

Hematolojik Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility of Gram-negative Bacteria Isolated from Blood Cultures in Hematologic Febrile Neutropenia Attacks

© Güle Çınar¹, © Duygu Öcal², © Güldane Cengiz Seval³, © İrem Akdemir Kalkan¹, © Ezgi Gülten¹, © Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, © Haluk Gürüz⁴, © Sinem Civriz Bozdağ³, © Selami Koçak Toprak³, © Meltem Kurt Yüksel³, © Alpay Azap¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi/Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hematolojik maligniteleri olan hastalarda dirençli patojenler nedeniyle gelişen bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları, yeni kemoterapötik ajanların ve profilaktik antibiyotiklerin daha çok kullanılması nedeniyle artmaktadır. Bu çalışmada, ampirik antibiyotiklerin doğru uygulanmasına yardımcı olmak ve direnci sınırlamak için hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda kan kültürlerinde üreyen gram-negatif bakteriyel patojenlerin epidemiyolojisini ve direnç oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde 2019-2021 yıllarında hematolojik febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde üreyen ve kan dolaşımı enfeksiyonu olarak belirlenen gram-negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında hematoloji servisinde yatan hematolojik malignitesi olan hastaların febril nötropeni ataklarında kan kültürlerinden izole edilen ve kan dolaşımı enfeksiyonu olarak değerlendirilen toplam 388 gram-negatif izolat değerlendirmeye alındı, en sık izole edilen patojenin *Klebsiella* spp. (%41,7) olduğu görüldü. Çoklu ilaca direnç açısından değerlendirildiğinde *Klebsiella* spp.'nin ilk sırada, *Acinetobacter* spp.'nin ikinci sırada olduğu belirlendi. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde sıklıkla kullandığımız piperasilin-tazobaktam duyarlılığı açısından değerlendirildiğinde, *Klebsiella* spp.'nin %70,3, *Escherichia coli*'nin %37,7, *Acinetobacter* spp.'nin %86 ve *Pseudomonas* spp.'nin %67,5 oranında dirençli olduğu saptandı. Karbapenem direncinin de %29 ila %80 arasında olduğu görüldü.

Sonuç: Febril nötropeni ataklarının ampirik tedavisinde kullanılan piperasilin-tazobaktama tüm gram-negatif suşların yüksek oranda dirençli çıkması ve karbapenem direncinin de azımsanmayacak oranda bulunması dikkat çekicidir. Hem hastanemizde hem de ülkemizde hematolojik maligniteli hastalarda görülen febril nötropeni ataklarında ampirik tedavi kılavuzları ve antibiyotik yönetim programları düzenlenirken, bu verilerin göz önünde bulundurulması morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Febril Nötropeni, Hematolojik Malignite, Antimikrobiyal Duyarlılık, Çoklu İlaça Direnç

Abstract

Objectives: Bacterial bloodstream infections with resistant pathogens in patients with hematological malignancies are increasing due to the more use of new chemotherapeutic agents and prophylactic antibiotics. In this study, it was aimed to determine the epidemiology and resistance rates of gram-negative bacterial pathogens isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients with hematological malignancies in order to help the correct administration of empirical antibiotics and to limit resistance.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Güle Çınar

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

Tel.: +90 506 593 78 51 E-posta: gbinjune@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7635-8848

Geliş Tarihi/Received: 15.08.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Materials and Methods: Antibiotic susceptibility of gram-negative bacteria, which were grown in the blood cultures of hematological febrile neutropenic patients in a tertiary university hospital between 2019 and 2021 and determined as bloodstream infection, was retrospectively investigated.

Results: Between January 1, 2019 and December 31, 2021, a total of 388 gram-negative isolates, which were isolated from blood cultures and evaluated as bloodstream infection, in the febrile neutropenia attacks of patients with hematological malignancies hospitalized in the hematology service were evaluated, and the most common isolated pathogen was found to be *Klebsiella* spp. (41.7%). When evaluated in terms of multi-drug resistance, it was determined that *Klebsiella* spp. was in the first and *Acinetobacter* spp. was in the second place. When evaluated in terms of piperacillin-tazobactam susceptibility, which we frequently use in the empirical treatment of febrile neutropenic patients, 70.3% of *Klebsiella* spp., 37.7% of *Escherichia coli*, 86% of *Acinetobacter* spp. and 67.5% of *Pseudomonas* spp. were found to be resistant to piperacillin-tazobactam. Carbapenem resistance was also found to be between 29% and 80%.

Conclusion: It is noteworthy that all gram-negative strains were highly resistant to piperacillin-tazobactam, which is used as empirical treatment of febrile neutropenia attacks, and that carbapenem resistance was found at a substantial rate. Considering these data may contribute to reducing morbidity and mortality while arranging empirical treatment guidelines and antibiotic management programs in febrile neutropenia attacks seen in hematological malignancy patients both in our hospital and in Turkey.

Key Words: Febrile Neutropenia, Hematologic Malignancy, Antimicrobial Sensitivity, Multidrug Resistance

Giriş

Hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapiye bağlı en yaygın komplikasyonlardan ve önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri hematolojik bir acil olan febril nötropenidir (1). Malignitesi olan erişkin hastalarda tüm febril nötropeni ataklarının yaklaşık %30'u ise bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları nedeniyle gelişmektedir (2). Yapılan çalışmalarda hematolojik malignitesi olan hastalarda bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranlarının %40'lara ulaştığı bildirilmekle beraber (3,4), özellikle çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında, bu oranların %50'leri aşabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (5). Bu hassas popülasyonda ampirik antibiyotik tedavisinin hızlı ve uygun şekilde başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltır ve febril nötropeni yönetiminin temelini oluşturur, ayrıca yapılan çalışmalarda uygun olmayan ampirik tedavinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (6).

2017 yılında yayınlanan 21 ülkeden elde edilen verileri değerlendiren bir derlemede, gram-negatif bakterilerde görülen karbapenem direncinin, dünya çapında nötropenik hastalarda yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (7). Bununla birlikte, 2018 yılında yapılan başka bir çalışma, gram-negatif bakterilerden gram-pozitif bakterilere bir prevalans değişikliği olduğunu ve bakteri izolatlarının %46,3'ünde çoklu ilaç direnci tespit edildiğini göstermiştir (8). Her ne kadar febril nötropeni atakları sırasında en sık tanımlanan patojenler olarak bazı çalışmalarda gram-pozitif bakteriler belirtilmiş olsa da, patojeniteleri ve sepsis ile bağlantılarından dolayı gram-negatif bakterileri ampirik tedavide kapsamak çok önemlidir (9). Ayrıca konuyla ilgili kılavuzlarda vankomisin gibi gram-pozitif koklara karşı aktif olan ajanlar ateş ve nötropeni için başlangıçtaki antibiyoterapinin temel bir parçası olarak A-I düzeyinde önerilmemektedir. Bu ajanların, şüpheli kateterle ilişkili enfeksiyon, deri veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni,

mukozit veya hemodinamik instabilite dahil olmak üzere spesifik klinik endikasyonlar için düşünülmesi önerilmektedir (10).

Gram-negatif ve pozitif bakterilerde artan direnç ampirik antibiyotiklerin etkinliğini olumsuz olarak değiştirmekte, ayrıca sık görülen etkenlerin bölgesel olarak farklı olması da febril nötropeni ataklarının yönetimi için klinisyenleri yerel epidemiyolojiyi hesaba katarak kendi tedavi protokollerini oluşturmaya sevk etmektedir (11). Hematolojik maligniteleri olan hastalarda patojenlerin epidemiyolojisini ve direnç oranlarını anlamak, hem tedavinin kritik yönlerinden biridir, hem de artan antibiyotik direnci ve terapötik seçeneklerin kısıtlı olduğu bir dönemde bu hasta popülasyonunda klinisyenlere uygun ampirik tedavi seçimi için yol gösterebilir (12). Dolayısıyla klinisyenlerin, merkezden merkeze ve zamana göre büyük ölçüde değişebilen, kendi kurumlarından gelen mevcut mikrobiyoloji sürveyans verilerinden haberdar olmaları gerekir. Bu nedenlerle biz de bu çalışmamızda, hematoloji hastalarının febril nötropeni ataklarında görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarında saptanan gram-negatif bakteriyel etkenleri ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 3. basamak bir üniversite hastanesinde hematolojik malignitelere bağlı febril nötropeni ataklarında görülen gram-negatif bakteriyel etkenleri ve antimikrobiyal direnç paternlerini belirlemek için retrospektif kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Hematoloji servisinde 45, hematopoietik kök hücre nakli servisinde 12 olmak üzere hematoloji hastaları için toplam 57 yatak kapasitesi mevcuttur. Tüm hematoloji hastaları enfeksiyon hastalıkları ekibi tarafından günlük olarak yatak başında değerlendirilmekte ve mikrobiyolojik, laboratuvar, klinik, radyolojik verileri de günlük takip edilmektedir. Ocak 2019'dan Aralık 2021'e kadar hematolojik malignitelere bağlı febril nötropeni ataklarında saptanan pozitif kan kültürü sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastanemizde febril nötropeni ataklarında ateş sırasında antisepsi kurallarına uyularak bir set kan kültürü, bir aerobik ve bir anaerobik kan kültürü şişesine olmak üzere alınmakta ve 3 sete tamamlanmaktadır. Bakteriyemi, bir veya daha fazla kan kültüründen bakteri izolasyonu olarak kabul edilmektedir. Aynı gün içinde bir hastadan alınan tüm kan kültürü setlerinin %50'sinden azında koagülaz-negatif stafilokoklar; *Propionibacterium* spp.; *Corynebacterium* spp.; ve *Bacillus* spp. üremesi varsa bu kan kültürünün kontamine olduğu kabul edilmektedir. Kan kültürlerindeki tekrarlayan üremeler, mantar üremeleri, kontamine olarak değerlendirilen veya ikiden fazla mikroorganizma üremeleri değerlendirmeye alınmamış olup, 388 tane gram-negatif bakteri üremesi saptanan kan kültürü sonucu çalışmaya dahil edilmiştir.

2019 yılında BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD), 2020-2021 yılları arasında BactAlert 3D (Biomeriux, Fransa) otomatik kan kültür sistemleri kullanılmıştır. Kan kültür şişeleri cihazda 5 gün inkübe edilmiştir. Cihazın pozitif sinyal verdiği kan kültür şişelerinden, gram-boyama yapılmış ve %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve Eosin methylene blue agar besiyerlerine ekim yapılmıştır ve inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında (37 °C'de 16-18 saat) üreyen bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler [2019 yılında Phoenix (Becton Dickinson, ABD) ve 2020-2021 yıllarında Vitek 2 (Biomeriux, Fransa)] kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulanması ve değerlendirilmesi Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterleri doğrultusunda yapılmıştır (13-15). Değerlendirilen mikroorganizma türü ve direnç paternine bağlı olarak değişmekle birlikte otomatize sistemler, standart Kirby-Bauer disk difüzyon, gradient strip test, sıvı mikrodilüsyon yöntemleri kullanılmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) saptanmasında kombine disk test yöntemi, karbapenemaz varlığının saptanmasında Carba NP ve Modifiye Hodge testleri uygulanmıştır (16).

Çoklu ilaç direnci bir bakteri türünün iki veya daha az antimikrobiyal kategori dışında tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli olması, panrezistan ise tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara direnç olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") versiyon 24.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile değerlendirilmiş, değişkenler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. Aynı hastanın tekrar eden aynı kültür üreme sonuçları analize dahil edilmemiştir.

Bulgular

1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında hematoloji servisinde yatan hematolojik malignitesi olan hastaların febril

nötropeni ataklarında kan kültürlerinden izole edilen ve kan dolaşımı enfeksiyonu olarak değerlendirilen toplam 388 gram-negatif izolat değerlendirmeye alındı. Hastanede yatış sırasında tek bir hastadan elde edilen özdeş antibiyogramlara sahip izolatlar bir kez değerlendirildi.

En sık izole edilen patojenler *Klebsiella* spp. (n=162, %41,7), *Escherichia coli* (n=98, %25,2), *Acinetobacter* spp. (n=67, %17,2), *Pseudomonas* spp. (n=37, %9,5) olarak saptandı. Çoklu ilaca dirençli suşlar açısından değerlendirildiğinde *Klebsiella* spp.'nin ilk sırada, *Acinetobacter* spp.'nin ise ikinci sırada olduğu görüldü (Tablo 1).

Klebsiella spp. izolatlarının %72,8'i (n=118) GSBL üreticileriydi. Karbapenem dirençli suşlar ise *Klebsiella* suşlarının %48,1'ini (n=78) oluşturunuyordu. Panrezistan suşların %7,4 (n=12) oranında olduğu, çoklu ilaç direncine sahip *Klebsiella* suşlarının ise %81,4'e (n=132) ulaştığı görüldü. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde sıklıkla kullandığımız piperasilin-tazobaktam duyarlılığı açısından bakıldığında *Klebsiella* spp.'nin %70,3 (n=116) oranında piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu saptandı (Tablo 2 ve 3).

E. coli'lerin %52'si (n=51) GSBL üreticileriydi. Karbapenem dirençli suşlar ise *E. coli* suşlarının %29,5'ini (n=29) oluşturunuyordu. Panrezistan suşun olmadığı, çoklu ilaç direncine sahip *E. coli* izolatlarının ise %38,7'ye (n=38) ulaştığı görüldü. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde sıklıkla kullandığımız piperasilin-tazobaktam duyarlılığı açısından bakıldığında *E. coli*'nin %37,7 (n=37) oranında piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu saptandı (Tablo 2 ve 3).

Acinetobacter spp.'nin sırasıyla karbapenemlere %79,1 (n=53) ve %86 (n=58) oranında piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu saptanmıştır. Çoklu ilaca direnç (%89,5, n=60) ve panrezistan (%8,9, n=6) suşlar da dahil olmak üzere antibiyotiklere çok yüksek direnç göstermiştir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 1: Kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakteriler (n=388)

Etken	Sayı (%)
<i>Klebsiella</i> spp.	162 (%41,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	130
<i>Klebsiella oxytoca</i>	32
<i>E. coli</i>	98 (%25,2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	67 (17,2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	59
<i>Acinetobacter pittii</i>	8
<i>Pseudomonas</i> spp.	37 (9,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33
Diğer	24 (%6,1)
<i>Enterobacter</i> spp.	13
<i>Proteus</i> spp.	6
<i>Citrobacter</i> spp.	5

Tablo 2: Kan kültürlerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları

	<i>Klebsiella</i> spp. Dirençli/Toplam (%)	<i>E. coli</i> Dirençli/Toplam (%)	<i>Acinetobacter</i> spp. Dirençli/Toplam (%)	<i>Pseudomonas</i> spp. Dirençli/Toplam (%) 37
Amikasin	100/162 (%61,7)	50/98 (%51)	48/67 (%71,6)	7/37 (%18,9)
Gentamisin	90/162 (%55,5)	44/98 (%44,8)	44/67 (%65,6)	7/37 (%18,9)
Sefepim	116/162 (%71,6)	51/98 (%52)	59/67 (%88)	26/37 (%70,2)
Seftazidim	118/162 (%72,8)	51/98 (%52)	62/67 (%92,5)	26/37 (%70,2)
Siprofloksasin	124/162 (%76,5)	64/98 (%65)	52/67 (%77,6)	27/37 (%40,2)
Levofloksasin	124/162 (%76,5)	64/98 (%65)	52/67 (%77,6)	27/37 (%40,2)
Piperasilin-tazobaktam	116/162 (%70,6)	37/98 (%37,7)	58/67 (%86)	25/37 (%67,5)
Meropenem	78/162 (%48,1)	29/98 (%29,5)	53/67 (%79,1)	17/37 (%45,9)
İmipenem	78/162 (%48,1)	29/98 (%29,5)	53/67 (%79,1)	17/37 (%45,9)
Trimetoprim-sulfametoksazol	42/162 (%25,9)	48/98 (%40,7)	29/67 (%43,2)	-
Kolistin	48/162 (%29,6)	*12/38 *(%31,5)	41/67 (%61,1)	9/37 (%24,3)

*Sadece çoklu ilaca dirençli suşlarda kolistin duyarlılığına bakılmıştır

Tablo 3: Etkenlerin genişlemiş spektrumlu β -laktamaz ve karbapenemaz üretimi açısından dağılımı

	<i>K. pneumoniae</i> n=130 Pozitif/Toplam (%)	<i>K. oxytoca</i> n=32 Pozitif/Toplam (%)	<i>E. coli</i> n=98 Pozitif/Toplam (%)	<i>A. baumannii</i> n=59 Pozitif/Toplam (%)	<i>A. pittii</i> n=8 Pozitif/Toplam (%)	<i>P. aeruginosa</i> n=33 Pozitif/Toplam (%)
Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz	108/130 (%83)	10/32 (%31,25)	51/98 (%52)	-	-	-
Karbapenemaz	73/130 (%56,1)	5/32 (%15,6)	25/98 (%25,5)	51/59 (%86,4)	-	17/33 (%51,5)

Pseudomonas spp.'lerin %67,5'i (n=25) piperasilin/tazobaktama, %45,9'u (n=17) karbapenemlere ve %18,9'u (n=7) amikasinine dirençli bulunmuştur. Çoklu ilaca direnç %70,2 oranında (n=26) saptanmış, ancak panrezistan suşa rastlanmamıştır. Amikasinine dirençli suşlar, kolistin hariç diğer tüm antibiyotiklere de dirençli bulunmuştur (Tablo 2 ve 3).

Diğer saptanan gram-negatif bakteriler *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., ve *Citrobacter* spp. izolatları (n=24) olmuştur. Bu suşlarda piperasilin-tazobaktam direnci %12,5 oranında saptanmış, karbapenem direnci saptanmamıştır.

Tartışma

Hematolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapi, radyoterapi, immünosüpresif ilaç kullanımı, hematolojik kök hücre nakli yapılması, çok sayıda girişimsel işlem uygulanması ve uzun hastanede yatış süreleri nedeniyle febril nötropeni atakları ve çeşitli enfeksiyonların gelişim riski artmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonları ise mortaliteyi ve morbiditeyi artıran en önemli enfeksiyonlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilen pek çok kanıt, febril nötropenik hastalarda gram-negatif bakterilerin baskın patojenler olduğunu göstermiştir (17). Doğru ve uygun ampirik

tedavi düzenlenmesinde de sıklıkla görülen mikroorganizmaların ve onların direnç paternlerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada, hematolojik febril nötropeni ataklarında görülen gram-negatif bakteri izolatlarını, sıklıklarını ve antibiyotik duyarlılık paternlerini belirlemek amaçlanmıştır.

2009 yılında 45 bakteriyemi atağının incelendiği bir çalışmada en sık gram-negatiflerin etken olarak görüldüğü, gram-negatiflerden de sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter* spp.'nin en sık patojenler olarak belirlendiği belirtilmiştir (18). 2012-2013 yılları arasında yapılan hematolojik maligniteli immünosüpre hastalarda 167 bakteriyemi atağının incelendiği başka bir çalışmada, en yaygın görülen etkenler olarak yine gram-negatif bakteriler belirlenmiş ve sıklık sırasına göre de *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. en sık görülen gram-negatif patojenler olarak belirtilmiştir (19). 2020 yılında yapılan 2013-2017 yılları arasında hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarını değerlendirilen başka bir çalışmada en yaygın etkenler olarak gram-negatif bakteriler ve gram-negatiflerden de yine sıklık sırasına göre *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* en sık karşılaşılan patojenler olarak bulunmuştur (20). 2019-2021 yılları arasını kapsayan bizim çalışmamızda ise en yaygın görülen gram-negatif etken

olarak *K. pneumoniae*, ikinci sıklıkta *E. coli*, üçüncü sıklıkta da *A. baumannii* saptanmıştır.

2012-2013 yılları arasında Demirkaya ve ark.'nın (19) yaptıkları çalışmada *E. coli*'lerde % 51, *Klebsiella* spp.'lerde %17,6 oranında GSBL pozitifliği saptandığı belirtilmiştir. 2013-2017 yılları arasını kapsayan Çam ve Ulu Kılıç'ın (20) çalışmasında *K. pneumoniae*'ların %15,6'sının, *Klebsiella oxytoca*'ların %33,3'ünün, *E. coli*'lerin ise %20,8'inin GSBL üreticisi olarak bulunduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise *K. pneumoniae*'larda %83, *K. oxytoca*'larda %31, *E. coli*'lerde ise %52 oranında GSBL pozitifliği ile karşılaşıldı.

Çalışmamızda hastaların demografik verileri, daha önce hastaneye yatış sıklıkları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküleri, girişim sıklıkları gibi özellikler değerlendirilmediği için diğer çalışmalara göre nispeten yüksek çıkan GSBL üretimi oranları ile ilgili net bir yorum yapılamamakla ve bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olmakla birlikte, yine de ortaya çıkan tablo merkezimizin üçüncü basamak hizmet veren hasta sirkülasyonu çok ve çeşitli olan büyük bir merkez olması ve artan antibiyotik direnci oranları ile açıklanabilir.

Demirkaya ve ark.'nın (19) çalışmasında *Klebsiella* spp.'ler ve *E. coli*'lerde karbapenem direncine rastlanmadığı, *Klebsiella* spp.'lerde %23, *E. coli*'lerde ise %45 oranında siprofloksasin direnci olduğu belirtilmiştir. Çam ve Ulu Kılıç'ın (20) çalışmasında *K. pneumoniae*'larda %40'lara varan ancak *E. coli*'lerde %5'ler civarında karbapenem direnci, *K. pneumoniae*'larda %60'larda ancak *E. coli*'lerde %75'lere ulaşabilen kinolon direnci saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardaki karbapenem ve kinolon direnç oranlarına göre *Klebsiella* spp.'lerde daha yüksek direnç oranlarıyla karşılaşmıştır. *Klebsiella* alt türlerine bakıldığında *K. pneumoniae*'larda karbapenem direncinin %55'leri, kinolon direncinin ise %75'leri geçtiği görülmüştür. *E. coli*'lerde ise %30'lara varan karbapenem direnci saptanmışken, kinolon direnç oranları %65'ler ile diğer çalışmalardakine benzer şekilde bulunmuştur.

Demirkaya ve ark.'nın (19) çalışmasında *A. baumannii* suşlarında %80'in üzerinde ve *Pseudomonas* spp.'lerde %35'lerde karbapenem direncine rastlandığı, *A. baumannii*'lerde yine %80'nin üzerinde, *Pseudomonas* spp.'lerde ise %15 oranında siprofloksasin direnci olduğu belirtilmiştir. Çam ve Ulu Kılıç'ın (20) çalışmasında *A. baumannii*'lerde %90'lara varan ancak *Pseudomonas* spp.'lerde %70'ler civarında karbapenem direnci, *A. baumannii*'lerde %100 ancak *Pseudomonas* spp.'lerde %25'lerde kinolon direnci saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* spp.'lerde (çoğunluğu *A. baumannii*) %80'ler civarında, *Pseudomonas* spp.'lerde ise %45'lere varan karbapenem direnci saptanmışken, kinolon direnç oranları sırasıyla %77 ve %40 olarak bulunmuştur.

Yüksek riskli nötropeni hastalarında florokinolon profilaksisinin tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma sağladığını

gösteren 2010 yılında yapılmış bir meta-analizin sonuçlarına dayanarak birçok uluslararası kılavuz tarafından yüksek riskli nötropeni sırasında florokinolon profilaksisi önerilmekteydi (21). Daha yakın tarihli bir meta-analizde ise, kinolon profilaksisinin genel mortalite üzerinde bir fayda olmaksızın ateşli ataklar ve bakteriyemide önemli bir azalma gösterdiği belirlenmiştir. Sonrasında ECIL, yayınlanmış kanıtları gözden geçirerek önerilerini antimikrobiyal profilaksinin risklerini ve yararlarını tartarak başlanması önerisini içerecek şekilde revize etmiştir (22). Bizim çalışmamızda febril nötropeni ataklarında saptanan gram-negatif bakterilerin kinolon direnç oranlarına bakıldığında, her ne kadar çalışmamızda profilaksisi verileri yer almasa da, profilakside kinolonların tercih edilip edilmemesi tartışmaya açılabilir. Ancak bu konuda yapılacak randomize kontrollü klinik çalışmalar daha net veriler sağlayacaktır.

Komplikasyon açısından düşük risk altında olduğu düşünülen hastalar ise antipsödomonal aktiviteye sahip bir florokinolon ile gram-pozitif aktivitesi de bulunan bir ajanı (örn.: amoksisilin/klavulonik asit) içeren oral antibiyotik tedavisi ile ayaktan takip edilebilir (23). Ancak yine elde ettiğimiz florokinolon direnç oranları göz önünde bulundurulduğunda ampirik tedavide kullanımlarının da tekrar değerlendirilmesi gerekebilir. Bu konu ile ilgili de randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kokkayil ve ark. (2), hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarını inceledikleri bir çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarının piperasilin tazobaktamı karşı düşük bir duyarlılık gösterirken, *E. coli* ve *P. aeruginosa* izolatlarının, beta laktam ve beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına karşı daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu belirlemişlerdir. Yakın zamanlı başka çalışmalarda ise bu grup hastalarda *Enterobacteriaceae* ailesinde piperasilin tazobaktam gibi beta laktam ve beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına artan direnç oranlarına dikkat çekilmiştir (24,25). Bizim çalışmamızda da ise *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.'lerde piperasilin-tazobaktam direnci sırasıyla %70, %86 ve %67 oranında saptanırken *E. coli*'lerde %37 civarında bir direnç olduğu görülmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezde yapılan bir çalışma olması ve hastaların herhangi bir verisini içermediği için bu yüksek direnç oranlarının kliniğe yansımaları inceleyememiş olmamızdır.

Sonuç

Aynı hastane içinde bile farklı birimlerde farklı antibiyotik direnç oranlarıyla karşılaşılabilirdiği, ayrıca çalışmamızın ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre daha güncel bir çalışma olduğu göz önünde bulundurulursa bu çalışmalarla arasında direnç oranlarında farklılıklar olması ve mevcut çalışmamızda

direnç oranlarının daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Ancak yine de gram-negatif bakterilerin kinolonlara, piperasilin-tazobaktama ve karbapenemlere azımsanmayacak şekilde artan oranda dirençli çıkması dikkat çekicidir. Hem hastanemizde hem de ülkemizde hematolojik maligniteli hastalarda görülen febril nötropeni ataklarında ampirik tedavi kılavuzlarının ve antibiyotik yönetim programlarının bu veriler göz önünde bulundurularak oluşturulması, özellikle morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunmak açısından çok değerlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Laboratuvar çalışması olduğu ve hasta bilgisi içermediği için etik kurul izni gerekmemektedir.

Hasta Onayı: Laboratuvar çalışması olduğu ve hasta bilgisi içermediği için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.Ç., D.Ö., H.G., Konsept: G.Ç., D.Ö., G.C.S., İ.A.K., E.G., E.M.S., S.C.B., S.K.T., M.K.Y., A.A., Dizayn: G.Ç., D.Ö., G.C.S., Veri Toplama veya İşleme: G.Ç., D.Ö., G.C.S., İ.A.K., E.G., E.M.S., H.G., S.C.B., S.K.T., M.K.Y., A.A., Analiz veya Yorumlama: G.Ç., D.Ö., İ.A.K., E.G., E.M.S., H.G., S.C.B., S.K.T., M.K.Y., A.A., Literatür Arama: G.Ç., D.Ö., G.C.S., İ.A.K., E.G., E.M.S., H.G., S.C.B., S.K.T., M.K.Y., A.A., Yazan: G.Ç., D.Ö., A.A.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, et al. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. *Adv Hematol*. 2014;2014:986938 Erratum in: *Adv Hematol* 2019;2019.
- Kokkayil P, Agarwal R, Mohapatra S, et al. Bacterial profile and antibiogram of blood stream infections in febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Infect Dev Ctries*. 2018;12:442-447. <https://doi.org/10.3855/jidc.9725>.
- Gedik H, Simşek F, Kantürk A, et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal—cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:743-752.
- Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *Br J Haematol*. 2016;172:497-511.
- Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One*. 2018;13:e0199531.
- Tang Y, Wu X, Cheng Q, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy for hematological malignancies patients with gram-negative bloodstream infections. *Infection*. 2020;48:109-116.
- Righi E, Peri AM, Harris PN, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:668-677.
- Fentie A, Wondimeneh Y, Balcha A, et al. Bacterial profile, antibiotic resistance pattern and associated factors among cancer patients at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2169-2178.
- Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40(Suppl 4):S246.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56.
- Moghnieh R, Kanafani ZA, Abi Hanna P, et al. 2016 Lebanese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology guidelines on the management of febrile neutropenia in adult cancer patients in the era of growing antimicrobial resistance. *Lebanese Medical Journal*. 2017;103:1-20.
- Diekema DJ, Hsueh P-R, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00355-19.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2019. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 1 Jan - 31 Dec, 2019
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2020. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 1 Jan - 31 Dec, 2020
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2021. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 1 Jan - 31 Dec, 2021
- Vasoo S, Cunningham SA, Kohner PC, et al. Comparison of a novel, rapid chromogenic biochemical assay, the carba NP test, with the modified Hodge test for detection of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3097-3101.
- Gupta A, Singh M, Singh H, et al. Infections in acute myeloid leukemia: An analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol*. 2010;27:1037-45.
- Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, et al. Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriemi Etkeni Olabilecek Patojenler, Direnç Durumu ve Hastaların Özellikleri *Klinik Dergisi*. 2009;22:88-91.
- Demirkaya MH, Yeşilkaya A, Akcil-Ok M, et al. İmmunokompromize Hastalarda Bakteriemi Etkenleri. *Klinik Dergisi*. 2017;30: 32-35.
- Çam B ve Ulu Kılıç A. Erişkin Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Ünitelerinde Yatan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gelişen Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının İncelenmesi. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;1:158-169.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Cochrane gynaecological, neuro-oncology and orphan cancer group. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD004386.
- Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76:20-37.
- Taplit RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guide-line update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1443-1453.
- Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1274-1283.
- Micozzi A, Gentile G, Minotti C, et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in high-risk hematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremias. *BMC Infect Dis*. 2017;17:203.