	2004	2005	2001-2005
Amoksisilin-klavulonik asid	100	60	46	-	-	60
Ampisilin/sulbaktam	100	55	55	-	-	62
Azitromisin	-	37	27	20	28	28
Eritromisin	41	25	30	20	27	30
Gentamisin	-	67	52	67	-	54
Klaritromisin	-	37	30	23	35	32
Levofloksasin	62	47	36	0	41	42
Oksasilin	50	45	39	27	23	37
Penisilin G	17	10	9	0	7	9
Teikoplanin	100	100	100	100	100	100
Tetrasiklin	Yok	68	36	75	63	58
Trimetoprim-sülfametoksazol	27	37	35	33	42	35
Vankomisin	100	100	100	100	100	100

Gram negatif basiller; 2001 ile 2005 yılları arasında ayrı ayrı ve 5 yıllık süreçte ortalama olmak üzere sırasıyla ampisiline %17-36 ile %22, gentamisine %41-79 ile %62, amikasin %44-93 ile 72, seftazidime %63-89 ile %73, seftoksime %52-86 ile %63, seftizoksime %68-100 ile %70, sefepime %33-82 ile %68, seftriaksona %56-65 ile %60, piperasilin-tazobaktama (PTZ) %67-86 ile %72, meropeneme %91-100 ile %100 oranında duyarlı bulunmuştur. Enterik bakterilerde imipenem direnci saptanmamıştır (Tablo IV). Non-fermentatifler;

Tablo IV. Enterik bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları (%)

Antibiyotik	2001	2002	2003	2004	2005	2001-2005
Ampisilin	36	28	17	23	33	22
Ampisilin/sulbaktam	-	36	44	21	58	40
Sefazolin	60	40	48	39	57	51
Seftriakson	64	-	65	56	62	60
Seftazidim	78	71	70	63	89	73
Sefepim	75	82	70	33	-	68
Sefotaksim	86	71	65	52	69	63
Seftizoksim	-	82	68	0	100	70
İmipenem	100	100	100	100	100	100
Meropenem	100	100	91	100	100	100
Gentamisin	79	57	74	41	69	62
Tobramisin	-	62	52	33	82	56
Netilmisin	92	79	83	70	100	78
Amikasin	93	67	88	44	83	72
Siprofloksasin	77	68	53	18	57	56
Levofloksasin	85	63	50	69	60	66
Amoksisilin-klavulonik asid	54	37	33	21	50	46
Trimetoprim-sülfametoksazol	64	32	67	23	61	38
Aztreonam	67	81	70	50	62	71
Kloramfenikol	-	59	79	-	89	71
Piperasilin-tazobak.	-	72	67	-	86	72

2001 ile 2005 yılları arasında ayrı ayrı ve 5 yıllık süreçte ortalama olmak üzere sırasıyla amikasin %33-70 ile %62, gentamisine %20-75 ile %55, seftazidime %67-100 ile %70, seftoksime %20-33 ile %44, piperasilin-tazobaktama %50-100 ile %77, imipeneme %60-80 ile %57, meropeneme %50-80 ile %61 oranında duyarlılık göstermiştir. Az sayıda izolatı olması nedeniyle doğru bilgi veremeyeceği düşünülerek streptokok ve enterokokların antibiyotik duyarlılıklarının tartışılmasından kaçınılmıştır (Tablo V).

Tablo V. Non-fermentatiflerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları (%)

Antibiyotik	2001	2002	2003	2004	2005	2001-2005
Amikasin	40	67	70	33	-	62
Aztreonam	-	33	40	-	67	39
İmipenem	80	67	60	-	67	57
Meropenem	80	67	60	50	67	61
Piperasilin-tazobaktam	50	67	100	-	50	77
Siprofloksasin	60	34	22	100	-	50
Tobramisin	50	67	70	-	33	59
Gentamisin	75	67	60	20	67	55
Netilmisin	67	100	70	33	-	63
Sefotaksim	-	33	30	20	-	44
Seftazidim	100	67	67	84	-	70
Trimetoprim-sülfametoksazol	100	-	20	67	-	47
Levofloksasin	100	33	63	100	-	50
Seftizoksim	-	33	20	-	-	14

Tartışma

Febril nötropenik olgularda enfeksiyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir (3). Her hastanede sıklıkla izole edilen patojenlerin bilinmesi ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin saptanması klinisyenin ampirik tedavi yaklaşımında yol gösterici olabilir.

Geçmiş yıllarda febril nötropenili hastaların kan kültürlerinde enfeksiyon etkeni olarak gram negatif basiller ilk sırayı alırken, bunu gram pozitif koklar izlemekteydi. Gram negatif basil ve gram pozitif kokların sıklığını Bakır ve ark. sırasıyla %40.3 ve %31.7 (4), Butt ve ark. ise sırasıyla %57 ve %43 olarak (2) bildirmişlerdir. Günümüzde ise nötropenik hastaların kan kültürü izolatlarında gram pozitif koklar ilk sırayı almaya başlamıştır (2). İki ayrı kan kültüründe üretilen KNS'ları da dahil ettikleri etken patojenleri değerlendirdikleri çalışmalarında Dikici ve ark. gram pozitif kokların ve gram negatif basillerin oranlarını sırasıyla %56.3 ve %43.7 (5), Özyay ve ark. sırasıyla %56.8 ve %43.2 olarak (1) bildirmişlerdir. Ancak hala bazı çalışmalarda gram negatif basillerin ilk sırayı aldıkları

görülebilmektedir. Örneğin, Velasco ve ark. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada gram negatifleri %56.0, gram pozitifleri %32.0 oranında saptamışlardır (6). Çağatay ve ark. ise 238 febril nötropenik hastada yaptıkları çalışmada 24 olgunun (%10) kan kültüründe üreme saptamışlar ve üreme olan kan kültürlerinden 23'ünden (%9.66) gram negatif bakterilerin, birisinden *Candida sp.*'nin üretildiğini, ancak hiç gram pozitif bakteri izolasyonu yapılmadığını bildirmişlerdir. Bakteriyemi etkenleri arasında gram pozitif koklara rastlanmaması ve kan kültürü dışındaki kültürlerde de az izole edilmelerini, hastalarında florokinolon veya kotrimoksazol gibi profilaktik bir antibiyotik kullanılmış olmasına ve gerekli olmadıkça kateterizasyondan kaçınılmış olmasına bağlamışlardır (7). Sonuçların farklılığı, her merkezin kendi mikroorganizma florasını ve hijyenik durumunu yakından izleyerek tedavi protokolü oluşturması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Savaş ve ark. febril nötropenik hasta hemokültürlerinin %27.8'inde mikroorganizma üretebildiklerini ve bunların %68.2'sini gram pozitif bakterilerin, %22.7'sini gram negatif bakterilerin oluşturduğunu bildirmişlerdir (8). Yine 2000-2004 yıllarını kapsayan ve 2006 yılında yayınlanan, pediatrik hematoloji-onkoloji bünyesinde yapılmış yeni çalışmalardan birinde Celkan ve ark. febril nötropenik hasta hemokültürlerinin %16'sından mikroorganizma üretebilmişler ve bunların %62'sinin gram pozitif, %34'ünün gram negatif bakteri olduğunu belirlemişlerdir (9).

Nötropenik hastaların kan kültürlerinde en sık izole edilen gram pozitif bakteri olan KNS'ları *S.aureus* takip etmektedir (1-3). Gram negatif basillerde *E.coli* ilk sırayı alırken bunu *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* takip etmektedir (2). Çalışmamızda nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen patojenler içinde, KNS'lar ilk sırada yer almışken, bunu *S.aureus* ve *E.coli* takip etmektedir. Mortlock 2000 yılına ait çalışmasında KNS'ların ilk sıralarda olduğunu, ancak ikinci ve üçüncü sırayı *E.coli* ve *Enterobacter spp.*'nin aldığını belirtmiştir. Bu çalışmada *S.aureus* ise %9.1 izolasyon oranıyla dördüncü sıraya yerleşebilmiştir (10). Butt ve ark. gram negatif basilleri baskın olarak bulmalarına rağmen diğer patojenlerle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar ve KNS izolatlarının en sık rastlanan izolatlar haline geldiklerini vurgulamışlardır (2). Yaptıkları çalışmalar sonucunda Dikici ve ark. *S.aureus*, *E.coli* (6), Butt ve ark. KNS, *S.aureus*, *E.coli* (2), Escanda ve ark. KNS, *E.coli*, *S.aureus* (11), Mortlock ve ark. KNS, *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri (10), Özay ve ark. ise *E.coli*, KNS ve *Klebsiella* izolatlarını (1) en sık izole edilen bakteriler olarak

sıralamışlardır.

Febril nötropenik hastalar için çeşitli ampirik tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Ancak, bu protokollerin her bölgeye özgü düzenlenmiş olması gereklidir. Zira, bölgeden bölgeye patojen profili ve antimikrobiyal duyarlılık spektrumu farklılık gösterebilmektedir. Hastanemizdeki hematoloji ve onkoloji klinikleri bu süreler içerisinde, ampirik tedavide öncelikli olarak gentamisin/amikasin+PTZ, sefepim başta olmak üzere 3. kuşak sefalosporinleri, imipenem/meropenemi tercih etmişlerdir. Çalışmamızda enterik bakterilere en etkili antibiyotiklerin imipenem (%100), meropenem (%100), netilmisin (%78), seftazidim (%73), PTZ (%72) ve amikasin (%72) olduğu belirlenmiştir. Bunları kloramfenikol (%71), aztreonam (%71) ve sefepim (%68) izlemiştir. Özellikle aminoglikozid grubu antibiyotikler ile amoksisilin-klavulonik asid ve ampisilin-sulbaktamın duyarlılıklarında yıllar geçtikçe bir azalma söz konusu olmuşken, 2005 yılında tekrar duyarlılıkların yükselmesi dikkat çekicidir. Bu durum, hastanemizde uygulanan antibiyogram sonuçlarının sınırlı bildirişi ve direnç yüksekliği belirlenmiş bazı ilaçlara Antibiyotik Kontrol Komitesi tarafından dinlendirme uygulanmasının sonucu olarak görülmüş olabilir.

Butt ve ark. *E.coli* izolatlarında sefepime direnç oranını %27 olarak bildirmişler ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı direncin arttığını vurgulamışlardır (2). Çalışmamızda da sefepime karşı tüm enterik bakterilerde direnç oranının gittikçe artmakta olduğu gözlenmiştir. Diğer sefalosporinlerin de duyarlılık oranları çok yüz güldürücü görünmemektedir. Celkan ve ark. özellikle 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerin yanlış kullanılmasına bağlı olarak gelişen çoklu dirençli bakteri artışı durumunda tedavide karbapenem, karbapenem+aminoglikozid kombinasyonu ve kinolonların önerildiğini belirtmişlerdir (9).

Non-fermentatiflerin direnç oranları enterik bakterilerden farklılık göstermektedir. PTZ'e %77 duyarlılık gösterilmişken, bunu %70 ile seftazidime duyarlılık takip etmektedir. Non-fermentatiflerin en duyarlı olduğu antibiyotikler sıralamasında üçüncü sırada ise netilmisin (%63) yer almıştır. Ancak, Velasco ve ark. *Acinetobacter* izolatlarında seftazidim direncini %40 olarak bildirmiştir (6). Nonfermentatifler için çalışmamızda ayrıca amikasin %62, gentamisine %55 oranlarında duyarlılık saptanmıştır. Ampirik tedavide tercih edilen antibiyotikler arasında bulunan amikasin ve gentamisin duyarlılıkları enterik bakterilere göre daha düşük oranlarda bulunmuştur. İmipenem ve meropeneme de nonfermentatiflerin direnç oranlarının gittikçe

yükselmekte olduğu gözlenmiş ve ilgili kliniklerin ampirik tedavi protokolünde olmaları nedeniyle üzerlerinde dikkatle durulmasının uygun olacağı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda *S.aureus*'ların %64'ü ve KNS izolatlarının %84'ü oksasiline dirençli bulunmuştur. Velasco ve ark. *S.aureus* izolatlarında oksasilin direncini yalnızca %18.7, ancak KNS izolatlarında %77.5 olarak saptamışlar ve bu oranların hastaların daha önce antibiyotiklere maruz kalıp kalmamaları ve hastanede yatış süreleri ile ilgili olarak değişebileceğini belirtmişlerdir (6). Butt ve ark. stafilkokların neredeyse yarısının metisilin dirençli olduklarını bildirmişlerdir (2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da Savaş ve ark. genel olarak stafilkoklarda metisilin direncini %59.1 olarak bildirirken (8), Celkan ve ark. *S.aureus* izolatlarının %50'sini ve KNS izolatlarının %18'ini metisilin dirençli olarak saptamışlardır (9). Hassen ve ark. metisilin dirençli *S.epidermidis* izolatlarında artan teikoplanin direncini vurgulamaktadır (12). Ancak çalışmamızda teikoplanin dirençli herhangi bir izolata rastlanmamıştır. Tablo II ve Tablo III'deki verilerimizde görüldüğü gibi oksasilin duyarlılığının önceki yıllara göre azaldığı dikkat çekmektedir. Gram pozitif bakterilerin bu tür olgularda da gram negatiflerin önüne geçtiği düşünüldüğünde, hastanemizdeki ilgili kliniklerin ampirik tedavi protokollerini, bu durumu da göz önünde bulundurarak irdelemeleri ve alternatif tedavi protokolleri geliştirerek desteklemeleri gerekmektedir. Celkan ve ark. çalıştıkları klinikte antimikrobiyal direnç problemini yoğun olarak yaşamamaları konusunda, genellikle 1-2 yılda bir febril nötropenide kullanılan ampirik antibiyotikleri değiştirmelerini etkili bir faktör olarak gördüklerini belirtmektedirler (9).

Febril nötropenik hastalar, özellikle çok ilaçlı ve standart/yüksek dozlu kemoterapi protokollerine bağlı olarak enfeksiyona yatkın hale gelmeleri nedeniyle, yakın takip ve tedavileri oldukça önemli, multidisipliner ve acil yaklaşım gerektiren olgulardır. Bu olgularda, antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi artıracığı için mikrobiyolojik sonuçlar beklenmeksizin ampirik tedavi başlanıp yakın gözlem gerekmektedir. Ampirik tedavilerin seçimine karar verebilmek için, bakteriyemisi olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen etkenlere ilişkin verilerin sürekli olarak izlenmesi

ve her merkezin kendi verilerine göre protokoller belirlenmesi uygun olacaktır. Merkezler, direnç gelişimi ve hastane florasını takip ederek bilinçli bir şekilde ampirik tedavi protokollerini belirledikleri takdirde febril nötropenik hastaların tedavisinde başarı artırılabilir.

Kaynaklar

1. Akan ÖA. İbn-i Sina Hastanesi'nde febril nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. Turk J Haematol 2003; 20: 227-231.
2. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, et al. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. J Ayub Med Coll Abbottabad 2004; 16: 18-22.
3. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004; 3: 7.
4. Bakır M, Yalçın N, Dökmetaş İ, Boz M. Sepsis: 104 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni 1995; 29: 189-194.
5. Dikici N, Ural O. Febril nötropenik olgularda bakteriyemi. İnfeksiyon Dergisi 2002; 16: 11-16.
6. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 542-549.
7. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M ve ark. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. Klimik Dergisi 2001; 14: 7-9.
8. Savaş L, Yıldırım T, Önen Y ve ark. Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2005; 19: 32-35.
9. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. ANKEM Dergisi 2006; 20: 4-9.
10. Mortlock S. Bacteraemia among patients attending a cancer hospital in Lahore, Pakistan. Br J Biomed Sci 2000; 57: 119-125.
11. Escande MC, Herbrecht R. Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. Support Care Cancer 1998; 6: 273-280.
12. Ben Hassen A, Greco A, Jouaihia W, Leclercq R. Epidemiological profile of methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* with diminished sensitivity to teicoplanin and isolated from neutropenic patients at the National Center of Bone Transplantation in Tunis. Pathol Biol 2001; 49: 634-640.