



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ HASTALARINDA MİKROBİYOLOJİK
OLARAK KANITLANMIŞ BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Ash İşeri Küskü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep Karakaş

İSTANBUL

2023



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ HASTALARINDA MİKROBİYOLOJİK
OLARAK KANITLANMIŞ BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Ash İşeri Küskü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep Karakaş

İSTANBUL

2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimden uzman doktorluğa uzanan bu süreçte bilgi, tecrübe ve desteğini bana sürekli gösteren ve yoğun iş temposu içerisinde kıymetli vaktini ayıran başta İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş'a ve tüm çocuk kliniğinin kıymetli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana destek veren ve yol gösteren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Lütfiye Öksüz'e ve Sayın Prof. Dr. Betigül Öngen'e, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ayper Somer'e,

Çalışmamın önemli bir kısmını oluşturan arşiv verilerine ulaşmamda bana yardımcı olan mikrobiyoloji arşiv sorumlusu Sayın Soner Çal'a ve çocuk kliniği arşiv sorumlu Sayın Harun Eken'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Çapa Çocuk Ailesi'nin tüm uzman, asistan, hemşire ve çocuk kliniği çalışanlarına,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, sevgisini hissettiren canım annem, babam ve kardeşime,

Yoğun asistanlık süresince desteğini hep gösteren ve hayatımın her anında sabır ve sevgi ile bana yol gösteren sevgili eşim Burak Küskü'ye,

Hayatıma girdiği andan itibaren tek gülüşüyle dünyamı aydınlatan canım kızım Leyla'ya,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Zehra Aslı İşeri Küskü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. Bakteriyemi.....	11
2.1.1. Geçici Bakteriyemi.....	11
2.1.2. Aralıklı Bakteriyemi.....	11
2.1.3. Sürekli Bakteriyemi.....	11
2.1.4. Primer Bakteriyemi.....	11
2.1.5. Sekonder Bakteriyemi.....	12
2.2. Kontaminasyon.....	12
2.3. Deri Antisepsisi ve Kan Kültürü Alma Yöntemi.....	13
2.4. Kateterden Kan Alma Yöntemi.....	14
2.6. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, Sepsis ve Septik Şok.....	15
2.6.1. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS).....	15
2.6.2. Sepsis.....	15
2.6.3. Septik Şok.....	15
2.6.4. Organ Fonksiyon Bozukluğu Kriterleri.....	16
2.6.5. Sepsiste Patogenez:.....	16
2.6.6. Sepsis ve Septik Şokta Klinik Bulgular.....	17
2.6.7. Sepsis Tanısı.....	18
2.6.8. Septik Şok Tedavisi.....	18
2.7. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	19
2.7.1. ÜSE Tipleri.....	19
2.7.2. İdrar Kültür Örneklerinin Toplanması.....	20
2.7.4. Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Üriner Sistem Enfeksiyonu.....	21
2.8. Yara Yeri Enfeksiyonu ve Kültür Örneği Alınması.....	21
2.8.1. Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Yara Yeri Enfeksiyonu.....	22
2.9. Beyin-Omurilik Sıvısı Kültür Örneği Alınması.....	22
2.9.1. Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu.....	23
2.10. Febril Nötropeni.....	23

2.10.1.	Febril Nötropenili Hastaya Yaklaşım	24
2.10.2.	Febril Nötropenide Kullanılması Önerilen Rejimler	25
2.10.3.	Febril Nötropenide Etkenler.....	26
2.11.	Çocukluk Çağının Malign Hastalıkları Epidemiyolojisi ve Sınıflandırılması	27
2.12.	Çocukluk Çağının Malign Hastalıkları ve Bakteriyel Enfeksiyon İlişkisi	29
2.13.	Çocukluk Çağının Non-Malign Hematolojik Hastalıkları ve Bakteriyel Enfeksiyon Riski	34
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
3.1.	Çalışma Grubu	39
3.1.1.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	39
3.1.2.	Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:	39
3.2.	Tanımlamalar:.....	40
3.3.	Antibiyotik Duyarlılık Deneyleri:	43
3.4.	İstatistiksel Analiz:.....	44
3.5.	Etik Kurul Onayı	44
4.	BULGULAR	45
4.1.	Hastaların Demografik Özellikleri	45
4.2.	Kan Akımı Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	48
4.2.1.	Gram Pozitif Bakteriyel Enfeksiyonların Değerlendirilmesi	50
4.2.2.	Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Değerlendirilmesi.....	52
4.2.3.	Bakteriyemilerin Değerlendirilmesi	58
4.2.4.	Febril Nötropenik Atakların Değerlendirilmesi.....	62
4.2.5.	Sepsis ve Septik Şok Epizodlarının Değerlendirilmesi	65
4.2.6.	Enfeksiyona Bağlı Mortalitenin Değerlendirilmesi	66
4.2.7.	Bakteriyemilerin Hastalık ve Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi	67
4.2.8.	Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	73
4.3.	Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	77
4.3.1.	Gram Pozitif Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	77
4.3.2.	Gram Negatif Üriner Sistem Enfeksiyonlarının İncelenmesi	78
4.3.3.	Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....	83
4.3.4.	Laboratuvar bulgularının Değerlendirilmesi.....	83
4.4.	Yara Yeri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi	85
4.4.1.	Gram Pozitif Yara Yeri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi	85
4.4.2.	Gram Negatif Yara Yeri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	86
4.4.3.	Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....	90
4.4.4.	Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	91
4.5.	Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi	92
5.	TARTIŞMA	95

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	112
7. KAYNAKÇA	116
Ek-1: Özgeçmiş	126
Ek-2: Etik Kurul Onayı	127
Ek-3: Hasta Takip Formu	128
Ek-4: Hasta Takip Formu 2	131

KISALTMALAR

- ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi
AML: Akut Myeloid Lösemi
aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BMD: Sıvı mikrodilüsyon yöntemi
BOS: BeyinOmurilik Sıvısı
CLSI: Clinical and Laboratory Standars Institute
CRP: C-reaktif Protein
ÇİD: Çoklu ilaca dirençli
DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FN: Febril Nötropeni
GİS: Gastrointestinal Sistem
GKS: Glaskow Koma Skalası
GSBL: Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz
HCT: Hematokrit
HGB: Hemoglobin
HKHT: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HL: Hodgkin Lenfoma
HLH: Hemofagositik Lenfohistiositoz
INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
İTP: İmmun Trombositopenik Purpura
KİKDE: Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok
KOB: Koloni Oluşturan Birim
KT: Kemoterapi
LCH: Langerhans Hücreli Histiositoz
LP: Lomber Ponksiyon

- LYM:** Lenfosit
- MHA:** Mueller-Hinton agar
- MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı
- MRKNS:** Metisiline dirençli Kogülaz Negatif Stafilokok
- MRSA:** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*
- MSKNS:** Metisiline duyarlı Kogülaz Negatif Stafilokok
- MSSA:** Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*
- NEU:** Nötrofil
- NFGNÇ:** Non-fermantatif Gram Negatif Çomak
- NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma
- NO:** Nitrik Oksit
- PCT:** Prokalsitonin
- PT:** Protrombin Zamanı
- RSV:** Respiratuar Sinsityal Virüs
- SIRS:** Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
- SSS:** Santral Sinir Sistemi
- SVK:** Santal Venöz Kateter
- TMP/SMX:** Trimetoprim/ Sülfametoksazol
- TZP:** Piperasilin/ Tazobaktam
- ÜSE:** Üriner Sistem Enfeksiyonu
- ÜSYE:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
- VRE:** Vankomisine dirençli Entrokok
- WBC:** Lökosit
- XDR:** Yaygın İlaç dirençli

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Malign Hastalıklarda Enfeksiyon Gelişimi İçin Risk Faktörleri.....	33
Tablo 2: Bakteri Türü ve Ana Risk Faktörü İlişkisi.....	34
Tablo 3: Non-Malign Hastalıklarda Enfeksiyon Gelişimi İçin Risk Faktörleri	38
Tablo 4: Hastaların Primer Tanılarının Dağılımı.....	47
Tablo 5: Kan Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Yıllara Göre Gram Özelliğinin Frekans ve Yüzdeleri.....	49
Tablo 6: Kan Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerinin Dağılımı.....	50
Tablo 7: Kan Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	52
Tablo 8: Kan Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı.....	53
Tablo 9: Kan Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	55-57
Tablo 10: Gram Pozitif Bakterilerin Üreme Yerine Göre Dağılımı.....	60
Tablo 11: Gram Negatif Bakterilerin Üreme Yerine Göre Dağılımı.....	61
Tablo 12: Bakteriyemi Epizodlarındaki Ateş ve Kateter Durumunun Dağılımı.....	61
Tablo 13: Kateter Varlığı ile Gram Özellik Dağılımı.....	62
Tablo 14: Febril Nötropenide İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı.....	63
Tablo 15: Yaş Kategorileri ile Febril Nötropenik Atak Arasındaki Dağılım.....	64
Tablo 16: Hastalık tipi ile Febril Nötropenik Atak Arasındaki Dağılım.....	64
Tablo 17: Malignite tipi ile Febril Nötropenik Atak Arasındaki Dağılım.....	64
Tablo 18: Sepsis Durumu ile Gram Özellik Arasındaki Dağılım.....	65
Tablo 19: Sepsik Şok ile Gram Özellik Arasındaki Dağılım.....	65
Tablo 20: Enfeksiyona Bağlı Gerçekleşen Ölümlerde İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı.....	66

Tablo 21: Enfeksiyona Bağlı Ölüme Neden Olan Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	67
Tablo 22: Bakteriemi Epizodlarının Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı.....	68
Tablo 23: Gram Özellik ile Yaş Kategorileri Arasındaki Dağılım.....	68
Tablo 24: Hastalık Tipi ve Malignite Tipi ile Gram Özellik Arasındaki Dağılım.....	69
Tablo 25: Hastalık Tipine Göre Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı.....	69
Tablo 26: Malignite Tipine Göre Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı.....	70
Tablo 27: Hastalık Tipine Göre Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı.....	71
Tablo 28: Malignite Tipine Göre Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı.....	72
Tablo 29: Değerlendirilen Kan Kültürlerinin İzole Edildiği Hastaların Tanılarının Dağılımı.....	73
Tablo 30: Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı.....	74
Tablo 31: Bakterilerin Gram Özelliği ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	76
Tablo 32: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı.....	77
Tablo 33: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	78
Tablo 34: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı.....	78
Tablo 35: İdrar Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	80-82
Tablo 36: Febril Nöropenide İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı.....	83
Tablo 37: Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	84
Tablo 38: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı.....	85
Tablo 39: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	86
Tablo 40: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı.....	87

Tablo 41: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	88-89
Tablo 42: Febril Nöropenide Yara Yeri Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı...91	
Tablo 43: Yara Yeri Enfeksiyonlarının Odak Dağılımı.....	91
Tablo 44: Yara Yeri Enfeksiyonlarında Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	92
Tablo 45: BOS Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	93
Tablo 46: BOS Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri.....	93-94

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı.....	45
Şekil 2: Yaş Gruplarının Dağılımı.....	46
Şekil 3: Kan Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliği Dağılımı.....	48
Şekil 4: Kan Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliğinin Yıllara Göre Dağılımı.....	49
Şekil 5: Kan Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Özelliikli Direnç Durumu.....	58
Şekil 6: Bakteriyemilerin Tipine Göre Dağılımı.....	59
Şekil 7: Sekonder Bakteriyemilerin Enfeksiyon Odağı Dağılımı.....	59
Şekil 8: Febril Nötropenide Gram Özelliği Dağılımı.....	62
Şekil 9: İdrar Kültüründen İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliği Dağılımı.....	77
Şekil 10: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Özelliikli Direnç Durumu.....	82
Şekil 11: Yara Yeri Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliği Dağılımı.....	85
Şekil 12: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Özelliikli Direnç Durumu.....	90
Şekil 13: Ampirik Antibiyotiklerin Dağılımı.....	94

PEDİATRİK HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ HASTALARINDA MİKROBİYOLOJİK OLARAK KANITLANMIŞ BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Bakteriyel enfeksiyonlar pediyatrik hematoloji/onkoloji hastalarında önemli morbidite ve mortalite sebeplerindedir.

Amaç: Bu çalışmada Çocuk Hematoloji/Onkoloji servisinde yatan hastalardan ateş ve/veya enfeksiyon şüphesi durumunda alınan kan akımı, idrar, yara yeri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden izole edilmiş bakteriyel enfeksiyonların özelliklerinin ve antibiyotik direnç paterninin belirlenmesini amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, 1 Ocak 2011 ile 30 Haziran 2021 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı servisinde yatan malign (hematolojik malignite, solid tümör) veya non-malign hastalığa sahip 0-18 yaş arası 322 hastadan izole edilen kan akımı, idrar, yara yeri, BOS kültür örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürü şişeleri, BACTEC-FX (Beckton Dickinson-USA) otomatize kan kültürü sisteminde 5 gün süre ile inkübe edilmiştir. İdrar örnekleri koyun kanlı agar ve MacConkey agar veya kromojenik agar besiyerine ekilerek 37°C'de 24-48 saat etüvde inkübe edilmiştir. Yara yeri örneklerinin geldiği eküvyon 1-2 ml serum fizyolojik ile sulandırılıp veya sıvı besiyerine inoküle edilip vortekslendikten sonra kanlı agar, çikolatamsı agar besiyerlerine ekim yapılmıştır. BOS örnekleri önce 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj sonrası çöktelden Gram boyama yapılarak PNL ve mikroorganizma varlığı açısından incelenmiş, ardından Triptik Soy Broth ve Brain Heart Infusion broth sıvı besiyerlerine ekim yapılarak en az üç gün süreyle etüvde inkübe edilmiş, bulanıklık gözlemlendiğinde kanlı ve çikolatamsı agara ekim yapılmıştır. Bakterilere, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılık testi uygulanmış ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kılavuzlarına göre değerlendirilmiştir. Her hasta için aynı türden ilk izole edilen bakteri dahil edilmiş, kontamine kültürler ve mantarlar çalışma dışı bırakılmıştır. Antibiyotiklere orta düzeyde duyarlı olan bakteriler dirençli olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk, Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan, kategorik değişkenler ise frekans olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Ki-Kare testi veya Fisher Exact Test ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ yeterli kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 143 kız (%44,4), 179 erkek (%55,6) erkek, yaşları 0-214 ay arasında değişen toplam 322 hasta dahil edildi. Median yaş 55 ay, ortalama $76,43 \pm 64,47$ ay ve erkek/kız oranı 1,25:1 idi. Yaş aralıklarına göre sınıflandırıldığında 0-60 ay arasındaki hasta grubunun daha fazla olduğu ($n=170$, %52,8) saptandı. Hastaların %79,2'sinde malign hastalık, %20,8'inde non-malign hastalık vardı. Malign hastalıkların %66,3'ünde hematolojik malignite, %33,7'sinde solid tümör tanısı vardı. En sık primer hastalık ALL ($n=84$, %26,1), ikinci NHL ($n=24$, %7,5) ve üçüncü nöroblastom ($n=22$, %6,8) idi. Hastalardan alınan 4632 kan kültürü örneğinin 620 tanesinde (%13,4) BACTEC-FX pozitif alarm verdi, 298'i ise değerlendirilmeye alındı. Bakterilerin 175'i (%58,7) Gram pozitif, 123'ü (%41,3) Gram negatif idi. Bakteri izolatlarının yıllık dağılımı değerlendirildiğinde sadece 2016 yılında Gram negatif bakterilerin daha fazla (%58,5) izole edildiği görüldü. Gram pozitif bakteriler arasında en sık izole edilen etken %58,9 ($n=103$) oranında Metisiline dirençli Kogülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) iken bunu %14,9 ($n=26$) oranında MSKNS ve %9,7 ($n=17$) oranında *Enterococcus* cinsinin izlediği saptandı. Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen etken %28,5 ($n=35$) oranında *Klebsiella pneumoniae* iken bunu %18,7 ($n=23$) *Escherichia coli* ve %11,4 ($n=14$) oranında *Pseudomonas aeruginosa*'nın izlediği saptandı. Gram pozitif bakterilerde linezolid direnç saptanmadı. *Enterococcus* spp. için vankomisin direnci %41,2 oranında saptandı. Diğer Gram pozitif bakterilerde vankomisin direnci saptanmadı. Teikoplanin direnci ise *Enterococcus* spp. için %40, MRKNS için %4,3 oranında saptandı. Diğer Gram pozitif bakterilerde teikoplanin direnci saptanmadı. Gram negatif bakterilerin sefepime duyarlılığı *K. pneumoniae* için %36,4, *E. coli* için %38,1, *P. aeruginosa* için %50 oranında bulundu. Piperasilin/tazobaktam duyarlılığı *K. pneumoniae* için %44,1, *E. coli* için %54,5, *P. aeruginosa* için ise %57,1 olarak saptandı. Meropenem duyarlılık *K. pneumoniae* için %67,6, *E. coli* için %86,4, *P. aeruginosa* için ise %35,7 oranında bulundu. Meropenem duyarlılık oranının Gram negatif bakteriler için %35,7-100 arasında, imipenem duyarlılık oranının ise %57,1-100 arasında olduğu saptandı. Amikasine duyarlılık Gram negatif bakterilerde %36,4-100 arasında gentamisine duyarlılık ise %44,4-100 arasında saptandı. Gram negatif bakterilerde kolistin direnci saptanmadı. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi *K. pneumoniae* için %68,7, *E. coli* için

%73,9 oranında saptandı. Çoklu ilaç direnci (ÇİD) *K. pneumoniae* için %51,4, *E. coli* için %39,1, *P. aeruginosa* için ise %42,8 oranında bulundu. Değerlendirilen 298 kan kültür örneğinin 170'inde (%57) enfeksiyon odağı bulunamadı ve primer bakteriyemi olarak değerlendirildi. Primer bakteriyemilerin %57,6'sı ise kateterle ilişki bakteriyemi idi. Kalan 128 (%43) bakteriyemide ise enfeksiyon odağı saptandı ve sekonder bakteriyemi olarak değerlendirildi. En sık saptanan enfeksiyon odakları alt solunum yolu enfeksiyonu (%30,5), mukozit (%15,6) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%13,3) idi. Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin 98'i (%32,9) kateterden, 200'ü (%67,1) periferik venden alınan kültürlerde izole edildi. Üreme yeri ile bakterilerin gram özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,910$). Bakterilerin 128'inin (%43) febril nötropeni (FN) döneminde izole edildiği saptandı. FN'de izole edilen bakterilerin 66'sı (%51,6) Gram pozitif, 62'sinin (%48,4) Gram negatif olduğu bulundu. MRKNS, FN'de en sık (%65,2) izole edilen Gram pozitif bakteri, *K. pneumoniae* ise en sık (%33,9) izole edilen Gram negatif bakteri olarak bulundu. FN ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,029$). FN'nin küçük yaş grubunda ($p=0,003$) ve hematolojik malignitesi olanlarda ($p=0,001$) belirgin olarak daha sık geliştiği saptandı. Bakteriyemi epizodlarının 102'sinde (%34,8) sepsis, 21'inde (%7,2) ise septik şok geliştiği saptandı. Sepsis gelişen hastaların 56'sında (%54,9) ve septik şok gelişen hastaların 17'sinde (%81) Gram negatif bakteriler izole edildi. Sepsis ve septik şok ile Gram negatif bakteriyemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Enfeksiyona bağlı mortalite oranı %4,4 ($n=13$) bulundu ve bunların %92,3'ünde ($n=12$) Gram negatif bakteriler izole edildi. Mortaliteye en sık neden olan bakteri *P. aeruginosa* ($n=4$) olarak saptandı. Gram negatif bakteriyel enfeksiyon ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). Mortaliteye sebep olan *K. pneumoniae* ($n=3$) ve *E. coli* ($n=2$) suşlarının tamamında GSBL saptandı. *K. pneumoniae* suşlarının tamamı, *E. coli* ve *Pseudomonas* cinsi bakterilerin yarısı ve *P. aeruginosa*'ların %75'i ÇİD olarak saptandı. Değerlendirilen bakterilerin büyük kısmı malign hastalığı olan hastalardan ($n=264$, %88,6), bunun da %70,1'i ($n=185$) hematolojik malignitesi olan hastalardan izole edildi. En sık bakteriyemi gelişen hastalık grubu ALL olarak saptandı ($n=98$, %32,9). Lökosit ($p<0,001$), nötrofil ($p=0,001$), lenfosit ($p<0,001$) ve trombosit ($p<0,001$) sayısı Gram negatif bakteriyemilerde daha düşük, CRP ($p<0,001$) değeri ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Toplamda 1447 idrar kültürü örneğinin 76 tanesi değerlendirilmeye alındı. İdrar örneklerinin %92,1'inde ($n=70$) Gram negatif, %7,9'unda ($n=6$) Gram pozitif bakteriler izole edildi. Gram

pozitif bakterilerin beşi (%83,3) *Enterococcus* spp. olarak belirlendi ve dördünün (VRE) olduğu saptandı. VRE'lerin birinde (%25) linezolid direnci belirlendi. Gram negatif bakterilerden en sık izole edilen Gram negatif bakteri *E. coli* (n=26, %37,1) ve ikinci sıklıkta *K. pneumoniae* (n=14, %20) olup her ikisinin de yarısında GSBL saptandı. *P. aeruginosa* izolatlarının (n=12, %17,1) yarısı ÇİD olarak saptandı. FN hastalarında idrarda en sık (%45,5) izole edilen bakterinin *K. pneumoniae* idi.

Toplam 271 yara yeri kültürü gönderildi ve 82'si (%30,2) tanesi değerlendirilmeye alındı. Yara yeri kültürlerinin %56,1'inde (n=46) Gram pozitif, %43,9'unda (n=36) Gram negatif bakteriler izole edildi. Gram pozitif bakteriler arasında MRKNS (n=31, %67,4), Gram negatif bakteriler arasında *P. aeruginosa* (n=9, %25) en sık olarak saptandı. Yara kültürlerinden izole edilen yedi *Enterococcus* spp. bakterinin üçünün (%42,9) VRE olduğu belirlendi. Yedi *K. pneumoniae* suşunun beşinde ve yedi *E. coli* suşunun dördünde GSBL saptandı. *P. aeruginosa* 'ların ise ikisi ÇİD olarak değerlendirildi. Yara yeri kültürlerindeki üremelerinin %45,1'i (n=37) kateter giriş yerinden izole edildi.

Toplam 924 BOS kültürü gönderildi ve altısı (%0,65) değerlendirilmeye alındı. BOS kültür üremelerinin dördünden Gram pozitif, ikisinden Gram negatif bakteriler izole edildi. Gram pozitif bakterilerin üçünün MRKNS, birinin Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) olduğu saptandı. Gram negatif bakterilerin ise *K. pneumoniae* ve non-fermantatif Gram negatif çomak olduğu saptandı.

Sonuç: Hematoloji/onkoloji hastalarında gelişen enfeksiyonlar özellikle nütropenik hastalarda morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyona neden olan etken bilinmese bile uygun antibiyotiği başlamak mortaliteyi azaltmaktır. Çalışmamızda Gram pozitif bakteriler üriner sistem enfeksiyonları hariç baskın olarak bulunmuştur. Ancak Gram negatif bakterilerin FN, sepsis ve mortalite ile daha çok ilişkili olduğu görülmüştür. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında yüksek GSBL oranı dikkat çekicidir. Her merkezin kendi bakteri profilini ve antibiyotik direnç paternlerini belirlemesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel enfeksiyon, hematoloji ve onkoloji, antibiyotik direnci

EVALUATION OF MICROBIOLOGICALLY PROVEN BACTERIAL INFECTIONS IN PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Bacterial infections are important causes of morbidity and mortality in pediatric hematology/oncology patients.

Aim: In this study, we aimed to determine the characteristics and antibiotic resistance pattern of bacterial infections isolated from bloodstream, urine, wound site and cerebrospinal fluid (CSF) samples taken from patients hospitalized in the Pediatric Hematology/Oncology service in case of fever and/or suspected infection.

Methods: This study was conducted in 322 patients between the ages of 0-18 years, by retrospectively analyzing the isolated bloodstream, urine, wound and CSF culture samples of patients who were diagnosed with malignant (hematological malignancy, solid tumor) or non-malignant disease, hospitalized in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty in the Department of Pediatric Hematology and Oncology, between January 1, 2011 and June 30, 2021. Blood culture bottles were incubated for 5 days in the BACTEC-FX (Beckton Dickinson-USA) automated blood culture system. Urine samples were inoculated on sheep blood agar and MacConkey agar or chromogenic agar medium and incubated at 37°C for 24-48 hours. The swab from which the wound samples came was diluted with 1-2 ml of physiological saline or inoculated into liquid medium and vortexed, and then inoculated on blood agar and chocolate agar media. CSF samples were first examined for the presence of PNL and microorganisms by Gram staining of the precipitate after centrifugation at 3000 rpm for 15 minutes, then inoculated into Tryptic Soy Broth and Brain Heart Infusion broth mediums for at least three days and incubated in an oven for at least three days and when turbidity was observed, it was inoculated on blood and chocolate agar. Antimicrobial susceptibility test was applied to the bacteria by Kirby Bauer disk diffusion method and evaluated according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. For each patient, the first isolated bacteria of the same species were included, contaminated cultures and fungi were excluded. Bacteria that were moderately sensitive to antibiotics were considered resistant.

IBM SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences) program was used for statistical analysis. Compliance with normal distribution was evaluated with the Kolmogorov Smirnov Test, numerical variables that did not show normal distribution were given as median, and categorical variables were given as frequency. Relations between categorical variables were determined by the Pearson Chi-Square test or the Fisher Exact Test. $P < 0.05$ was considered sufficient for statistical significance.

Results: A total of 322 patients, 143 female (44.4%), 179 male (55.6%), aged 0-214 months were included in the study. The median age was 55 months, mean 76.43 ± 64.47 months and the male/female ratio was 1.25:1. When classified according to age ranges, it was found that the patient group between 0-60 months was more frequent than other age groups ($n=170$, 52.8%). 79.2% of the patients had malignant disease and 20.8% had non-malignant disease. Hematological malignancy was diagnosed in 66.3% of malignant diseases and solid tumor diagnosis was found in 33.7%. The most common primary disease was ALL ($n=84$, 26.1%), second NHL ($n=24$, 7.5%), and third neuroblastoma ($n=22$, 6.8%). BACTEC-FX gave positive alarm in 620 (13.4%) of 4632 blood culture samples taken from the patients, and 298 were evaluated. Of the bacteria, 175 (58.7%) were Gram positive and 123 (41.3%) were Gram negative. When the annual distribution of bacterial isolates was evaluated, it was seen that Gram negative bacteria were isolated more (58.5%) only in 2016. It was detected that among Gram positive bacteria, Methicillin resistant Coagulase Negative Staphylococci (MRCNS) was the most frequently isolated agent with a rate of 58.9% ($n=103$), followed by MSCNS at a rate of 14.9% ($n=26$) and *Enterococcus* spp. at a rate of 9.7% ($n=17$). It was detected that *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated agent among gram negative bacteria at a rate of 28.5% ($n=35$), followed by *Escherichia coli* at a rate of 18.7% ($n=23$) and *Pseudomonas aeruginosa* at a rate of 11.4% ($n=14$). No resistance to linezolid was detected in Gram positive bacteria. Vancomycin resistance was found to be 41.2% for *Enterococcus* species. No vancomycin resistance was detected in other Gram-positive bacteria. Teicoplanin resistance was detected in 40% for *Enterococcus* spp. and 4.3% for MRCNS. Teicoplanin resistance was not detected in other Gram positive bacteria. The susceptibility of gram negative bacteria to cefepime was 36.4% for *K. pneumoniae*, 38.1% for *E. coli* and 50% for *P. aeruginosa*. Piperacillin/tazobactam susceptibility was 44.1% for *K. pneumoniae*, 54.5% for *E. coli*, and 57.1% for *P. aeruginosa*. Sensitivity to meropenem was 67.6% for *K. pneumoniae*, 86.4% for *E. coli*, and 35.7% for *P. aeruginosa*. It was found that the susceptibility rate to meropenem was between 35.7-100% for Gram negative bacteria, and the susceptibility rate to imipenem

was between 57.1-100%. In Gram negative bacteria, sensitivity to amikacin was between 36.4-100%, and susceptibility to gentamicin was between 44.4-100%. Colistin resistance was not detected in Gram-negative bacteria. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was detected in 68.7% for *K. pneumoniae* and 73.9% for *E. coli*. Multi-drug resistance (MDR) was 51.4% for *K. pneumoniae*, 39.1% for *E. coli*, and 42.8% for *P. aeruginosa*. No focus of infection was found in 170 (57%) of the 298 blood culture samples evaluated and it was considered as primary bacteremia. Catheter-associated bacteremia were 57.6% of the primary bacteremias. In the remaining 128 (43%) bacteremia, a focus of infection was detected and evaluated as secondary bacteremia. The most common focuses of infection were lower respiratory tract infection (30.5%), mucositis (15.6%), and upper respiratory tract infection (13.3%). Of the bacteria isolated from blood cultures, 98 (32.9%) were isolated from the catheter, and 200 (67.1%) from the cultures taken from the peripheral vein. There was no statistical significant difference between the growth site and gram characteristics of bacteria ($p=0.910$). It was found that 128 (43%) of bacteria were isolated in the period of febrile neutropenia (FN). It was found that 66 (51.6%) of the bacteria isolated in FN were Gram positive and 62 (48.4%) were Gram negative. MRCNS was found to be the most common (65.2%) isolated Gram positive bacteria in FN, and *K. pneumoniae* was the most frequently (33.9%) isolated Gram negative bacteria. A statistically significant correlation was found between FN and Gram negative bacterial infection ($p=0.029$). It was found that FN developed significantly more frequently in the younger age group ($p=0.003$) and those with hematological malignancies ($p=0.001$). It was founded that sepsis developed in 102 (34.8%) of the bacteremia episodes and septic shock developed in 21 (7.2%) of the bacteremia episodes. Gram negative bacteria were isolated in 56 (54.9%) patients who developed sepsis and 17 (81%) patients who developed septic shock. A statistically significant correlation was found between sepsis and septic shock and Gram negative bacteremia ($p<0.001$). The mortality rate due to infection was 4.4% ($n=13$) and Gram negative bacteria were isolated in 92.3% ($n=12$) of them. The most common cause of mortality was *P. aeruginosa* ($n=4$). A statistically significant correlation was found between gram negative bacterial infection and mortality ($p<0.001$). ESBL was detected in all of the *K. pneumoniae* ($n=3$) and *E. coli* ($n=2$) strains causing mortality. All *K. pneumoniae* strains, half of *E. coli* and *Pseudomonas* spp. bacteria, and 75% of *P. aeruginosa* were found to be MDR. Most of the evaluated bacteria were isolated from patients with malignant disease ($n=264$, 88.6%), of which 70.1% ($n=185$) were isolated from patients with hematological malignancies. The most common disease group that developed bacteremia was ALL ($n=98$, 32.9%). Leukocyte ($p<0.001$), neutrophil ($p=0.001$), lymphocyte ($p<0.001$) and thrombocyte ($p<0.001$) counts

were found to be lower in Gram-negative bacteremias, while CRP ($p < 0.001$) was statistically significantly higher.

In total, 76 of 1447 urine culture samples were evaluated. Gram negative bacteria were isolated in 92.1% ($n=70$) and Gram positive bacteria in 7.9% ($n=6$) of the urine samples. Five of the Gram positive bacteria were identified as *Enterococcus* spp. and four of them were found to be VRE. Linezolid resistance was determined in one of the VREs. *E. coli* ($n=26$, 37.1%) was the most frequently isolated from Gram-negative bacteria and *K. pneumoniae* ($n=14$, 20%) was the second most common, and ESBL was detected in half of both. Half of *P. aeruginosa* isolates ($n=12$, 17.1%) were found to be MDR. The most common (45.5%) bacteria isolated in the urine of FN patients was *K. pneumoniae*.

A total of 271 wound cultures were sent and 82 (30.2%) of them were evaluated. Gram positive bacteria were isolated in 56.1% ($n=46$) and Gram negative bacteria in 43.9% ($n=36$) of wound cultures. MRCNS ($n=31$, 67.4%) was the most common among Gram positive bacteria, and *P. aeruginosa* ($n=9$, 25%) among Gram negative bacteria. Three (42.9%) of seven *Enterococcus* spp. bacteria isolated from wound cultures were found to be VRE. ESBL was detected in five of the seven *K. pneumoniae* strains and in four of the seven *E. coli* strains. Two of the *P. aeruginosas* were evaluated as MDR. 45.1% ($n=37$) of the growths in wound cultures were isolated from the catheter insertion site.

A total of 924 CSF cultures were sent and six (0.65%) were evaluated. Gram positive bacteria were isolated from four of the CSF culture growths and Gram negative bacteria from two of them. Three of the Gram positive bacteria were found to be MRCNS and one of them was Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). Gram-negative bacteria were found to be *K. pneumoniae* and Non-fermentative Gram-negative rods.

Conclusion: Infections developing in hematology/oncology patients are the cause of morbidity and mortality, especially in neutropenic patients. Even if the causative agent of the infection is unknown, starting the appropriate antibiotic reduces mortality. In our study, Gram positive bacteria were predominant except urinary tract infections. However, Gram negative bacteria were found to be more associated with FN, sepsis, and mortality. High ESBL rate in *E.coli* and *K.pneumoniae* isolates is remarkable. It is important for each center to determine its own bacterial profile and antibiotic resistance patterns.

Keywords: Bacterial infection, hematology and oncology, antibiotic resistance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pediyatrik hematoloji/onkoloji hastalarında, hastalık relaps ve progresyonundan sonra, uzun süreli hastanede kalış, artan mortalite ve maliyetin ana nedeni enfeksiyonlardır (1, 2, 3). Son yıllarda kanser tedavisinde yaşanan gelişmelerle birlikte daha fazla sayıda hasta hastanede yatarak tedavi görmektedir. Uzun süreli hastane yatışları özellikle kanserli hastalarda enfeksiyon gelişim riskini arttırmaktadır (4). Altta yatan hastalıklar, uygulanan kemoterapi (KT) protokolleri, santral venöz kateter (SVK) varlığı, cerrahi operasyon öyküsü, radyasyon tedavisi alma, mukozit varlığı, hastaları enfeksiyona yatkın hale getirmekle beraber nötropeni, enfeksiyon gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Enfeksiyon riski nötropenin derinliği ve süresi ile doğru orantılıdır (2). Nötropenisi olan hastalarda enfeksiyon odağı belirlenemese bile bu hastalara hemen en uygun ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması mortaliteyi azaltmaktadır. Bu nedenle etken olan mikroorganizmaların sıklığının belirlenmesi önem taşımaktadır (4).

Hematoloji/onkoloji hastalarında görülen enfeksiyon etkeni patojenler zaman içinde değişkenlik göstermektedir. Gram negatif etkenler 1970'lerin başlarında daha sık görülürken 1986 yılından itibaren Gram pozitif etkenler daha sık gözlenmeye başlamıştır. Ancak son yıllarda Gram negatif etkenlerin sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (5). En yaygın Gram pozitif organizmalar koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Enterococcus* spp. ve viridans grubu streptokoklardır. Gram negatif organizmalardan en sık saptananlar ise Enterobacteriaceae grubu (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. ve *Proteus* spp.) ve *Pseudomonas aeruginosa* olup artan antibiyotik direnci nedeniyle önem taşımaktadırlar (6).

Enfeksiyonun başlangıcında genellikle bakteriyel etken bilinmediğinden, tedavide geniş spektrumlu, Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmaları kapsayacak şekilde antibiyotik başlanmalıdır (1, 2, 4, 7). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antipseudomonal beta laktamaz inhibitörü, dördüncü kuşak sefalosporin veya karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılmasını önermektedir (8, 9).

Hastalardan izole edilen mikroorganizmaların sıklığının belirlenmesi ve buna yönelik tedavinin başlanması mortaliteyi azaltma açısından önem taşımaktadır. Her merkez kendi enfeksiyon spektrumunu ve antimiktobiyal duyarlılık paternini bilmeli ve buna göre tedavi planını yapmalıdır (1).

Bu çalışma ile;

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji/Onkoloji servisinde yatan hastalardan ateş ve/veya enfeksiyon şüphesi varlığında alınan kan akımı (perifer veya kateter), idrar, yara yeri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş bakteriyel enfeksiyonların analiz edilmesi,
- Mikroorganizmaların sıklığının ve etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını belirlenmesi,
- Pozitif kültürü olan hastaların laboratuvar ve klinik bulgularının değerlendirilmesi,
- Hastaların tanılarına ve yaşına göre izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin sıklığının araştırılması,
- Ampirik tedavi seçimi için öneriler sunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bakteriyemi

Dolaşım sisteminde canlı bakteri bulunmasıdır. Kan kültürü pozitifliği tanı için altın standarttır (10).

Bakteriyemiler, bakterinin kanda bulunma süresine göre geçici, aralıklı ya da sürekli bakteriyemi olarak sınıflandırılmaktadır (10, 11).

2.1.1. Geçici Bakteriyemi

Genellikle normal mikrobiyatanın parçası olan mikroorganizmaların zarlara minimal travma olması sonucu dolaşım sistemine karışmasıdır. Sıklıkla dış fırçalama, gastrointestinal sistem veya genitoüriner sisteme bir müdahale durumunda gelişir (11).

2.1.2. Aralıklı Bakteriyemi

Etken mikroorganizmanın, enfeksiyon odağından periyodik olarak kan dolaşımına geçmesidir. Apse, meningokoksemi, gonokoksemi, pnömoni, septik artrit gibi bazı klinik tabloların varlığında gelişir (11).

2.1.3. Sürekli Bakteriyemi

Enfekte endotel veya kateterlerden, kan dolaşımına sürekli mikroorganizma geçişi olmasıdır. Genellikle enfektif endokarditte görülmekle beraber enfekte intravasküler kateter, septik trombus ve yabancı cisimlerin üzerinde oluşan biyofilmler sürekli bakteriyemiye yol açan diğer nedenlerdir (10, 11).

Bakteriyemiler kaynağına göre primer bakteriyemi ve sekonder bakteriyemi olmak üzere ikiye ayrılır (11).

2.1.4. Primer Bakteriyemi

Kan dolaşımını dışında başka bir anatomik bölgeden etkenin saptanmamasıdır. Kateter ile ilişkili veya kateter ilişkisiz olabilir (11).

- **Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDE):** İnvasküler kateteri olan hastada ateş, titreme, hipotansiyon gibi enfeksiyon belirtilerinin olması, kateterden başka enfeksiyon odağı saptanmaması ve aynı mikroorganizmanın periferik venden alınan en az bir kan kültüründe ve kateterden alınan kan kültüründe üremesidir (12).

Tanı için aşağıdakilerden en az birinin de bulunması gerekir:

- Kateter kültüründe semikantitatif yöntemle ≥ 15 koloni oluşturan birim (KOB) veya kantitatif yöntemle $\geq 10^2$ KOB üreme olması ve periferik kan kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi
 - SVK'dan alınan kan kültüründeki üreme miktarının eş zamanlı periferik kan kültüründeki üremeden en az üç kat fazla olması
 - SVK'dan alınan kan kültürlerinde periferik venden alınan kan örneklerine göre en az iki saat erken üreme olması (12, 13, 14).
- **KİKDE Mikrobiyolojisi:** Kateter enfeksiyonlarına en sık deri florası etkeni bakteriler neden olmaktadır. KNS'ler en sık saptanan etken olmakla beraber, bunu *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. ve *Streptococcus* spp. gibi diğer Gram pozitif bakteriler izlemektedir (15, 16). *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium acnes*, *Bacillus* spp. ve *Micrococcus* spp. diğer sık karşılaşılan Gram pozitif bakterilerdir (15). Gram negatif bakterilerden ise *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* etken olan bakteriler arasındadır (15, 16).

2.1.5. Sekonder Bakteriyemi

SVK hariç herhangi bir doku veya organdanki enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemilerdir (11, 17).

2.2. Kontaminasyon

Kontaminasyon, numune alma ya da kültür şişesine ekim esnasında kültüre geçen ve hasta için patojen olmayan mikroorganizmalar olarak tanımlanır (18). Kan kültürü, bakteriyemi tanısı için altın standarttır (10, 19). Ancak kültür kontaminasyonu, hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımına, hastanede kalış süresinin uzamasına, sağlık maliyetlerinin artışına yol açabilmektedir. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), genel kan kültürü kontaminasyon oranının %3'ün altında olmasını önermektedir (20, 21).

Kontamine kan kültürlerinin %75 ile %80'inde KNS'ler saptanmış olup ardından *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp., saptanmıştır (18, 19, 22). Bu organizmalar, birbiri ardısıra alınan çoklu kan kültürlerinden elde edilmedikçe kontaminant olarak kabul edilmektedir ve bu durumda hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve ek laboratuvar bulguları gerekmektedir. Enterokoklar, viridans grubu streptokoklar ve *Clostridium* türleri kan kültürlerinden izole edildiğinde ise kontaminant veya gerçek patojen olabilir. *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitik streptokoklar,

Listeria monocytogenes, *E. coli* ve *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, anaerop Gram-negatif çomaklar (*Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. gibi) ise nadiren kontaminant olarak kabul edilmektedir (21, 22).

Kontaminasyona neden olan mikroorganizmaların bazıları, özellikle protez cihazı veya kateteri olan hastalarda gerçek bakteriyemi nedeni olabilmektedirler (18, 22).

Çoğu zaman bakteriyemi tek bir mikroorganizmayı içermektedir. Birden fazla mikroorganizmanın ürediği kan kültürü şişesi klinisyene kontaminasyonu düşündürür. Ancak yüksek riskli hastalarda bakteriyeminin %6 ile %21 arasında polimikrobiyal olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle bir kan kültürü şişesinde birden fazla mikroorganizmanın varlığı her zaman kontaminasyona işaret etmemektedir (19).

Kontaminasyonu gerçek enfeksiyondan ayırt etmeye yardımcı olabilecek bir metod da kan kültür setlerinin sayısıdır. Dört kan kültürü şişesinden sadece biri pozitif ise kontaminasyon olma olasılığı daha yüksek iken dört kan kültürü şişesinden birden fazlası pozitif ise gerçek bir patojen olma olasılığı daha yüksektir (22).

Bakteriyemi hastasından alınan kan kültürü örneğinde, kontamine örneğe göre bakteri yükü daha fazla olduğundan inkübasyon süresi daha kısadır (18, 22). Bu teoriyi desteklemek için yapılan birkaç çalışmada inkübasyondan 3 ila 5 gün sonra pozitif hale gelen kültürlerde kontaminasyon olma olasılığı yüksek bulunmuştur (22).

C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) değerleri kontaminasyon ve gerçek bakteriyemi ayırmada kullanılabilir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda artan PCT değerleri gerçek bakteriyemi durumunda daha yüksek saptanmaktadır (23).

Kısaca, kontaminasyonu ayırt etmek için klinik ile uyum, kaç kan kültürü şişesinde üreme olduğu, deri florasına ait mikroorganizma varlığı, mikroorganizmanın cinsi, üreme zamanı, laboratuvar bulguları değerlendirilmelidir (18, 19, 22, 23, 24).

2.3. Deri Antisepsisi ve Kan Kültürü Alma Yöntemi

Kan kültürü kontaminasyonu en sık olarak normal cilt florası bakterilerinin hastanın cildinden veya kültür örneğini alan kişinin elleri yoluyla kültür şişesine geçmesi ile oluşur (25). Cilt hazırlığı kan kültürü kontaminasyonunu azaltmada önemli bir basamaktır. Cilt antisepsisi için alkol içeren solüsyonların kullanılması önerilmektedir (18, 21, 25). Pediatrik hastalarda kan kültürü alınırken, kanın alınacağı damar belirlendikten sonra önce %70 izopropil alkol veya etil alkol ile cilt antisepsisi sağlanır. Pediatrik grupta bu işlem iki kez uygulanmalıdır. Kan

kültür şişelerinin lastik tıpası da %70'lik alkol ile silinmelidir. Kan alma seti hazırlandıktan sonra steril eldiven giyilmelidir. İlk olarak aerop sonra anaerop şişeye ekim yapılmalıdır. Pıhtılaşmayı önlemek için şişe hafifçe çalkalanmalıdır. Örnek alma ve şişelere inokülasyon işlemleri arasında enjektörün iğnesi değiştirilmemelidir (26).

2.4. Kateterden Kan Alma Yöntemi

Kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu şüphesinde antibiyoterapiye başlamadan önce hem periferden hem de kateterin tüm lümenlerinden kan kültürü örneği alınmalıdır (13, 16). Kan örneği alınmadan önce kateter göbeği alkol, iyot tentürü veya alkollü klorheksidin (>%0,5) ile temizlenmeli ve kontaminasyonunu azaltmak için yeterli kuruma süresine izin verilmelidir (13). Mikrobiyolojik değerlendirme için periferden ve SVK'dan alınan kan kültür örnekleri aerop ve anaerop kültür şişerine ekilmelidir. SVK çıkarıldı ise kateter ucu da mikrobiyolojik inceleme için gönderilmelidir (16).

2.5. Kan Kültürü Alınma Zamanı ve Alınacak Kan Miktarı

Kan kültürü, pediatrik yaş grubunda kan dolaşımı enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında temel noktadır. Neden olan patojenin elde edilmesinde kan alma zamanlaması, set sayısı ve kan hacmi önemlidir. Bu nedenler arasında alınan kan hacmi en önemli etkendir (27). Yapılan çalışmalarda ateş varlığı ve kan kültürü pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ateş varlığı, kan kültürü pozitifliği için duyarlı ve özgül değildir. Kan kültürü örneğinin antibiyotik tedavisi başlanmadan alınması önerilmektedir (27, 28).

Pediatrik popülasyonda hasta ağırlığına bağlı olarak 1 veya 2 şişe içeren kültür seti gönderilmesi önerilir. Eğer hasta <1 ay/ kg ise sadece bir set, >1 kg ise ek bir set daha gönderilmesi önerilir (27). Aerop set gönderilmeli, anaerop set klinik gereklilik halinde gönderilmelidir (29).

Kan kültürüne ekim için alınması gereken total kan miktarı ≤ 2 kg çocuklar için 1-4.5 mL, 2-5 kg arası çocuklar için 1-6 mL, 5-10 kg çocuklar için 1.5-10 mL, 10-20 kg çocuklar için 6-23 mL, 20 kg üzerindeki çocuklar için ≥ 10 mL olmalıdır (30). Kan hacmi <10mL olarak elde edildi ise tek aerop şişeye kültür ekimi önerilmektedir (29, 30).

2.6. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu, Sepsis ve Septik Şok

2.6.1. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)

Vücudun enfeksiyon veya enfeksiyon dışı (cerrahi, yanık, multiple travma, doku yaralanmaları, malignite, akut inflamasyon, iskemi, reperfüzyon vb.) nedenlere bağlı olarak gelişen stres kaynaklarına verdiği abartılı savunma yanıtıdır (31).

SIRS tanısı için en az bir tanesi anormal vücut ısısı ya da lökosit (WBC) sayısı olmak üzere aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının varlığı gerekmektedir.

- Ateş ($>38,5^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$),
- Hastanın yaş kriterine uygun taşikardi veya bradikardi,
- Taşipne veya mekanik ventilatör ihtiyacı,
- WBC sayısının yaşa göre normal değerlerin üzerinde ya da altında olması veya olgunlaşmamış nötrofil (NEU) oranının %10'un üzerinde olması (31, 32).

2.6.2. Sepsis

Kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyon ile beraber SIRS tanısı olmasıdır (33).

2.6.3. Septik Şok

Sepsis ile birlikte kardiyovasküler disfonksiyon olmasıdır (32, 33).

Kardiyovasküler disfonksiyon kriterleri:

- 1 saatte 40 mL/kg izotonik sıvı uygulanmasına rağmen; hipotansiyonun devam etmesi veya kan basıncını normal sınırlarda tutabilmek için vazoaaktif ilaç gereksinimi (dopamin, dobutamin, noradrenalin veya adrenalinden biri) olması veya aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı gerekmektedir:
- Metabolik asidoz, baz açığı >5 mEq/L,
- Arteryal laktat düzeyinin normalden 2 kat fazla artışı,
- Oliguri,
- Kapiller geri dolum zamanı 2 saniyeden uzun olması,
- Santral ve periferel ısı farkının $>3^{\circ}\text{C}$ olması (33).

2.6.4. Organ Fonksiyon Bozukluğu Kriterleri

Solunum:

- $PaO_2/FIO_2 < 300$ (konjenital kalp hastalığı veya kronik akciğer hastalığı yokluğunda) veya
- $PaCO_2 > 65$ mm Hg veya bazal değerin 20 mmHg \uparrow veya
- Oksijen saturasyonunun ≥ 92 için $FIO_2 > 50$ olması veya
- İnvaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı

Nörolojik:

- Glaskow koma skalası (GKS) < 11 veya
- Akut bilinç durum değişikliği ile GKS'de bazale göre ≥ 3 puanlık düşme

Hematolojik Sistem:

- Trombositlerin < 80.000 olması veya kronik hematoloji ve onkoloji hastaları için son üç gündeki en yüksek değerine göre %50 azalması veya
- Uluslararası normalleştirilmiş oranın (INR) > 2 olması

Böbrek:

- Kreatinin düzeyinin yaşa göre normal sınırın iki katına çıkması veya başlangıç değerine göre iki kat artması

Karaciğer:

- Total Bilirubin ≥ 4 mg/dL (yenidoğan hariç) veya
- ALT'nin yaşa göre üst sınırının iki katı artması (33).

2.6.5. Sepsiste Patogenez:

Sepsiste, enfeksiyona karşı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikte iki zıt konak reaksiyonu meydana gelmektedir. İmmun baskılanmanın yanında hiperinflamasyonun ortaya çıkması inflamatuvar dengeyi bozmaktadır. Hemostazın tekrar sağlanamaması ise konağa zarar vererek sepsise neden olmaktadır. Gram negatif bakterilerin hücre duvarı bileşeni lipopolisakkaritler (endotoksin), Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı bileşeni lipoteikoik asit, peptidoglikan, lipopeptitler kompleksi veya mikroorganizmaların salgıladığı enzimler (ekzotoksin) inflamasyon sistemini aktive etmektedir (34).

İlk konak-mikroorganizma etkileşimi sonrası, hüморal ve hücreseл immun yanıt aktive olur. Mononükleer hücreler, klasik proinflatuar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF alfa 'yı serbest bırakarak önemli bir rol oynar. Sepsiste meydana gelen derin proinflatuar yanıt immünolojik dengeyi yeniden sağlamaya çalışan antiinflatuar yanıt ile dengelenir (35). Antiinflatuar sistemin başlıca mediatörleri ise IL-4, IL-10 ve PAF'dır. Salgılanan bu mediatörler kompleman sistemi, kinin-kallikrein sistemi, koagülasyon sistemi, ACTH-beta endorfin sistemi gibi sistemlerin aktive olmasına neden olur (36). Sitokine bağlı indüksiyon ile aşırı nitrik oksit (NO) üretimi meydana gelir ve vazodilatör etkiye ve septik şokun hemodinamik değişikliklerinin oluşmasına aracılık eder. Aşırı NO üretimi septik şokta oluşan vazopressör dirençli hipotansiyonun en önemli nedenidir. Mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak yetersiz hücre oksijenizasyonu ve organ disfonksiyonu gelişir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve mikrovasküler tromboz nedeniyle de organ disfonksiyonu ve ölüm meydana gelebilir. Meydana gelen endotel hasarı ve miyokard disfonksiyonu da hayati organlara yetersiz oksijen taşınmasına neden olur (37).

2.6.6. Sepsis ve Septik Şokta Klinik Bulgular

Sepsisin erken tanınması ve etkili tedavisi mortalitenin azalmasında en önemli noktadır (38). Yenidoğanlarda ve çocuklarda sepsisin klinik görünümü belirsiz olabilir ve tanımlanması zor olabilir (39). Şiddetli sepsis ve septik şokta inflamatuvar ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile hücreseл ve mikrovasküler seviyelerde değişiklikler meydana gelir. Etkileri muayenede ve hastanın kliniğinde hemen belli olmayabileceğinden bu sürecin devam ettiğini bilmek önemlidir. En yaygın görülen klinik bulgular; hipotansiyon, taşipne, taşikardi, zayıf nabız, kapiller dolun zamanının ≥ 3 sn olması, ateş veya hipotermi ($>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$), bilinç değişiklikleridir. Cilt renginin soluk veya benekli olması, zayıf doku perfüzyonunu gösteren bulgulardandır (37).

Sepsiste genel olarak dört klinik evre olduğu kabul edilir: İlk evrede hastanın volüm gereksiniminde artış, hafif respiratuvar alkaloz, oligüri, hiperglisemi ve artmış insülin gereksinimleri vardır. Evre-2'de hasta taşipneik, hipokapnik ve hipoksemik olup karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hematolojik anormallikler geliştirir. Evre-3'te azotemi, asit-baz bozuklukları ve pıhtılaşma anormallikleri ile şok gelişir. Evre-4'de ise hasta oligürik veya anüriktir, vazopressör bağımlıdır ve laktik asidoz ve iskemik kolit gelişebilir (37).

2.6.7. Sepsis Tanısı

Enfeksiyonun tanısı için hastalardan kan kültürü ve fokal enfeksiyon şüphesi durumunda diğer vücut sıvılarından (idrar, BOS, yara yeri) kültür örneği gönderilmelidir. Kültürler tedaviyi geciktirmeyecek şekilde antimikrobiyal tedaviye başlamadan alınmalıdır. Tanısal olarak WBC, trombosit, koagülasyon parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı, PCT, CRP, organ spesifik markerlar (BUN, kreatinin, ALT), laktat gönderilmelidir (40). Artmış serum laktat düzeyi özellikle >4 mmol/L ise, organ disfonksiyonu ve mortalite ile ilişkilidir (32, 37).

2.6.8. Septik Şok Tedavisi

İlk 1 saatte havayolunun açık tutulması, solunum desteği, sıvı ve kardiyovasküler destek tedavileri ile acil resüsitasyon yapılır (36, 38, 41, 42).

- **Antibiyotik:** Sepsisli çocuklarda ampirik antibiyotik tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. Ampirik geniş spektrumlu parenteral ajanlar, çocuğun yaşına, enfeksiyonun özelliğine ve odağına, immün yetmezlik gibi komorbidite durumuna ve antimikrobiyal direnç paternine göre uygulanmalıdır. Fakat kültür alınamıyorsa antibiyotik tedavisi geciktirilmemelidir. Yenidoğanlarda ampisilin ve 3. kuşak sefolasporin kombinasyonu, daha önce sağlıklı olan çocuklarda 3.kuşak sefalosporin ve Gram pozitif etken düşünülüyor ise vankomisin eklenmesi, immunsuprese ya da SVK'sı bulunan hastalarda antipseudomonal sefalosporin veya piperasilin/tazobaktam veya meropenem gibi antibiyotiklerle vankomisin kombinasyonu önerilmektedir (32).
- **Metabolik Bozuklukların Tedavisi:** Şokta kalp debisi ve perfüzyonunu düzeltmek amacıyla iyonize kalsiyum düzeyini normal düzeyde tutmak gerekir. Septik şoktaki çocukların kan şekeri de düzenlenmelidir (43).
- **Beslenme:** Sepsiste katabolik süreç hızlanmıştır ve metabolizma daha hızlıdır. Erken enteral beslenme hipermetabolik yanıtı azaltarak mukoza iyileşmesini artırır, böylece mortalitenin azalmasını sağlar. Beslenmede dallı zincirli aminoasitlerin artırılıp, aromatik aminoasitlerin azaltılması önerilmektedir. Enteral beslenme alamayan hastalarda parenteral beslenme uygulanmalıdır (36).
- **Böbrek Yetmezliği:** İskemi 60 dakikadan uzun sürerse tromboz perfüzyonu engeller veya ürik asit veya myogloblin tübüler akışı engelleyerek böbrek yetmezliği oluşur. Bunların sonucunda oligüri meydana gelir. Hızlı resüsitasyon iskemiye tersine çevirir ve kan akımının %20'si renal perfüzyona giderek idrar çıkışı 1 mL/kg/saat'in üzerine çıkar. Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kreatinin klirensi günlük olarak

ölçülmelidir. Sıvı yükü önleme için kıvrım diüretikleri (örn; furosemid) veya distal tübül diüretikleri (örn; klorotiyazid) kullanılmalıdır. Diüretiklere rağmen şiddetli oligüri veya anüri durumunda renal replasman tedavileri veya periton diyalizi uygulanmalıdır (41).

- **Hematolojik Destek Tedavileri:** Hemoglobın konsantrasyonu oksijen taşıma kapasitesini belirleyen en önemli faktör olup hemoglobın değerinin 10 mg/dL'nin altına düşmesine izin verilmemelidir. Gerekli durumda eritrosit süspanasyonu verilmesi planlanmalıdır. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), uzamış protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), azalmış fibrinojen ve trombositopeni ile karakterizedir (41). Tedavisinde ise taze donmuş plazma ve kriyopresipitat tedavileri önerilir. Heparin, tromboz ve periferel gangrende önerilir. Aktive protein C, Faktör V, Faktör VIII plazminojen aktivatör inhibitör 1'i inhibe edip fibrinolitik aktiviteyi arttırarak etki gösterir. Nötropenik hastalarda ise granülosit transfüzyonu, G-CSF ya da GM-CSF tedavileri önerilmektedir (36).
- **İmmunomodülasyon:** Enfeksiyonu sınırlandıramayan sepsisli çocuklarda primer ve edinilmiş immün yetmezlik durumları tedavi edilmelidir. Hipogamaglobinemi olan hastalara intravenöz immunglobin tedavisi verilmelidir. İmmüsupresyon alırken (siklosporin A, takrolimus, rapamisin gibi tedaviler) septik şok gelişirse hastaların immüsupresif tedavileri kesilmelidir (41).

2.7. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), çocukluk çağının en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlarından biridir. *Escherichia coli*, pediatrik ÜSE'lerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Diğer yaygın üropatojenler *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* ve *Entecoccus* türleridir (44, 45).

ÜSE'ler, bölgesine göre böbrekler (pyelonefrit) ve üreterleri kapsayan üst üriner sistem enfeksiyonu; mesane (sistit) ve üretrayı kapsayan alt üriner sistem enfeksiyonu olarak ikiye ayrılmaktadır (44).

2.7.1. ÜSE Tipleri

- **Asemptomatik Bakteriüri:** ÜSE semptom ve bulgularının yokluğunda arka arkaya iki idrar kültründe aynı bakterinin $\geq 10^5$ KOB/mL bulunmasıdır. Asemptomatik bakteriürinin sadece renal transplantlı ve üriner sisteme invaziv girişim yapılacak çocuklarda tedavi edilmesi önerilmektedir (46).

- **Sistit:** Mesane mukozasının inflamasyonudur. Dizüri, sıkışma, sık idrara çıkma, suprapubik ağrı ve idrarda kötü koku görülür (47). Üropatojenik *E. coli* (ÜPEC) %70-83 oranında etken olarak saptanmaktadır. Orta akım idrarda 10^3 KOB/mL koloni saptanması tanı için önemlidir (48).
- **Akut komplike olmayan pyelonefrit:** Renal pelvis ve parenkimin yaygın piyojenik enfeksiyonudur. Semptomlar ateş, titreme, yan ağrısı veya septik şok kadar şiddetli olabilir (47). Üreter yoluyla asendan ya da bakteriyemi sonucu oluşabilir. En sık izole edilen etken *E. coli* olmakla beraber *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus saprophyticus* diğer izole edilen etkenlerdir. Mevcut semptomlar ile piyüri saptanması ve temiz orta akım idrarda 10^5 KOB/mL koloni saptanması ile tanı konur (48).
- **Komplike pyelonefrit:** Üriner sistemin mekanik veya fonksiyonel bozukluklarının varlığında (nörojenik mesane, taş varlığı gibi) gelişen enfeksiyonlardır (47). İdrar yolu üzerinde biyofilm oluşmasına ve bakteriürinin devamlılığına neden olur. Enfeksiyona yönelik antibiyotik tedavisin yanısıra obstrüksiyonun da hızlı tedavisi gerekmektedir. *E. coli* en sık görülen etken olmakla beraber *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Enterococcus* ve *Citrobacter* türleri diğer görülen etkenlerdir (48).

2.7.2. İdrar Kültür Örneklerinin Toplanması

- **Orta Akım İdrarı Toplama:** İlk boşaltılan idrar, ürogenital florasını üretral delikten uzaklaştırır, ardından kültür örneği toplanır. Kontaminasyon oranı %25'tir (44).
- **Torba İdrar:** Bebekler ve tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda idrarın ilk kısmını da içeren örnek alınır. Ancak kontaminasyon %30-%75 oranındadır (45).
- **Kateter ile İdrar Alma ve Suprapubik Aspirasyon:** İdrarın mesaneden doğrudan üretral kateterizasyonu veya suprapubik iğne ile aspirasyonu içeren invaziv yöntemlerdir. Bu yöntemler etkilidir, ancak uygulanması uzmanlık ve ekipman gerektirir. Ayrıca çocuk için ağrılı ve travmatiktir. Kateter ve aspirasyonun kontaminasyon oranları sırasıyla %10 ve %1 olup oldukça düşüktür (44).

2.7.3. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi

Tedavide ampirik antibiyotepi seçimi yerel duyarlılık paternine göre yapılmalıdır. Çocuklarda akut komplike olmayan ÜSE tedavisinde kullanılan ampirik antibiyotikler arasında sefiksim, sefdinir, sefpodoksim, sefuroksim gibi sefalosporinler bulunur. Nitrofurantoin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX), amoksisilin ve amoksisilin-klavulanat diğer oral tedavi seçenekleridir. Parenteral antibiyotik tedavisi ise ≤ 2 aylık bebekler ve toksik görünümlü,

hemodinamik olarak stabil olmayan, bağışıklığı baskılanmış, oral ilaçları tolere edemeyen veya oral ilaçlara yanıt vermeyen tüm çocuklar için önerilmektedir. Ampisilin ve gentamisin kombinasyonu önerilen tedavi seçeneklerinden biridir. Gentamisinin nefrotoksik etkisinden dolayı alternatif olarak, ampisilin ile 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftriakson) veya sefepim kullanılabilir. Ateşsiz ÜSE’de 5-7 gün tedavi önerilmektedir. Ateşli ÜSE’de ise 7-10 günlük paranteral tedaviye başlanıp eğer çocuk oral ilaçları tolere edebiliyorsa ve 24 saat boyunca ateşi yoksa tedavi sürecini tamamlamak için oral antibiyotiklere geçilmesi önerilmektedir (45).

2.7.4. Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Üriner Sistem Enfeksiyonu

Hematoloji/onkoloji hastalarında tümörden kaynaklanan lokal obstrüksiyon, omurilik kompresyonu veya vinkristin ve narkotik ajanlar gibi ilaçların sebep olduğu nörolojik disfonksiyon ve radyoterapi, cerrahi, mesane kateterizasyonu gibi lokal terapötik manevralar hastaları ÜSE’ye yatkın hale getirmektedir. *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *P. aeruginosa* veya enterokoklar en yaygın görülen etkenlerdir (49). KT, malign hastalığı olan hastaların tedavisinin temeli olmakla beraber nötropeni önemli bir yan etkidir ve bakteriyel enfeksiyon riskini arttırır (50). Solunum yolu veya gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonlarından farklı olarak idrar yolu enfeksiyonları spesifik olmayan semptomlarla veya sadece ateş ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle FN’li hematoloji/onkoloji hastasının tanısal değerlendirilmesinde tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alınmalıdır (51). Malignitesi olan çocuklarda pozitif idrar kültürü, özellikle nötropenik hastalarda idrar tahlili anormallikleri ile beraber olmayabilir çünkü nötropenik hastalarda inflamasyon belirti ve bulguları minimal olabilir. Nötropenik hastalarda ÜSE tanısı için piyüri duyarlılığı düşüktür (52). Bu hasta grubunun TMP/SMX gibi profilaktik antibiyoterapi almaları da direnç paternini etkileyebilmektedir (50).

2.8. Yara Yeri Enfeksiyonu ve Kültür Örneği Alınması

Enfeksiyonlar, yara iyileşmesini geciktiren etkenlerden biridir. Yara yeri enfeksiyonunda, kontaminasyon, kolonizasyon ve enfeksiyon olmak üzere üç aşama vardır. Yara kontaminasyonu, açık bir yarada çoğalmayan, inflamatuvar yanıtı tetiklemeyen ve yara iyileşme sürecini etkilemeyen az sayıda mikroorganizmaların varlığıdır. Mikrobiyal replikasyonun artması kolonizasyona neden olur. Mikroorganizmalar yaranın derinliklerine ilerleyip çoğaldıklarında, enfeksiyona neden olarak lokal veya sistemik yanıtı tetiklerler (53).

Yara yerinden sürüntü kültürü, iğne aspirasyonu veya derin doku biyopsisi alınarak gönderilebilir. Sürüntü kültürü en yaygın kullanılan, invaziv olmayan bir tekniktir (53). Sürüntü kültürü almadan önce yara yeri serum fizyolojik ile yıkanır ve gazlı bezle silinir. Eküvyon çubuğu, serum fizyolojik ile nemlendirilir. Küçük, temiz ve canlı 1x1 cm'lik doku alanı belirlenerek eküvyon çubuğu bu alana 5 saniye döndürülerek sürülür (Levine tekniği). İçerdikleri mikroflora nedeniyle yanlış sonuç vereceğinden nekrotik alanlardan ve püy alımından kaçınılmalıdır (54, 55).

2.8.1. Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Yara Yeri Enfeksiyonu

Yara iyileşmesinin fizyolojik süreci için immun sistemin işlevsel olması gerekmektedir. Pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarında, immun sistem sıklıkla baskılanmakta yara iyileşmesi önemli ölçüde bozulmaktadır. Cilt ve mukoza zarlarına sitotoksik olan metotreksat ve antrasiklinler gibi antineoplastik ajanlar veya radyasyon tedavisinin toksisitesi, kalıcı veya aralıklı derin immünosupresyon (10 günden fazla <500 granülosit/ μ l ile nötropeni, lenfositopeni), bulantı, kusma ve mukozite bağlı yetersiz beslenme, mikrobiyal süper enfeksiyonlar yara iyileşmesini geciktiren nedenlerdendir (56). Deri, primer olarak veya bakteriyemiye sekonder olarak enfekte olabilir. Bazı bakteriyel enfeksiyonların kendine özgü klinik bulguları vardır. Örneğin ektima gangrenozum, *P. aeruginosae*'nin klasik kutanöz lezyonudur. Ektima gangrenozum lezyonları, tipik nekrotik ülseratif lezyon ve siyah eskarlardan daha klasik lezyonlara ilerleyebilen vezikülobüllöz veya yaygın maküler lezyonlara kadar değişiklik gösterebilir (49).

Kateter yeri enfeksiyonları, kateterin çıkışındaki derinin 2 cm'lik alanında kızarıklık, hassasiyet, şişkinlik, pürülan akıntı, ateş gibi klinik bulguların olması veya kateter çıkış yerindeki eksüdata mikroorganizma üremesidir. KNS'ler en sık etken olmakla beraber uzun süreli SVK'larda *S. aureus*, Gram negatif çomaklar, *Candida* spp. etken olarak görülmektedir (15).

2.9. Beyin-Omurilik Sıvısı Kültür Örneği Alınması

Pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarında lomber ponksiyon (LP) önemli bir tanı ve tedavi yöntemidir (57, 58). LP, BOS'da kanser varlığının araştırılması, evreleme, tedavi ve prognostik takip için rutin olarak yapılır (57). Antisepsi uygulanarak L3-L4, L4-L5 veya L5-S1 arasından LP yapılarak BOS alınır. Tüplere 1-2 mL BOS örneği alınarak ilk tüp biyokimya, 2. tüp mikrobiyoloji, 3. tüp hematoloji laboratuvarına gönderilidir. Ek testler için dördüncü bir

tüp alınması önerilir. Bakteriyeel inceleme için örnek soğutulmadan en kısa sürede laboratuvara gönderilmelidir (59).

2.9.1. Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu

İntraventriküler şantı olan çocuklar, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu gelişimi için yüksek risk altındadır. En yaygın görülen etkenler deriyi kolonize eden patojenler olup koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokoklar, *Corynebacterium spp.* ve *Cutibacterium acnes*'dir. Nadir olarak da Gram negatif basiller etken olarak saptanmaktadır. Kanser hastalarında enfeksiyöz menenjit nadirdir, ancak önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ateş ve SSS işlev bozukluğu belirtileri ile başvuran kanserli çocuklar hızlıca değerlendirilmeli, radyolojik görüntülemeler ve BOS değerlendirmesi yapılmalıdır. Hematoloji/onkoloji hastalarında intrakranial operasyon geçirmiş olmak en önemli risk faktörlerinden biridir. Enfeksiyona neden olan patojenler, Gram pozitif organizmalardan *S. epidermidis*, *S. aureus*, alfa hemolitik streptokoklar ve *Enterococcus* türleri, Gram negatif organizmalardan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*'dır (49).

2.10. Febril Nötropeni

Febril nötropeni (FN), kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların ciddi ve yaygın bir komplikasyonudur ve ilaçların myelosüpresif etkilerine bağlı olarak gelişir (60).

Ateş, Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne (IDSA) göre oral yoldan bir kez $>38,3^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ölçümü veya 1 saatlik süre boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ölçümü olarak tanımlanmaktadır. Aksiller ölçüm çekirdek vücut sıcaklığını doğru yansıtmayacağından, rektal sıcaklık ölçümü de nötropeni sırasında kolonize bağırsak organizmalarının çevredeki mukoza ve yumuşak dokulara penetre olma riski nedeniyle önerilmemektedir (61).

Febril nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olması veya MNS'nin 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalara ateşin eşlik etmesidir. Derin nötropeni MNS'nin $<100/\text{mm}^3$ olduğu nötropeni tanımlarken, fonksiyonel nötropeni ise nötrofillerin patojenleri yok etme yeteneğindeki niteliksel bozuklukları ifade eder. Bu hastalar normal nötrofil sayısına rağmen enfeksiyon açısından risk altındadır (61).

Nötropenik hastalarda, özellikle derin nötropenisi olan ve kortikosteroid alanlarda, enfeksiyona ateş yanıtı olmayabilir. Bu durumda hastanın şikayetleri ve mevcut fizik muayene bulguları yol gösterici olabilmektedir. Örneğin karın ağrısı, nötropenik enterokolit (tiflit) vb. gelişen bir intraabdominal enfeksiyona, deri altı kateter yolundaki eritem ve hassasiyet, hasta ateşsiz olsa bile genellikle derin yumuşak doku enfeksiyonuna işaret edebilmektedir (62). Diğer

yandan nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt azabileceği için enfeksiyonun tek bulgusu ateş olabilir, hızlı ilerleyerek morbidite ve mortaliteye neden olabilir (63).

Tedavi planı ve hastanın izleminin nasıl yapılacağına belirlenmesi için FN'li hastalarda risk sınıflaması yapılmalıdır. FN'li hastaların yüksek veya düşük riskli olarak gruplandırılmasında, hastaya özel faktörler (yaş, malignite tipi ve hastalık durumu), tedaviye spesifik faktörler (kemoterapinin tipi ve zamanlaması) ve atak spesifik faktörler (ateş yüksekliği, hipotansiyon, mukozit, kan sayımı ve CRP değerleri) kullanılmıştır (8, 63). Akut myeloid lösemi (AML), yüksek risk akut lenfoblastik lösemi (ALL), ileri evre non-Hodgkin lenfoma, indüksiyon tedavisi alanlar, relaps ve refrakter hastalığı olanlar, kemik iliği transplantasyonu olan hastalar, yüksek doz citarabine tedavisi alanlar, 1 yaşından küçük hastalar, 10 günden fazla ateşli olan hastalar, uzamış veya derin nötropenisi olanlar, sepsis bulgusu veya dökümanate ağır enfeksiyonu olanlar, komorbidite durumu olanlar, bulantı, kusma, karın ağrısı, mukozit, hipotansiyon, nörolojik değişiklik gibi ek bulgusu olan hastalar ve tedavi uyumu kötü, hastaneye ulaşımı zor olan hastalar FN açısından yüksek riskli kabul edilmektedir (60, 61, 64).

2.10.1. Febril Nötropenili Hastaya Yaklaşım

- Febril nötropenili hasta hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyonu yapıldı ise yapılan bölge, oral ve anal mukoza dikkatli şekilde muayene edilmelidir.
- NEU sayısını belirlemek için hemogram alınmalıdır.
- SVK'nın tüm lümenlerinden kan kültürü alınmalı, hastanın SVK'sı yok ise periferik kan kültürü alınmalıdır. Hem kateter hem periferik kültürü alınması, kateter kaynaklı enfeksiyon tanısı koymada önemlidir.
- Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü gönderilmelidir.
- Orofarinkste, ciltte ve kateter giriş bölgelerinde şüpheli enfeksiyon odağı saptanırsa kültür ve Gram boyama gönderilmelidir.
- Elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini kapsayan biyokimya isteği gönderilmelidir.
- Kanaması olan hastalardan koagülasyon testleri istenmelidir.
- Akciğer grafisi rutin çekilmemeli, pnömoni şüphesi veya dinleme bulgusu olan hastalardan istenmelidir.
- Sinüslerinde hassasiyet varsa sinüslere yönelik bilgisayarlı tomografi çekilmelidir.

- Özefajit semptomları olan hastalardan viral ve fungal etkenlere yönelik seroloji ve kültür gönderilmelidir.
- Diyare semptomları olan hastalardan gaita kültürü, rotavirüs antijeni ve *Clostridium difficile* antijeni istenmelidir.
- Respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza ve enterovirüs gibi mevsimsel virüs zamanlarında ve mukokutanöz lezyonları olan hastalarda herpes simpleks virüsü (HSV) için örnek gönderilmelidir. Pandemi nedeniyle tüm ateşli hastalardan COVID-19 testi alınmalıdır.
- Nadiren gerekli olmakla beraber SSS enfeksiyonunu düşündürecek bulgular var ise LP yapılmalıdır.
- Ventriküloperitoneal şant gibi implante edilmiş cihazlar varsa ilgili doktor ile görüşmeden kültür örnekleme yapılmamalı, gerekirse nöroşirurji değerlendirmesi yapılmalıdır (64, 65).

Febril nötropenili hastanın hızlı bir şekilde değerlendirmesi yapılarak hemen geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve gerekli destekleyici tedaviler başlanarak hastaneye yatışı yapılmalıdır.

Antibiyotik seçimi her kurumun kendi mikroorganizma prevalansı ve antibiyotik duyarlılık paternine göre seçilmelidir. Ayrıca hastanın semptomları, fizik muayene bulguları ve önceki kültür sonuçları da dikkate alınmalıdır. Ampirik antibiyoterapi seçiminde Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmaları kapsayan ve antipseudomonal özelliği olan antibiyotikler tercih edilmelidir (60, 65).

2.10.2. Febril Nötropenide Kullanılması Önerilen Rejimler

- Monoterapi:
 - 4. kuşak antipseudomonal β laktam sefalosporin
 - Sefepim, 150 mg/kg/gün İV, 8 saat ara ile (max 2 gr/doz)
 - Karbapenemler
 - İmipenem/silastatin, 60-100 mg/kg/gün İV, 6 saat ara ile (max 4 gr/gün)
 - Meropenem, 60-120 mg/kg/gün İV, 8 saat ara ile (max 6 gr/gün)
 - Piperasilin/Tazobactam, 240-300 mg/kg/g (piperasilin dozu) İV, 6-8 saat ara ile (max 16 gr/gün)
- İkili tedavi: Antipseudomonal β laktam antibiyotik ve aminoglikozid grubunu içerir
 - Seftazidim 100-150 mg/kg/gün İV, 8 saat ara ile (max 6 gr/gün) ve tobramisin 7-9 mg/kg/doz İV (64, 65).

Dirençli enfeksiyondan şüphelenildiğinde, klinik olarak stabil olmayan hastalarda ve dirençli patojenlerin yüksek olduğu merkezlerde ikinci bir Gram negatif etkili ajan veya glikopeptit eklenmesi düşünülmelidir (8).

Vankomisin antibiyoterapisinin ampirik tedaviye eklenmesi gereken bazı durumlar mevcuttur. Özellikle sitarabin tedavisi alan AML hastalarının, sitarabinin mukozal bariyeri bozucu yan etkisi nedeniyle, septik şok ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) durumunda *S. viridans* enfeksiyonu riski olması nedeniyle ampirik tedavilerine vankomisin eklenmelidir. Hipotansiyon ve başka şok bulgusu, kemoterapiye bağlı mukoziti, kateter bölgesinde ya da başka bölgede cilt enfeksiyonu bulgusu, ciddi pnömonisi, önceden alfa hemolitik streptokok bakteriyemisi geçirme öyküsü, sadece vankomisin duyarlı kolonizasyonu ve endokardında vejetasyonu olan hastaların tedavilerine de vankomisin eklenmelidir. Vankomisin dozu 6 saat ara ile (max 2 gr/gün) 60 mg/kg/g İV şeklinde olmalıdır (64, 65).

Tiflit, ciddi mukozal ya da perianal bölgede cilt bozulması, peritoneal bulgular veya *C. difficile* enfeksiyonu varlığında tedaviye anaerob etkili antibiyoterapiler eklenmelidir. Önerilen ajanlar; klindamisin 40 mg/kg/gün İV, 6-8 saat ara ile (max 2,7 gr/gün), metronidazol 30 mg/kg/gün İV, 6-8 saat ara ile (max 1,5 gr/gün) şeklindedir (64, 65).

2.10.3. Febril Nötropenide Etkenler

Santral venöz yolların kullanımı ve profilaktik antibiyoterapilerin kullanılması nedeniyle Gram pozitif koklar FN'de en yaygın saptanan patojenlerdir. KNS'ler (özellikle *S. epidermidis*), *S. aureus* ve streptokok türleri bu etkenlerin %50-67'sini oluşturmaktadır. Gram negatif mikroorganizmalar daha az görülmekte, ancak daha fulminant klinik gidişe yol açmaktadırlar. Gram negatiflerden özellikle *P. aeruginosa*, Gram pozitiflerden *S. aureus*, Enterococcus türleri, *S. viridans* ciddi enfeksiyonlara neden olan patojenlerdir. FN'de diğer sık görülen Gram negatif etkenler ise *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Acinetobacter* türleri ve *Enterobacter* türleridir. Polimikrobiyal enfeksiyon indisansı giderek artmaktadır (60).

Toplum kökenli viral enfeksiyonlar nötropenik çocuklarda sık görülmektedir. Influenza, RSV, parainfluenza, adenovirüs, koronavirüsler sık görülen etkenler olup bu patojenler nötropenik hastalarda daha hızlı şekilde ilerleyerek alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) neden olmaktadır. Hastalığın süresi ve şiddeti nötropenin süresi ile doğru orantılıdır (60).

Fungal enfeksiyonlar, uzun süre immunsupresif tedavi alan hastalarda sık görülmektedir. En yaygın patojenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. *Candida* türleri arasında en sık saptanan *Candida albicans*'dır. *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* gibi diğer

Candida türleri özellikle azol profilaksisi (flukonazol, varikonazol, posakonazol gibi) alan hastalarda daha yaygındır. Antifungal profilaksisinin yaygınlaşması ile küf enfeksiyonları (*Aspergillus* türleri) daha yaygınlaşmış olup *Aspergillus* sporları çevreden solunarak alt solunum yolları, santral sinir sistemi, kemiklere yerleşerek hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (60).

Febril nütropenide, Gram pozitif, Gram negatif, viral ve fungal etkenler daha sık görülmesine rağmen, son zamanlarda anaeroplara ve diğer nadir etkenler de görülmeye başlanmıştır. Hematoloji-onkoloji hastalarında mevcut risk faktörleri varlığında aerop kültürün yanı sıra anaerop kültür de gönderilmeli ve şüphe durumunda ampirik tedaviye antianaerop etkili tedaviler eklenmelidir (66).

Febril nütropeni epizodunun seyri, ateş süresinin ve nütropenin uzunluğuna bağlıdır. Bazı hastalar ampirik antibiyoterapi sonrası 24-48 saat içinde iyileşir, ancak beş günden uzun süren FN, daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Kan kültürü alındıktan 48 saat sonra üremesi olmayan, 24 saatten uzun süre ateşsiz izlenen, klinik olarak stabil olan ve nötrofilleri yükselme eğiliminde olan hastalarda oral antibiyoterapiye geçilebilir veya tedavi tamamen kesilebilir (60). İkili antibiyoterapi alan veya vankomisin eklenmiş hastalarda yeni klinik belirti yoksa ve tüm kültürler negatif ise ikincil ajanlar kesilebilir. Klinik olarak stabil olmayan, ateşi sebat eden hastalarda ise Gram negatif, Gram pozitif ve anaerop ajanları da kapsayacak şekilde tedavi uygulanmalıdır. Yüksek riskli febril nütropenik hastalarda ampirik antibiyoterapiye rağmen 96 saatten uzun süre ateş sebat ediyorsa ve düşük riskli hastalarda kalıcı FN varlığında invaziv fungal enfeksiyon riski düşünülmeli ve ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır. Tedavide kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B önerilmektedir (8, 9).

2.11. Çocukluk Çağının Malign Hastalıkları Epidemiyolojisi ve Sınıflandırılması

Kanser, çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olup 15 yaşın altında her 100 bin çocuktan 11-15'i kanser tanısı almaktadır. Gelişmiş ülkelerde kanserler çocukluk çağında ikinci en sık ölüm nedeni iken ülkemizde ilk 4 sıra içinde yer almaktadır (67).

Çocukluk çağı kanserleri heterojendir ve her tümörün kendi risk faktörleri vardır. ALL, 2-5 yaş arasında pik yaparken, SSS tümörleri her yaşta, lenfoma, kemik ve yumuşak doku sarkomları ise adolesan dönemde daha sık görülmektedir. Erkek cinsiyet, çoğu çocukluk çağı kanseri için daha yüksek riske sahiptir. Çoğu çocukluk çağı kanseri riski, doğum ağırlığı arttıkça artar, astrositomlar için risk her 500 g'da %5'ten Wilms tümörü için her 500 g'da %17'ye kadar yükselmektedir. Bu duruma, düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olan hepatoblastom

istisnadır (68). Kromozomal bozukluklar, iyonize radyasyon, immun yetersizlikler, nörofibromatozis, kanser tedavisi görmüş ya da solid organ transplantasyonunda malignite riski daha yüksektir (69).

Çocukluk çağı kanseri, uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana grupta incelenmektedir.

1. Lösemiler, myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklar
2. Lenfomalar ve retiküloendotelyal neoplaziler
3. Merkezi sinir sistemi, intrakranial ve intraspinal neoplaziler
4. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücre tümörleri
5. Retinoblastom
6. Böbrek tümörleri
7. Karaciğer tümörleri
8. Kemik tümörleri
9. Yumuşak doku ve diğer ekstraosseöz sarkomlar
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonad neoplazileri
11. Epitelyal neoplaziler ve malign melanom
12. Diğer malign neoplaziler (70).

Lösemiler, çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığı olup çoğu popülasyonda tüm malignitelerin yaklaşık %31'ini oluşturmaktadır. ALL çocukluk çağı lösemi vakalarının yaklaşık %77'sini, AML yaklaşık %11'ini, kronik miyeloid lösemi %2-3'ünü oluşturmaktadır. Kalan vakalar diğer nadir tipleri ve klasik tanımlara uymayan çeşitli akut ve kronik lösemileri kapsamaktadır (71).

Türkiye'de, Kutluk ve arkadaşları, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Hematoloji Derneği adına yaptığı çalışmada 2009 ve 2021 yılları arasında kayıt altına alınan çocukluk çağı kanserlerini analiz etmiş ve lösemileri %24,2 oranında en sık görülen malignite olarak saptamışlardır. Bu çalışmada, lenfomalar ve diğer retiküloendotelyal sistem tümörleri %18,5, SSS tümörleri %15,5, sempatik sistem tümörleri %8,2, yumuşak doku sarkomları %7,2, germ hücreli tümörler %6,6, kemik tümörleri %6,6, renal tümörler %4,8, retinoblastom %2,8, karaciğer tümörleri %1,7, karsinom ve diğer malign tümörler %3,3, diğer spesifik olmayan maligniteler %0,7 oranında saptanmıştır (72).

2.12. Çocukluk Çağının Malign Hastalıkları ve Bakteriyel Enfeksiyon İlişkisi

Hematoloji/onkoloji hastalarının tedavilerindeki ve destekleyici bakımlarındaki son gelişmelere rağmen, bu hastalarda enfeksiyon ciddi bir komplikasyon olmaya devam etmekte ve mortaliteyi arttırmaktadır (73). Çocuklarda kanser tedavisi için uygulanan KT, tıpta en yoğun tedavi yöntemlerinden biridir. Bu nedenle, bu hasta grubundaki profilaktik önlemlere rağmen, enfeksiyöz komplikasyonlar tedaviye bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Hem hematolojik hem de solid tümörlü malignitesi olan çocuklar, hastalığın kendisinden ve yoğun KT'den kaynaklanan bağışıklık sistemindeki bozulma nedeniyle viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara maruz kalırlar. Enfeksiyöz komplikasyonların çoğuna invaziv bakteriyel enfeksiyonlar neden olmaktadır. Bu nedenle, enfeksiyon şüphesinde hastaların acil değerlendirilmesi ve geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerin uygulanması önerilmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi mortaliteyi azaltsa da hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerde ilaca dirençli suşların artması sorununa neden olmaktadır. Enfeksiyonların etiyojisi kanser tipine, kemoterapi rejimine göre değişkenlik göstermektedir (74).

KT'ye bağlı nötropeni, hastaları enfeksiyona yatkın hale getirdiğinden pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarında önemli bir endişe kaynağıdır. Çoğu çocuk klinik olarak iyidir ve kanıtlanmış bir enfeksiyon bulgusu yoktur, ancak FN'li bir çocukta mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir enfeksiyon, ölüm riskinin yanı sıra komplikasyonları ve hastanede kalış süresini de uzatmaktadır (75). Ateş, çocuklarda nötropeni epizodlarının yaklaşık %35'inde ortaya çıkar ve en sık hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) veya akut lösemi veya lenfoma için agresif miyeloablative tedavi sonrası görülür. Enfeksiyöz etiyojisi veya enfeksiyon odağı, ateşli atakların sadece %10 ila %45'inde ortaya çıkar. *Enterobacteriaceae* ailesi organizmaları, GİS'den kan dolaşımına translokasyon nedeniyle, kansere bağlı FN'de kanıtlanmış enfeksiyonun yaygın nedenlerinden biridir. Bu patojenler, birden fazla ilaca dirençli olabilir. Bununla birlikte, geçtiğimiz yıllarda FN'li hastalarda enfeksiyon etiyojisinde Gram negatif patojenlere baskın olarak rastlansa da günümüzde Gram pozitif organizmalar eşit derecede ve hatta bazı çalışmalarda daha fazla sorumlu bulunmuştur. Gram pozitif patojenlerin artan insidansı, SVK kullanımının artması ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların yaygın kullanımının sonucudur. KNS'ler, izole edilen Gram pozitif organizmaların çoğundan sorumludur, ancak *S. aureus* (metisiline dirençli ve duyarlı) ve vankomisine duyarlı / dirençli enterokoklara da rastlanabilmektedir. Agresif KT'nin neden olduğu belirgin mukoziti olan hastalarda, viridans streptokoklar önemli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden patojenlerdir.

Bununla birlikte, FN'li hastalarda Gram negatif patojenler, özellikle *P. aeruginosa*, daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (76). Yüksek riskli hastalar, ciddi enfeksiyon veya sekelleri için risk taşıyan hastalardır. Yapılan çalışmalar $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş, uzamış nötropeni, yakın zamanda yoğun KT almak, altta yatan AML tanısı, kemik iliği tutulumu, nüks malignite veya ikinci tümör, “hasta” klinik görünüm (hipotansiyon, solunum sıkıntısı, hipoksemi, yeni başlayan karın ağrısı, nörolojik değişiklikler), tıbbi komorbiditeler (böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi) veya fokal enfeksiyon kanıtı (mukozit, pnömoni, selülit, perianal hassasiyet, santar venöz kateter girişinde enfeksiyon) olan çocukların, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar için daha yüksek risk altında olduğu bulunmuştur. Yüksek enfeksiyon riski ile ilişkili laboratuvar anormallikleri (derin nötropeni, CRP'nin ≥ 90 mg/L olması, trombosit sayısının $< 20.000-50.000$ hücre/ mm^3 olması, mutlak monosit sayısının < 100 hücre/ mm^3 olması) mortalite için de yüksek risk olarak kabul edilmektedir (76, 77, 78). Tıbbi komorbiditeleri olmayan, klinik olarak stabil olan ve nötropenin yedi gün içinde düzelmesi beklenen hastalar düşük enfeksiyon riskli olarak sınıflandırılır. Solid tümörleri olan hastalar genellikle lösemi veya lenfoma hastalarına göre daha düşük enfeksiyon riskine sahiptir (76, 79). Malign hastalıklarda enfeksiyon ile ilişkili diğer risk faktörleri SVK kullanımı, radyoterapi alma, kemik iliği tutulumunun neden olduğu immün yetmezlik ve yüksek doz metotreksatın mukozal bariyerleri bozması gibi bazı KT ajanlarının spesifik yan etkileridir (80, 81).

ALL hastalarında uzun süreli sağkalımı, riske yönelik tedavi ve destekleyici bakım ile %90'a yükselmiştir. Bununla birlikte, kemoterapötik ilaçların yoğunlaştırılması ve uzun süreli kullanımı, artan enfeksiyon riski ile ilişkilidir (82). ALL tedavisi sırasında herhangi bir zamanda enfeksiyonlar meydana gelse de, indüksiyon kemoterapisi sırasında enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Bu yüksek risk; SVK kullanımı, mukozit, derin nötropeni ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak immün yetmezlik gelişmesine bağlıdır (80). KT yoğunluğu, Down sendromlu hastalar, kadın cinsiyet, ALL'de enfeksiyona bağlı mortalitenin daha yüksek olmasıyla ilişkili diğer risk faktörleridir (80, 82).

Inaba ve arkadaşlarının yaptığı ALL tedavisi esnasında gelişen enfeksiyon komplikasyonlarını inceledikleri bir çalışmada, tedavi aşamasına göre enfeksiyon komplikasyonları sınıflandırılmış ve FN, tedavi ile ilişkili en yaygın komplikasyon olarak bulunmuştur. FN'yi sıklık sırasına göre üst solunum yolu, kulak, kan dolaşımı ve GİS'in belgelenmiş enfeksiyonları izlemiş, FN ve belgelenmiş enfeksiyonların insidansları, indüksiyon sırasında ve reindüksiyon II fazında daha yüksek bulunmuştur. Bu tedavi evrelerinde dudak/perioral, idrar yolu ve fungal enfeksiyonların sıklığında da artış görülmüştür. Deri

enfeksiyonları sıklıkla indüksiyon tedavisinde ve 10. hafta ile reindüksiyon II arasında görülürken, pnömoni sıklıkla reindüksiyon II fazında görülmüştür. Üst solunum yolu enfeksiyonu insidansının tedavi sonuna doğru artış gösterdiği saptanmıştır. Düşük riskli hastalarla karşılaştırıldığında, standart ve yüksek riskli hastalar asparaginaz, antrasiklin ve yüksek doz deksametazon ile daha yoğun KT aldıklarından daha uzun nötropeni dönemlerinin olduğu ve daha yüksek enfeksiyon riski taşıdıkları saptanmıştır (82).

AML hastalarının sağkalımı, risk sınıflandırılması, tedavi stratejileri ve HKHT prosedüründeki gelişmeler ile destekleyici tedavi ve tedaviye bağlı komplikasyonların profilaksisinin iyileştirilmesi ile son zamanlarda artmıştır. Bu gelişmelere rağmen enfeksiyon, AML'li çocuklar arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (83, 84). Günümüzde uygulanan AML kemoterapisi, her kürden sonra şiddetli miyelosupresyona ve uzun süreli derin nötropeniye neden olan pediatrik onkolojideki en yoğun protokollerden biridir (85, 86). Buna bağlı olarak bakteriyemi ve sepsis, AML'de en sık görülen tedavi ile ilişkili komplikasyonlardır (84). AML hastalarında mikrobiyolojik olarak dökümente edilen, klinik semptomlar veya fizik muayene bulguları ile saptanan enfeksiyonların yaklaşık %75'i nötropenik dönemde saptanmıştır. AML hastalarında, nötropenik olmayan dönemde de enfeksiyonlar gelişebilmekte ve bu durum lenfositler, natural killer (NK) hücreleri ve bağışıklık sisteminin diğer kollarındaki tedaviye bağlı değişikliklerden kaynaklanmaktadır (87). Yapılan çalışmalarda Gram pozitif kok enfeksiyonlarının insidansı AML hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuş olup özellikle yüksek doz sitarabin kullanımını içeren KT sikluslarında *Streptococcus viridans* sıklığının arttığı gösterilmiştir (83, 84, 86, 87). Yüksek riskli hastalar, aldıkları KT rejimlerinin yoğunluğu nedeniyle standart risk grubu hastalara göre daha fazla enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlara maruz kalmaktadır (88). Bu hasta grubunda, SVK kullanımının yüksek olması da hastalarda SVK kullanımına bağlı bakteriyemi riskini arttırmaktadır (89).

Pediatrik Hodgkin lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanı ve tedavisinde son 20 yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve bu hastalıklara bağlı sağkalım artmıştır. Buna karşın tedaviye bağlı myelosupresyon ve immunsupresyon oranı yüksek olup enfeksiyonlar tedaviye bağlı mortalite ve morbiditenin ana nedenidir. Uzun ve derin nötropeni (≥ 10 gün boyunca ≤ 500 hücre/mm³ MNS), farmakolojik dozlarda glukokortikoid kullanımı (günde $\geq 0,3$ mg/kg prednizon veya eşdeğeri), mukoza hasarı ve SVK varlığı, lösemi hastalarında olduğu gibi HL ve NHL hastalarında da enfeksiyon gelişimi için risk faktörüdür. Zajac-Spychala ve arkadaşlarının HL ve NHL tedavisi gören çocuklarda enfeksiyöz komplikasyonları inceledikleri

bir çalışmada, HL hastalarına göre NHL'de enfeksiyon insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni NHL hastalarından özellikle matür B hücreli NHL hastalarında uygulanan daha agresif kemoterapi rejimleridir. Bu tedavi rejiminin temel parçası, normal ve malign B hücrelerini hedef alan bir CD₂₀ monoklonal antikoru olan rituximab'dır ve matür B hücreli NHL'de standart kemoterapiye eklenmesi, ateş veya şiddetli lökopeni geliştirme riskini ve enfeksiyon gelişim riskini arttırmaktadır (81).

Hematolojik maligniteleri olan hastalar enfeksiyon gelişimi açısından, kemik iliği tutulumuna ve yoğun KT rejimlerine bağlı olarak solid tümörü olan hastalardan daha fazla risk altındadır (90). İki grup arasındaki farklılığın nedenleri arasında hematolojik malignitelerde kullanılan KT ilaçlarının daha uzun süreli nötropeniye neden olan myeloablatif rejimler olması, her iki kanser türü için benzer tedavi kullanıldığında ise doz ve uygulama yoğunluğunun farklı olması sayılabilir (91). Ancak onkolojide tedavisi zor olan evre III veya IV yüksek riskli sarkom ve intrakranial tümörlerde KT yoğunluğu arttırılabilir ve myelosupresyon tetiklenmiş olur. Bu durumda lösemi ve solid tümörü olan hastaların FN ve dökümente edilen bakteriyel enfeksiyonları benzerlik gösterebilmektedir (92).

Nötropeni durumunda özellikle pnömoni, mukozit, yumuşak doku enfeksiyonu, sepsise yatkınlığın artması ile beraber etken olarak *S. viridans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve anaerob bakterilerin sıklığı artmaktadır. KT'nin immunsupresif etkisi ile yoğun KT alan hastalarda pnömoni, menenjit ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık olurken *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Candida*, *Aspergillus* enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır. SVK'sı olan hastalarda ise deri ve GİS florası ile kontaminasyona bağlı tünel ve çıkış yeri enfeksiyonuna sebep olan, KNS'ler, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida*, *Aspergillus*, *Corynebacterium*, *Enterococcus faecalis*, *Cutibacterium acnes*, *P. aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonların sıklığı artmaktadır (93).

Langerhans hücreli histiositoz (LCH), patolojik dendritik hücre proliferasyonu ile karakterizedir ve myeloid neoplastik bozukluk olarak kabul edilmektedir (94). Tedavide de kanser tedavisinin genel ilkeleri uygulanmaktadır. Tek lezyonlu hastalar lokal tedavi, multifokal lezyonu olan hastalar ise sistemik kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Standart protokolde vinblastin ve prednison ile tedavi uygulanmaktadır. Langerhans hücreleri tarafından kemik iliği tutulumuna bağlı anemi, lökopeni (nötrofiller <1500/mm³) veya trombositopeni (<100.000/mm³) de görülebilmektedir (95).

Bakteriyel enfeksiyonlar, HKHT olan hastalarda görülen başlıca komplikasyonlar arasındadır. En sık görülen klinik durumlar kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve GİS enfeksiyonları (tiflit ve *Clostridium difficile*'ye bağlı enfeksiyonlar)'dır. Engrafman öncesi nötropeni sırasında bakteriyemi insidansı, en yüksek oranda görülür ve mukozit yaygınlığına ve SVK varlığına bağlıdır (96).

Çocukluk çağı malign hastalıkları ve enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir [Kaynak (76, 93, 96, 97) 'den uyarlanmıştır].

Tablo 1: Malign Hastalıklarda Enfeksiyon Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Etiyoloji	Predispozan Faktör
Nötropeni	Uzun ve derin nötropeni (>7 gün boyunca ≤ 100 hücre/mm ³ mutlak nötrofil sayısı)
Yoğun KT alma	İmmüsupresyon, nötropeni, lenfopeni, lenfosit/monosit disfonksiyonu
ALL veya AML tanısı, nüks malignite	Kemik iliği infiltrasyonu, daha yoğun kemoterapi
Hematopoetik kök hücre nakli	Yoğun myeloablatif kemoterapi
SVK varlığı	Uzun süre hospitalizasyon, çoklu lümen, kateterin bulunduğu bölge, TPN alma
Fokal enfeksiyon varlığı (mukozit, pnömoni, selülit, SVK giriş yerinde enfeksiyon vb.)	Nötropenik ve immüsupresif hastada bakteriyemi riski

Kan akımı enfeksiyonları için bakteri türü ve ana risk faktörü ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir [Kaynak (98)'den uyarlanmıştır].

Tablo 2: Bakteri Türü ve Ana Risk Faktörü İlişkisi

Risk Faktörü	Bakteri Türü
Oral mukozit	<i>Streptococcus viridans</i> Koagülaz-negatif <i>staphylococcus</i>
Enterik mukozit	<i>Enterobacteriaceae</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SVK kullanımı	<i>Staphylococcus</i> spp.
Graft-versus-Host Hastalığı	Çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakteriler
Graft-versus-Host Hastalığı Hipogammaglobulinemi	<i>S. pneumoniae</i>
Sefalosporin kullanımı (seftazidim)	<i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus viridans</i>
Beta laktam antibiyotik ile tedavi	Beta laktam dirençli <i>Streptococcus viridans</i>
Nazal Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) kolonizasyonu	Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>
VRE kolonizasyonu	Vankomisine dirençli <i>Enterococcus</i>

2.13. Çocukluk Çağının Non-Malign Hematolojik Hastalıkları ve Bakteriyel Enfeksiyon Riski

Nötropeni, MNS'nin $<1.5 \times 10^9/L$ olmasıdır ve konjenital veya edinsel olabilir. Edinilmiş nötropeni viral ve bakteriyel enfeksiyonlara, hematolojik malignitelere veya kemoterapötik ajanlar gibi ilaçlara sekonder olarak gelişebilir. MNS $<0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğünde ciddi bakteriyel enfeksiyon riski artmaktadır (99). Monositopeni, lenfositopeni veya hipogammaglobulinemi ile nötropenisi olan hastaların, izole nötropenisi olanlara kıyasla enfeksiyon riski daha fazladır. Akut nötropeni birkaç gün içinde gelişir ve genellikle hızlı nötrofil kullanımının ve nötrofil üretiminin azalmasının sonucudur. Kronik nötropeni ise 3 aydan uzun sürer ve azalmış üretim, artan yıkım veya nötrofil sekestrasyonundan kaynaklabilmektedir. Kronik nötropenili bazı hastalar, bağışıklık sisteminin geri kalanının normal olması veya otoimmün nötropenilerde olduğu gibi dokulara nötrofil iletiminin korunması nedeniyle ciddi enfeksiyon yaşamayabilir. Buna karşılık, sitotoksik tedavi, immünosupresif ilaçlar veya radyasyon tedavisi görmüş, edinilmiş üretim bozukluklarına sekonder nötropenisi olan çocuklar, bağışıklık sisteminin birçok kolunun da belirgin tehlikeye girmesi nedeniyle ve kemik iliği yetersizliğinden dolayı ciddi bakteriyel enfeksiyon riski ile

karşı karşıyadır. Derin nötropenide en sık ateş, aftöz stomatit ve diş eti iltihabi gibi hastanın kendi endojen florasının meydana getirdiği bakteriyel enfeksiyon riski artmıştır. Nötropeni ile ilişkili diğer enfeksiyonlar ise selülit, perirektal apse, kolit, sinüzit, otitis media, pnömoni, derin doku apsesi ve sepsis gibi daha ciddi enfeksiyonlardır. Nötropenik hastalarda enfeksiyona neden olan en yaygın patojenler *S. aureus* ve Gram negatif bakterilerdir. İzole nötropeni, bağışıklık sisteminin diğer birimleri tehlikeye girmediği, KT alımından sonra olduğu gibi, hastanın parazitik, viral enfeksiyonlara veya bakteriyel menenjitte duyarlılığını arttırmaz, ancak hastalığa neden olan mantar patojenlerin riskini artırır. Lokal enfeksiyon ve inflamasyonun olağan belirti ve semptomları, nötrofillerin yokluğunda cerahat oluşturulamaması nedeniyle azalabilir (100). Geçici nötropeni ise Influenza A/B, HHV-6, enterovirüs, adenovirüs gibi viral enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur (99). Nötropeni ayrıca siklik nötropeni, ciddi konjenital nötropeni (*HAXI* mutasyonu=Kostmann sendromu), Shwachman-Diamond sendromu, Chediak-Higashi sendromu gibi genetik sendromların bir parçası olabilir (100).

Aplastik anemi, pansitopeni ve hiposellüler kemik iliği ile karakterize, kalıtsal veya edinsel olabilen bir hastalıktır (101). Ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski, nötrofil sayısı ve şiddetli nötropenin süresi ile ilişkilidir. Bu enfeksiyon riski, aplastik aneminin tedavi seçenekleri olan antitimosit globülin (ATG) ve siklosporin içeren immunsupresif tedavi veya HKHT sırasında şiddetlenir. Ateşi olan nötropenik hastalar, hastanın bulunduğu hastanenin bakteriyel direnç paternine uygun geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Antifungal ajanlar, bir mantar tespit edildiğinde veya şüphelenildiğinde, ateş 4-5 günden fazla devam ettiğinde başlanmalıdır (102, 103).

İmmun trombositopenik purpura (İTP), pediatrik popülasyonda trombositopeninin en sık nedenidir. Altta yatan başka bir neden veya hastalık olmaksızın izole, geçici veya kalıcı trombositopeni ile karakterize bir bağışıklık bozukluğudur. Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olması ile tanı konur (104). İTP tanısı alan çocukların yaklaşık %60'ının, önceki ay içinde viral bir hastalık geçirme öyküsü vardır. Ayrıca daha büyük çocuklarda kızamık, kabakulak ve kızamıkçık, suçiçeği, hepatit A ve tetanoz-difteri-aselüler boğmaca (TDaB) aşılardan sonraki altı hafta içinde İTP riskinde küçük bir artış mevcuttur (105). Hayatı tehdit etmeyen mukozal kanaması olan ve/veya yaşam kalitesi düşük olan çocuklar için 5 ila 7 gün süreyle prednizon 2 ila 4 mg/kg/gün (günde maksimum 120 mg) önerilmektedir. Kortikosteroidlerin kontrendike olduğu veya tercih edilmediği çocuklarda intravenöz immünoglobulin veya anti-D immünoglobulin kullanılabilir (105, 106). Akut İTP ile başvuran hastaların %13 ila %36'sı ilk basamak tedaviye cevap vermeyebilir ve persistan veya kronik

İTP gelişir. Persistan İTP 3-12 ay arasında süren, kronik İTP ise 12 aydan uzun süren trombositopeniyi tanımlamaktadır (104). Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) 2019 kılavuzu, yaşamı tehdit etmeyen mukozal kanaması olan ve yaşam kalitesi düşük olan ve aynı zamanda birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen veya kronik İTP'si olan çocukların bir trombopoietin reseptör agonisti olan eltrombopag veya romiplastim denenmesini önermektedir. Çocuk bir süre sonra bir trombopoietin reseptör agonistine yanıt vermezse, bir sonraki tedavi seçeneği olarak Rituximab kullanılmalıdır. Splenektomi, genellikle şiddetli trombositopenisi ve şiddetli hemorajik semptomları olan, birden fazla farmakolojik müdahale gerektiren tedaviye dirençli hastalarda düşünülmektedir (105). Ancak splenektomi, enfeksiyon ve asplenik sepsis riskini artırır. Asplenik hastalarda kapsüllü bakteriler ile enfeksiyon riski artarken en sık olarak *S. pneumoniae* enfeksiyonu görülmektedir (107). Rituximab CD₂₀ B hücrelerine karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. Rituximab tedavisi sonrası çocukların %30-%50 kadarında geçici veya kalıcı düşük immungloblin düzeyleri saptanır ve bu durum enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır (108).

İnfanıl hemanjiyom, bebeklerin yaklaşık %5-10'unu etkileyen, bebeklik döneminin en yaygın benign vasküler tümörüdür. Hemanjiomların ülserasyonu en sık 4 aylıktan küçük bebeklerde, hızlı proliferasyon döneminde %5-%21 oranında görülür. Yüzeysel veya mikst tiplerde veya saçlı deri, boyun, kulak heliksi, perioral, perineal, perianal ve intertriginöz bölgelerde yerleşimli segmental hemanjiomlarda gelişir ve sekonder enfeksiyona neden olabilir. Propranolol tedavisinin etkisiz veya kontrendike olduğu hastalarda kortikosteroid tedavisi uygulanabilir ve enfeksiyon gelişimine yatkınlık oluşturabilir (109). mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibitörü olan sirolimus kaposiform hemanjiyomendotelyoma ve komplike hemanjiomlarda kullanılır ve doz bağımlı immunsupresif etkisi ile enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir (110).

Hemafagositik lenfohistiositoz (HLH), şiddetli sistemik hiperinflamasyonu olan hastaları tanımlayan bir sendromdur. Karakteristik özellikleri aralıksız ateş, sitopeniler, hepatosplenomegali yer alır. Hastalarda hepatit, koagülopati, karaciğer yetmezliği, SSS tutulumu, çoklu organ yetmezliği gelişebilir ve yüksek mortalite oranına sahiptir. Primer, sekonder ve ailesel olarak sınıflandırılmaktadır. HLH tedavisinde sitokin fırtınasını azaltan ve aktive T-hücresi ve makrofajları ortadan kaldırmayı amaçlayan immünosupresif ve kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılır. En sık kullanılan ajanlar deksametazon ve etoposid olup SSS tutulumu olanlarda intratekal metotreksat, siklosporin A, antitimosit globülin, rekürren ve refrakter hastalarda emapalumab gibi ajanlar kullanılabilir (111).

Ailesel hastalığı olan veya kalıcı veya tekrarlayan hastalığı olanlarda sitotoksik kemoterapiden sonra allojenik kök hücre nakli endikedir (95).

Hemolitik anemiler, normal eritrosit sağkalımında azalma sonucu meydana gelir. Membran proteinleri, enzim veya hücre iskeletindeki anormalliklere bağlı olarak veya mikroanjiopatik hemolitik anemi, antikor aracılığı gibi dış faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Splenektomi tedavi edicidir, ancak bu hastalarda kapsüllü bakterilere (*S.pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenza tip B*) karşı artmış enfeksiyon riski bulunmaktadır (112).

Orak hücreli anemi, kromozom 11 üzerindeki bir nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkar ve bu, β -globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valine değişmesi sonucu oluşur. Yapısal olarak anormal hemoglobin (HbS) oluşur ve kronik hemolitik anemiye ve çeşitli ciddi klinik belirtilere yol açar. Yüksek ateş, bakteriyeminin ilk belirtisi olabileceğinden orak hücreli anemi hastalarında tıbbi bir acil durumdur ve geniş spektrumlu parenteral antibiyotik verilmelidir. Çok çeşitli organizmalar sepsise neden olabilmektedir ancak bu tür enfeksiyonların %50-70'ini pnömokoklar, geri kalanın büyük kısmı *N. meningitidis*, *H. influenza* ve daha az oranda *E. coli* oluşturmaktadır. Kompleman sistemi eksikliği ve azalmış lökosit fonksiyonuna bağlı bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Bu enfeksiyonlar arasında *E. coli*'ye bağlı idrar yolu enfeksiyonları, *Mycoplasma pneumoniae*'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonları, dış enfeksiyonları ve anaeroplara neden olduğu kolesistit bulunur. Hastalıkta görülen nekrotik kemik odakları enfeksiyon için odak görevi görmektedir. *Salmonella*, akut osteomyelitin en sık sebebidir. *S. aureus* ve Gram negatif enterik bakteriler osteomyelitte görülen diğer etkenlerdir. Penisilin profilaksisi, invaziv pnömokok hastalık riskini <3 yaş hastalarda %84 oranında azaltmaktadır (113).

Talasemi sendromları, değişen derecelerde etkisiz hematopoez ve artan hemoliz ile karakterizedir. Klinik sendromlar, α -globin veya β -globin zincir üretimi bozukluğuna bağlı olarak gruplara ayrılır. Tedavi seçeneklerinden olan splenektomi, hastaların kapsüllü bakterilerle enfeksiyon riskini arttırdığı için penisilin profilaksisi önerilmektedir. HKHT de küratif bir tedavi seçeneğidir (114).

Splenektomi uygulanmış hastalarda *S. pneumoniae*, vakaların yaklaşık %60'ından fazlasında sorumlu iken, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* gibi kapsüllü bakteriler ile beraber sepsis vakalarının %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Dalak, kanın filtrelenmesinden ve erken antikor yanıtlarından sorumlu olduğu için, sepsis (menenjitli veya menenjitli) hızla

ilerleyebilir ve 12-24 saat içinde ölüme yol açabilir. Ateşli splenektomili hastalara bu etkenleri kapsayacak şekilde tedavi başlanmalıdır (115).

Non-malign hastalıklarda enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri Tablo 3'de özetlenmiştir [Kaynak (100, 102, 103, 105, 110, 112, 113, 114, 115)'den uyarlanmıştır].

Tablo 3: Non-malign Hastalıklarda Enfeksiyon Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Etiyoloji	Predispozan Faktör
Hematopoetik kök hücre nakli (aplastik anemi, talasemi majör, PNH, Fanconi anemisi, orak hücreli anemi, Shwachman-Diamond sendromu)	Yoğun myeloablatif kemoterapi
Splenektomi (RBC membran defektleri, talasemi, ITP, orak hücreli anemi, hemolitik anemi)	Kanın filtrasyonu ve erken antikor yanıtının engellenmesi ile kapsüllü bakterilerle enfeksiyon riski
Nötropeni	Uzun ve derin nötropeni (>7 gün boyunca ≤ 100 hücre/mm ³ mutlak nötrofil sayısı)
İmmüsupresif tedavi (aplastik anemi, ITP, hemanjiom, HLH)	İmmüsupresyon

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada, 1 Ocak 2011 ile 30 Haziran 2021 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı servisinde yatan hematolojik malignitesi / solid tümörü olan veya malignitesi olmayan 468 hastanın kan, idrar, yara, BOS kültür örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 146 tanesinden mikrobiyolojik inceleme için kan, kateter, idrar, yara, BOS örneği alınmadığı saptanmış ve bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma için gerekli olan demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri hasta dosyalarından, hastane bilgi işlem sisteminden (HBYS), Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı arşivine ait kültür kayıtlarından elde edilmiştir.

Hasta verileri Microsoft Excel programında hazırlanan hasta takip formlarına hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, doğum tarihi, tanı yaşı, ilk yatış tarihi ve yatış esnasındaki yaşı), tanısı, üremeli kültür örnekleri kaydedilmiştir. Üremesi olan hastaların enfeksiyon odağı, kateter varlığı, laboratuvar bulguları [Hemoglobin (Hgb), Hematokrit (Hct), WBC, NEU, Lenfosit (LYM), Trombosit, CRP, PCT] ve başlanan ampirik tedavi kaydedilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1 Ocak 2011 ile 30 Haziran 2021 tarihleri arasında;

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı servisinde yatarak tedavi edilen 0-18 yaş arası hastalar,
- Hemato-onkolojik malignite, solid tümör ve malign olmayan hematolojik hastalığı olan hastalar,
- Ateş varlığında veya herhangi bir enfeksiyon şüphesi durumunda mikrobiyolojik inceleme için alınan kan, kateter, idrar, yara yeri veya BOS örnekleri alınmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve bakteriyel enfeksiyonlar değerlendirilmeye alınmıştır.

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:

- 0-18 yaş aralığında olmayan hastalar

- Kan, kateter, idrar, yara yeri veya BOS kültür örnekleri alınmamış olan hastalar
- Mantar üremeleri ve kontaminasyon olarak kabul edilen üremeler
- Çocuk Hematoloji ve Onkoloji servisinde yatışı yapılmamış poliklinik hastaları çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Tanımlamalar:

- **Ateş:** Oral yoldan bir kez $>38,3^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ölçümü veya 1 saatlik süre boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ölçümü (61) ya da aksiller yoldan bir kez $>38^{\circ}\text{C}$ en az bir saat süreyle $>37,5^{\circ}\text{C}$ olarak tanımlandı (116).
- **Nötropeni:** MNS $<1500/\text{mm}^3$ (hafif nötropeni MNS 1000-1500/ mm^3 , orta nötropeni MNS 500-1000/ mm^3 , ciddi nötropeni MNS $<500/\text{mm}^3$) olarak tanımlandı (117).
- **Febril nötropeni:** Oral yoldan bir kez $>38,3^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ölçümü veya 1 saatlik süre boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ölçümü ile birlikte MNS $<500/\text{mm}^3$ olması veya 48 saatte MNS $<500/\text{mm}^3$ olmasının beklenmesi olarak tanımlandı (61).
- **Sepsis:** Kanıtlanmış enfeksiyon ile beraber SIRS varlığı, sepsis olarak kabul edildi (33).
- **Septik Şok:** Sepsis ile birlikte kardiyovasküler disfonksiyon varlığı olarak kabul edildi (33).
- **Primer Bakteriyemi:** Kan dolaşımı dışında başka bir anatomik bölgede enfeksiyon odağı saptanmaması olarak tanımlandı (11).
- **Sekonder Bakteriyemi:** SVK hariç herhangi bir doku veya organdaki enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemiler olarak tanımlandı (11).
- **KİKDE:** SVK'sı olan hastalarda ateş, titreme, hipotansiyon gibi enfeksiyon belirtilerinin olması, kateterden başka enfeksiyon odağı saptanmaması ve aynı mikroorganizmanın hem periferik venden hem de kateterden alınan kan kültüründe üremesi ve izleyen bulgulardan birinin olması durumunda kabul edildi. Kateter kültüründe semikantitatif yöntemle ≥ 15 KOB veya kantitatif yöntemle $\geq 10^2$ KOB üreme olması veya SVK'dan alınan kan kültüründeki üreme miktarının eş zamanlı periferik kan kültüründeki üremeden en az 3 kat fazla olması veya SVK'dan alınan kan kültüründe periferik venden alınan kan kültürü örneklerine göre en az 2 saat erken üreme olması durumunda kabul edildi (13).
- **Enfeksiyon İlişkili Mortalite:** Mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon varlığında meydana gelen ölüm olarak tanımlandı (118).
- **Lökopeni:** Mutlak lökosit sayısına göre lökosit sınırı;

- 0,5-2 yaş arası <6000 hücre/mm³
- 2-6 yaş arası <5000 hücre/mm³
- >6 yaş <4000 hücre/mm³ olarak tanımlandı (119).
- **Lenfopeni:** Mutlak lenfosit sayısına göre lenfopeni sınırı;
 - 0,5-2 yaş arası <4000 hücre/mm³
 - 2-4 yaş arası <3000 hücre/mm³
 - 4-6 yaş arası <2000 hücre/mm³
 - 6-18 yaş arası <1500 hücre/mm³ olarak tanımlandı (119).
- **C-Reaktif Protein (CRP):** 5 mg/L değerinin üstü yüksek kabul edildi (119) .
- **Prokalsitonin (PCT):** 0,5 ng/mL değerinin üstü yüksek kabul edildi (120).
- **Kan kültürü:** Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına her hasta için aerop ve gerekli durumlarda anaerop olmak üzere bir veya iki şişe içeren kan kültürü seti gönderilmiştir. Bir kilonun altındaki bebeklerden kan alımında güçlük yaşanması nedeniyle bir set, >1 kg çocuklardan ise ek bir set daha kan kültürü gönderilmiştir.
- Gönderilen kan kültürü şişeleri, BACTEC-FX (Beckton Dickinson-USA) otomatize kan kültürü sisteminde 5 gün süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon esnasında pozitif sinyal veren şişelerden 1 ml'lik insülin enjektörü ile alınan kan örneklerinden preparat hazırlanarak Gram yöntemiyle boyanmış ve üreyen bakterilerin morfolojisi tanımlanmıştır. Kan kültürü pozitifliğinin panik değer olması nedeniyle bakterilerin morfolojisi ve Gram boyama özelliği Laboratuvar İşletim Sistemi (LİS) üzerinden kliniğe bildirilmiştir. Ardından pozitif sinyal veren kan kültürü şişesinden kanlı agar, çukulatamsı agar (anaerop şişe gönderildi ise anaerop kanlı agar) besiyerine ekim yapılarak 35-37⁰C'de 18-24 saat uygun ortamda inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda üreyen bakterinin tür düzeyinde tanımlanması için konvansiyonel yöntemler (katalaz, koagülaz, DNAz, oksidaz, eskülin hidrolizi, PYR, %6,5 NaCl'de üreme ve diğer biyokimyasal testler) ve gerektiğinde otomatik idenfikasyon yöntemleri (Phoenix 100, Beckton Dickinson-USA; API, bioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Her hastadan ilk izole edilen bakteri değerlendirmeye alınmıştır (26, 121).
- Cilt flora üyesi olan bakteriler (KNS, *Bacillus* türleri (*B. anthracis* hariç), *Corynebacterium* türleri (*C. jeikeum* hariç), *Cutibacterium* türleri, *Aerococcus* türleri, *Micrococcus* türleri) tek şişede ürediğinde kontaminant olarak kabul edilmiş ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmamıştır. Cilt flora üyesi olan bakteriler, iki ayrı anatomik bölgeden alınan kan kültürlerinin karşılaştırılması, tür düzeyinde tanımlanması ve

antimikrobiyal duyarlılığın aynı olması durumunda etken kabul edilmiştir. Patojen olarak kabul edilen bakteriler (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* vb.) ise tek kan kültürü şişesinde üremesi durumunda bile etken olarak değerlendirilmiştir (26, 121).

- **İdrar kültürü:** Büyük çocuklarda orta akım idrar örnekleri ve küçük bebeklerde torba idrarı kullanılmıştır. Gönderilen idrar örnekleri koyun kanlı agar ve MacConkey agara veya kromojenik agar besiyerine ekilerek 37°C'de 24-48 saat etüvde inkübe edilmiştir. İnkubasyon süresi sonunda kolonilerin besiyerinde oluşturduğu renge göre cins düzeyinde ve ilave biyokimyasal testler ile tür düzeyinde tanımlanmıştır. Gerektiğinde otomatik identifikasyon sistemlerinden faydalanılmıştır. Orta akım idrar örneğinde $<10^4$ - 10^5 KOB/mL koloni sayımı, torba idrarda $\leq 10^5$ KOB/mL koloni sayısı veya ikiden fazla üropatojen üremesi kontaminasyon kabul edilmiş, minimal tanımlama yapılmış ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmamıştır. Anlamli üreme orta akım idrarında $>10^4$ - 10^5 KOB/mL ve torba idrarda $\geq 10^5$ KOB/mL olarak kabul edilmiş, tam idendifikasyon ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmıştır (122).
- **Yara kültürü:** Örneğin gönderildiği eküvyon 1-2 ml serum fizyolojik ile sulandırılıp veya sıvı besiyerine inoküle edilip, vortekslendikten sonra kanlı agar, çikolatamsı agar, anaerop kanlı agar ve tiyoglikolatlı/kıyma buyyona ekim yapılmıştır. Gram boyama yapmak için preparat hazırlanmıştır. Gram boyalı preparatlarda lökosit az veya yoksa ya da steril bölgeden alınmış örnek ise potansiyel patojenlerin üremesi durumunda, üreyen ≤ 3 farklı mikroorganizma etken kabul edilmiş, identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. İmmun yetersizlik olan hastalarda, açık yaralardan alınan örneklerde Gram boyamada lökosit görülmesi durumunda mikroorganizma tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. Kültür örneğinde lökosit yok, orta ya da çok sayıda yassı epitel hücresi var ise ve klinik bulgular enfeksiyonla uyumlu değil ise mikroorganizma tanımlaması ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmamıştır. KNS, viridans streptokok veya enterekok üremesi durumunda karışık üreme varsa veya baskın üreme yoksa normal deri flora elemanı üremesi olarak kabul edilmiştir. Gram pozitif basil üremesi durumunda (*Listeria*, *Erysipelothrix*, *B. cereus*, *B. anthracis*, *Arcanobacterium*, *C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *Nocardia*, *Actinomyces* etkenleri hariç) cilt kontaminasyonu olarak kabul edilmiştir (123).
- **BOS kültürü:** BOS steril bir vücut sıvısıdır ve üreyen her bakteri değerlendirilmelidir. Klinikten gönderilen 1-5 mL BOS örneği önce 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj sonrası çökeltiden Gram boyama yapılarak PNL ve mikroorganizma varlığı açısından incelenmiş ve panik değer olması nedeniyle kliniğe bildirilmiştir. Ardından BOS

örneğinden Triptik Soy Broth (TSB) ve Brain Heart Infusion broth (BHIB) sıvı besiyerlerine ekim yapılarak en az üç gün süreyle etüvde inkübe edilmiş, her gün bulanıklık açısından kontrol edilmiş, bulanıklık gözlemlendiğinde kanlı ve çukulatamsı agara ekim yapılmıştır. İki sıvı besiyerinden birinde bulanıklık saptanması bu sıvı besiyerinden yapılan yaymada deri florası bakterisi izole edilmesi halinde kontaminasyon olasılığı üzerinde durulmuştur. BOS içindeki bakteri sayısının az olması nedeniyle izolasyon sayısını arttırmak amacıyla pediatrik kan kültürü şişelerine ekilmesi tavsiye edilmektedir. Klinikten kan kültürü şişesi içinde gönderilen BOS örnekleri kan kültürü cihazında inkübe edilmiş, pozitif sinyal veren şişeler kan kültürüne benzer şekilde değerlendirilmiştir (59).

3.3. Antibiyotik Duyarlılık Deneyleri:

Her bakteri izolatına, dirençli olduğu antibiyotik grubunu belirlemek için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılık testi uygulanmıştır. Bakteri süspansiyonu 0.5 McFarland bulanıkta olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan bakteri süspansiyonu, steril pamuklu eküvyon aracılığıyla Mueller-Hinton agar (MHA) üzerine yayılmıştır. Ardından 15 dakikayı aşmadan yayılan MHA petripleri üzerine, dispenser aracılığıyla antibiyotik diskleri [Gram negatif bakteriler için ampisilin (AMP), ampisilin+sulbaktam (SAM), amoksisilin+klavulanik asit (AMC), sefazolin (KZ), sefoksitin (FOX), sefotaksim (CTX), seftazidim (CAZ), sefepim (FEP), imipenem (İMP), meropenem (MEM), ertapenem (ERT), gentamisin (CN), tobramisin (TOB), amikasin (AK), trimetoprim/sülfametaksazol (TMP/SMX), siprofloksasin (CİP), levofloksasin (LEV), piperasilin+tazobaktam (TZP) ve Gram pozitif bakteriler için penisilin (PG), eritromisin (E), klindamisin (DA), trimetoprim/sülfametaksazol (TMP/SMX), linezolid (LZD), rifampisin (RD)] her petriye 8-9 disk olacak şekilde yerleştirilmiştir. Rehber önerilerine göre, *S. aureus* izolatlarında vankomisin (VA) ve teikoplanin (TEC); *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin (PG) ve sefotaksim (CTX) duyarlılıklarının saptanması için gradiyent test (E-test, bioMerieux, Fransa) kullanılmıştır (124).

Gram negatif fermantatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığını saptamak için ön tarama testi (üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç) ve çift disk sinerji testi (CTX, AMC, FEP arasındaki sinerji) esas alınmıştır (125).

Test sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre

değerlendirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık deneyi sonucuna göre orta duyarlı olarak saptanan bakteriler dirençli olarak kabul edilmiştir.

Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) organizmalar terimi, ≥ 3 sınıf antibiyotiğe dirençli, yaygın (extensively) ilaca dirençli (XDR) organizmalar terimi iki veya bir antibiyotik (kolistin, tigesiklin gibi) dışında tüm antibiyotiklere dirençli bakteriler olarak kabul edilmiştir (126).

3.4. İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, IBM SPSS 20 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk, Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Ki-Kare testi veya Fisher Exact Test ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

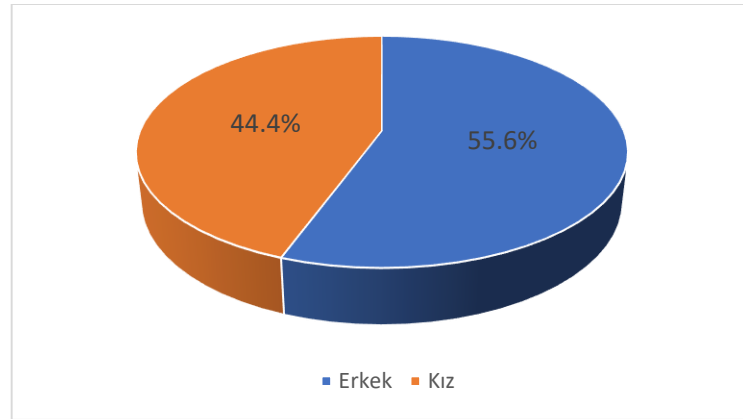
Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/02/2021 tarihinde 2021/238 numaralı dosya ile 05 sayılı toplantısında görüşülerek 03/03/2021 tarihinde 113714 sayılı kararla etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı servisinde 1 Ocak 2011 ile 30 Haziran 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve malignitesi olan (hematolojik malignite: ALL, AML, HL, NHL, LCH, kronik myeloid lösemi ve solid tümörler: Wilms tümör, Nöroblastom, hepatoblastom, osteosarkom, rabdomyosarkom, non-rabdomyosarkom, Ewing sarkom, yolk sac tümörü, infantil fibrosarkom, rabdoid teratoid tümör, pulmoner blastom, hepatosellüler karsinom, germ hücreli tümör, plazmositik dentritik hücreli neoplazi, toraks neoplazmi, kolon adenokanser, nozofarinks kanseri, medulloblastom, leomyosarkom, glial tümör, ependimom) hastalar ile malignitesi olmayan (aplastik anemi, nötropeni, hemanjiom, faktör eksiklikleri, İTP, talasemi, HLH, hemolitik anemi, hipereozinofili, lenfadenopati, amegakaryositik trombositopeni, anemi, von-willebrand hastalığı, Evans sendromu) hastalardan ateş ve/veya enfeksiyon şüphesi varlığında alınan kan akımı (kan, kateter), idrar, yara yeri, BOS kültür örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

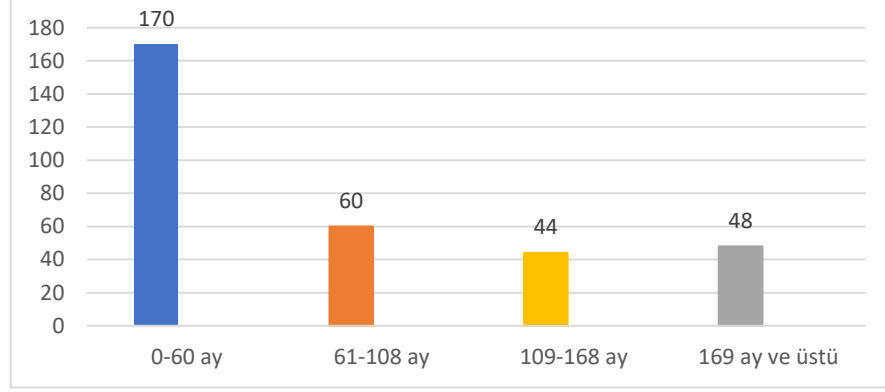
Çocuk Hematoloji/Onkoloji servisine 10,5 yılda (Ocak 2011-Haziran 2021) toplam 468 hasta yatırılarak tedavi edilmiş olup bu süreçte enfeksiyon şüphesi nedeniyle kültür alınan 322 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 143'ü (%44,4) kız, 179'u (%55,6) erkektir. Erkek/kız oranı 1,25:1 dir (Şekil 1)



Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı

Hastaların yaşları 0 ile 214 ay arasında değişmekte olup ortalama $76,43 \pm 64,47$ ve medyan 55 ay olarak saptanmıştır. Hastaları tanı anındaki yaş dağılımlarına göre gruplandırıldığında ise 0-60 ay arası 170 hasta (%52,8), 61-108 ay arası 60 hasta (%18,6), 109-168 ay arası 44 hasta

(%13,7), 169 ay üzeri 48 hasta (%14,9) olduğu görülmüştür. Çoğunluğun 0-60 ay arasındaki hasta grubunda olduğu saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Yaş Gruplarının Dağılımı

Hastalar tanılarına göre kategorize edildiğinde %79,2'sinin (n=255) malign hastalığa, %20,8'inin (n=67) ise non-malign hastalığa sahip olduğu görüldü. Malign hastalığı olanların ise %66,3'ünün (n=169) hematolojik malignitesi, %33,7'sinin (n=86) ise solid tümör tanısı mevcut idi. Hastaların primer tanı dağılımına bakıldığında ise en ALL'nin %26,1 (n=84) oranında en sık hastalık olduğu görülmüştür. NHL %7,5 (n=24), nöroblastom %6,8 (n=22), AML %6,2 (n= 20), HL %5,9 (n=19), LCH %5,6 (n=18) oranında diğer yaygın tanıları olduğu bulunmuştur. Hastaların primer tanıları Tablo 4'te verilmiştir.

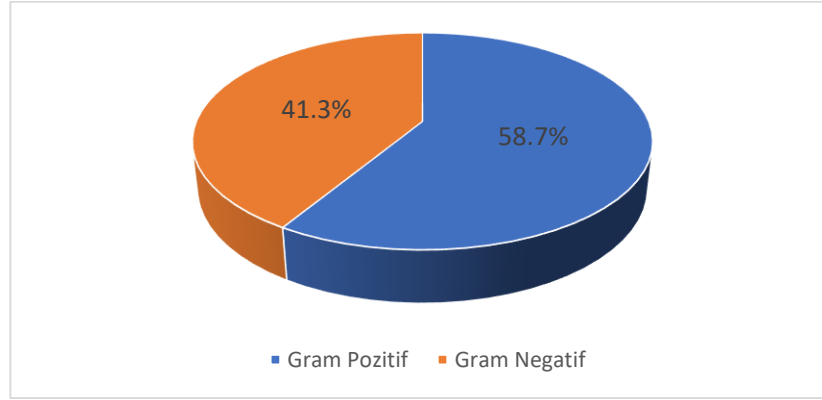
Tablo 4: Hastaların Primer Tanılarının Dağılımı

Hastalar (n=322)	Frekans	Yüzde
Hastalık Tipi		
Non-Malign	67	20,8
Malign	255	79,2
Malign Hastalık Alt Grubu		
Hematolojik Malignite	169	66,3
Solid Tümör	86	33,7
Tanı		
Akut lenfolistik lösemi	84	26,1
Non-Hodgkin lenfoma	24	7,5
Nöroblastom	22	6,8
Akut myeloid lösemi	20	6,2
Hodgkin lenfoma	19	5,9
Langerhans hücreli histiositoz	18	5,6
Rabdomyosarkom	15	4,7
Aplastik anemi	15	4,7
Wilms tümörü	12	3,7
Nötropeni	12	3,7
İmmun trombositopenik purpura	11	3,4
Hemofagositik lenfohistiositoz	7	2,2
Yolk sac tümörü	6	1,9
Ewing sarkom	5	1,6
Faktör eksikliği	5	1,6
Medulloblastom	4	1,2
Hemanjiom	4	1,2
Talasemi	4	1,2
Kronik myeloid lösemi	3	0,9
Hepatoblastom	3	0,9
Osteosarkom	2	0,6
Kolon adenokanser	2	0,6
İnfanıl fibrosarkom	2	0,6
Rabdoid teratoid tümör	2	0,6
Hepatosellüler karsinom	2	0,6
Hemolitik anemi	2	0,6
Evans sendromu	2	0,6
Germ hücreli tümör	2	0,6
Lenfadenopati	1	0,3
Hipereozinofili	1	0,3
Plazmositik dentritik hücreli neoplazi	1	0,3
Pulmoner blastom	1	0,3
Non-Rabdomyosarkom	1	0,3
Toraks neoplazmi	1	0,3
Nazofarinks kanseri	1	0,3
Amegakaryositik trombositopeni	1	0,3
Leomyosarkom	1	0,3
Anemi	1	0,3
von-willebrand hastalığı	1	0,3
Glial tümör	1	0,3
Ependimom	1	0,3

4.2. Kan Akımı Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

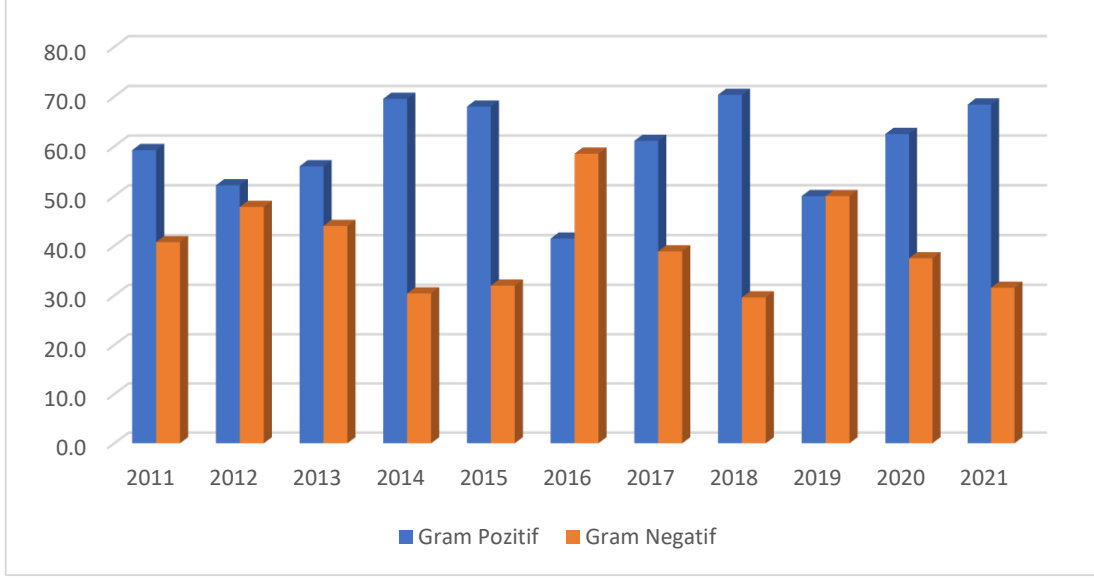
Çalışmaya dahil edilen 322 hastanın 296'sından toplam 4631 kan kültürü gönderilmiştir. Gönderilen örneklerin 4011 tanesi (4011/4631, %86,6) steril kalmış, 620 tanesinde ise (620/4631, %13,4) bakteri üremesi saptanmıştır. Steril kalan kan kültürü örneklerinin 2140 tanesi (2140/4011, %53,4) periferik venden, 1871 tanesi (1871/4011 %46,6) kateterden alınmıştır.

Üreme saptanan 620 kan kültürü örneğinden kontaminasyon ve tekrarlayan üremeler çıkarıldığında 298 tanesi değerlendirilmeye alınmıştır. Üreme saptanan örneklerin %58,7'sinde (n=175) Gram pozitif bakteriler, %41,3 (n=123) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Kan Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliği Dağılımı

Değerlendirilen 10,5 yıllık süreçte sadece 2016 yılında Gram negatif bakteriler daha fazla oranda (%58,5), 2019 yılında ise Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler eşit oranda izole edilmiştir. Diğer yıllarda ise Gram pozitif bakteriler daha sık saptanmıştır (Şekil 4), (Tablo 5).



Şekil 4: Kan Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliğinin Yıllara Göre Dağılımı

Tablo 5: Kan Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Yıllara Göre Gram Özelliğinin Frekans ve Yüzdeleri

Yıllar	Gram Özelliği	Frekans	Yüzde
2011	Pozitif	16	59,3
	Negatif	11	40,7
2012	Pozitif	12	52,2
	Negatif	11	47,8
2013	Pozitif	14	56,0
	Negatif	11	44,0
2014	Pozitif	16	69,6
	Negatif	7	30,4
2015	Pozitif	17	68,0
	Negatif	8	32,0
2016	Pozitif	17	41,5
	Negatif	24	58,5
2017	Pozitif	11	61,1
	Negatif	7	38,9
2018	Pozitif	19	70,4
	Negatif	8	29,6
2019	Pozitif	15	50,0
	Negatif	15	50,0
2020	Pozitif	25	62,5
	Negatif	15	37,5
2021	Pozitif	13	68,4
	Negatif	6	31,6

4.2.1. Gram Pozitif Bakteriye Enfeksiyonların Değerlendirilmesi

Gram pozitif bakteriler arasında en sık olarak %58,9 (n=103) oranında MRKNS saptanmıştır. Diğer Gram pozitif etkenlerin sıklık oranı sırasıyla MSKNS %14,9 (n=26), *Enterococcus* spp. %9,7 (n=17), alfa hemolitik streptokok %4,5 (n=8), *S. pneumoniae* %2,9 (n=5), *Bacillus cereus* %2,3 (n=4), MRSA %1,7 (n=3), MSSA %1,7 (n=3), *Leifsonia aquatica* %1,7 (n=3), *Streptococcus mitis* %1,1 (n=2) ve Gram pozitif kok %0,6 (n=1) olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Kan Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteri Türü (n=175)	Frekans	Yüzde
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	103	58,9
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	26	14,9
<i>Enterococcus</i> spp.	17	9,7
Alfa hemolitik streptokok	8	4,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2,9
<i>Bacillus cereus</i>	4	2,3
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	3	1,7
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	3	1,7
<i>Leifsonia aquatica</i>	3	1,7
<i>Streptococcus mitis</i>	2	1,1
Gram pozitif kok	1	0,6

Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde linezolide karşı direnç saptanmamıştır.

Koagülaz negatif stafilokoklar için vankomisin direnci saptanmamıştır. Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar teikoplanine %95,7, rifampisifine %66,2, tetrasikline %63,7, klindamisine %50 oranında duyarlı olarak saptanmıştır. Metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokoklarda ise teikoplanin ve rifampisine direnç saptanmamış, penisiline ve eritromisine %40, TMP/SMX'e %70,8, tetrasikline %81,8, klindamisine ise %95,8 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Enterococcus cinsi bakterilerin vankomisine duyarlılığı %58,8 iken teikoplanine duyarlılığı %60 oranında saptanmıştır. Ampisiline duyarlılık %33,3, yüksek doz gentamisine duyarlılık ise %44,4 oranında saptanmıştır. VRE oranı %41,2 olarak bulunmuştur.

Alfa hemolitik streptokoklar için penisilin duyarlılığı %37,5 iken teikoplanin, vankomisin, klindamisin ve rifampisine direnç saptanmamıştır.

Streptococcus pneumoniae için penisiline duyarlılık %60 oranında saptanmış, klindamisin, tetrasiklin, teikoplanin ve vankomisine direnç saptanmamış olup, tüm suşlar TMP/SXT'ye dirençli bulunmuştur.

Staphylococcus aureus izolatlarında vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* tetrasikline %66,7, TMP/SMX'e ise %33,3 oranında duyarlı bulunmuştur. Metisin duyarlı *S. aureus* için ise tetrasiklin, TMP/SMX, rifampisine direnç saptanmamış, eritromisine duyarlılık %66,7 oranında saptanmıştır.

Leifsonia aquatica penisiline dirençli olarak saptanırken eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, teikoplanin, vankomisin ve TMP/SMX'e karşı tamamı duyarlı bulunmuştur.

Streptococcus mitis ise penisilin, eritromisin ve klindamisine dirençli, vankomisine duyarlı olarak saptanmıştır.

Cins ve tür tanımlaması yapılamayan Gram pozitif kok (n=1) ise eritromisin, penisilin ve TMP/SMX'e duyarlı saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Kan Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	P	AMP	VA	TEC	E	DA	TMP/SMX	LZD	TE	RD	CN
MRKNS	103	1,1	-	100,0	95,7	6,1	50,0	37,1	100,0	63,2	66,2	-
MSKNS	26	40,0	-	100,0	100,0	40,0	95,8	70,8	100,0	81,8	100,0	-
<i>Enterococcus spp.</i>	17	16,7	33,3	58,8	60,0	16,7	50,0*	33,3*	100,0	100,0*	60,0*	44,4
Alfa hem strep	8	37,5	-	100,0	100,0*	50,0*	100,0*	40,0*	100,0*	-	100,0*	-
<i>S. pneumoniae</i>	5*	60,0	-	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	-	100,0	-	-
<i>Bacillus cereus</i>	4*	0,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	0,0	-
MRSA	3*	0,0	-	100,0	100,0	0,0	0,0	33,3	100,0	66,7	0,0	-
MSSA	3*	0,0	-	100,0	100,0	66,7	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-
<i>Leifsonia aquatica</i>	3*	0,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
<i>S. mitis</i>	2*	0,0	-	100,0	-	0,0	0,0	-	-	-	-	-
Gram pozitif kok	1*	100,0	-	-	-	100,0	0,0	100,0	-	-	-	-

P: Penisilin, AMP: Ampisilin, VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, TMP/SMX: Trimetoprim/Sülfametoksazol, LZD: Linezolid, TE: Tetrasiklin, AMP: Ampisilin, RD: Rifampisin, CN: Gentamisin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

4.2.2. Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Değerlendirilmesi

Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen etken %28,5 (n=35) oranında *K. pneumoniae* olarak bulunmuştur. Diğer Gram negatif etkenlerin sıklık oranı sırasıyla *E. coli* %18,7 (n=23), *P. aeruginosa* %11,4 (n=14), nonfermantatif Gram negatif çomak %7,3 (n=9), *Enterobacter spp.* %6,5 (n=8), *Pseudomonas spp.* %4,1 (n=5), *Serratia spp.* %3,3 (n=4), *Salmonella spp.* %2,4 (n=3), *Stenotrophomonas maltophilia* %1,6 (n=2), *Proteus mirabilis* %1,6 (n=2), *Klebsiella oxytoca* %1,6 (n=2), *Acinetobacter baumannii* %1,6 (n=2), *Burkholderia cepacia* %1,6 (n=2), *Acinetobacter haemolyticus* %1,6 (n=2), *Pseudomonas stutzeri* %0,8 (n=1), *Compylobacter coli* %0,8 (n=1), *Rhizobium radiobacter* %0,8 (n=1), *Acinetobacter lwoffii* %0,8 (n=1), *Brucella spp.* %0,8 (n=1), *Achromobacter spp.* %0,8 (n=1),

Acinetobacter spp. %0,8 (n=1), *Pseudomonas putida* %0,8 (n=1), *Pseudomonas oryzihabitans* %0,8 (n=1), *Proteus vulgaris* %0,8 (n=1) oranında saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Kan Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteri Türü (n=123)	Frekans	Yüzde
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	28,5
<i>Escherichia coli</i>	23	18,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	11,4
Nonfermantatif gram negatif çomak	9	7,3
<i>Enterobacter</i> spp.	8	6,5
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	4,1
<i>Serratia</i> spp.	4	3,3
<i>Salmonella</i> spp.	3	2,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,6
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,6
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	1,6
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2	1,6
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0,8
<i>Compylobacter coli</i>	1	0,8
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1	0,8
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0,8
<i>Brucella</i> spp.	1	0,8
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0,8
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	0,8
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,8
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	0,8
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,8

En sık izole edilen Gram negatif bakterilerin dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepim duyarlılığı *K. pneumoniae* için %36,4, *E. coli* için %38,1, *P. aeruginosa* için ise %50 olarak saptanmıştır. Piperasilin/tazobaktam (TZP) duyarlılığı *K. pneumoniae* için %44,1, *E. coli* için %54,5, *P. aeruginosa* için ise %57,1 olarak saptanmıştır. Non-fermantatif Gram negatif çomaklarda (NFGNÇ) ise sefepim duyarlılığı %44,4, TZP duyarlılığı %50 saptanmıştır.

Karbapenem grubundan meropenem duyarlılığı *K. pneumoniae* için %67,6, *E. coli* için %86,4, *P. aeruginosa* için ise %35,7 iken imipenem duyarlılığı *K. pneumoniae* için %62,5, *E. coli* için %90,5, *P. aeruginosa* için ise %57,1 oranında saptanmıştır. NFGNÇ'larda ise meropenem ve imipenem duyarlılığının ise %66,7'ye ulaştığı görülmüştür.

Aminoglikozid grubundan amikasin duyarlılığının ise *K. pneumoniae* için %53,1, *E. coli* için %66,7, *P. aeruginosa* için ise %36,4 oranında olduğu; gentamisin duyarlılığının ise *K. pneumoniae* için %45,7, *E. coli* için %47,8, *P. aeruginosa* için ise %61,5 oranında olduğu bulunmuştur.

Siprofloksasine duyarlılık *K. pneumoniae* için %33,3, *E. coli* için %39,1, *P. aeruginosa* için ise %50, NFGNÇ için %55,6 oranında saptanmıştır.

Kolistine duyarlılık *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, non-fermantatif Gram negatif çomak, *Pseudomonas* cinsinin bazı suşları için çalışılmış ve bu antibiyotiğe direnç saptanmamıştır. Gram negatif bakteri etkenlerinin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Kan Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	AMP	SAM	AMC	TZP	CXM	FOX	CTX	CAZ	FEP
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	0,0	18,2	20,6	44,1	15,2	53,6	26,5	20,0	36,4
<i>Escherichia coli</i>	23	9,1	21,7	27,3	54,5	18,2	78,9	22,7	33,3	38,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	-	0,0*	-	57,1	0,0*	0,0*	0,0*	57,1	50,0
NFGNÇ	9	16,7	14,3	16,7	50,0	16,7	20,0*	40,0*	60,0*	44,4
<i>Enterobacter spp.</i>	8	0,0	25,0	0,0	83,3	12,5	0,0	85,7	80,0*	100,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	5*	0,0	-	100,0	60,0	100,0	100,0	100,0	50,0	75,0
<i>Serratia spp.</i>	4*	0,0	0,0	0,0	75,0	0,0	33,3	75,0	50,0	100,0
<i>Salmonella spp.</i>	3*	66,7	100,0	66,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2*	-	-	-	0,0	-	-	-	100,0	-
<i>Proteus mirabilis</i>	2*	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0	100,0	100,0	-	50,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2*	0,0	50,0	50,0	50,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2*	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0
<i>Burkholderia cepacia</i>	2*	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0	100,0
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2*	100,0	-	-	100,0	-	-	-	100,0	100,0
<i>Compylobacter coli</i>	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1*	-	-	-	0,0	-	-	-	0,0	0,0
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1*	-	100,0	-	100,0	-	-	100,0	100,0	100,0
<i>Brucella spp.</i>	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Achromobacter spp.</i>	1*	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0	100,0
<i>Acinetobacter spp.</i>	1*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Pseudomonas putida</i>	1*	-	-	-	0,0	-	-	-	0,0	0,0
<i>Pseudomonas oryzae</i>	1*	-	-	-	0,0	-	-	-	0,0	0,0
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1*	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0	100,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	-	0,0

AMP: Ampisilin, SAM: Ampisilin/Sulbaktam, AMC: Amoksisilin/Klavulanik asit, TZP: Piperasilin/Tazobaktam, CXM: Sefuroksim, FOX: Sefoksitin, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

Tablo 9: Kan Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri (Devamı)

Bakteri Cinsi	n	IMP	MEM	ERT	CN	TOB	AK	TMP/SMX	KZ
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	62,5	67,6	37,5	45,7	29,4	53,1	10,3	21,2
<i>Escherichia coli</i>	23	90,5	86,4	72,7	47,8	33,3	66,7	17,4	18,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	57,1	35,7	50,0*	61,5	72,7	36,4	0,0*	-
NFGNÇ	9	66,7	66,7	100,0*	44,4	28,6	37,5	33,2	16,7
<i>Enterobacter spp.</i>	8	87,5	85,7	80,0*	62,5	57,1	100,0	42,9	0,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	5*	80,0	60,0	100,0	40,0	33,3	40,0	100,0	100,0
<i>Serratia spp.</i>	4*	75,0	75,0	50,0	75,0	75,0	100,0	100,0	0,0
<i>Salmonella spp.</i>	3*	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2*	0,0	0,0	-	100,0	-	100,0	100,0	-
<i>Proteus mirabilis</i>	2*	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	50,0	0,0	0,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2*	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	50,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2*	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
<i>Burkholderia cepacia</i>	2*	100,0	100,0	-	100,0	100,0	0,0	100,0	-
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2*	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
<i>Compylobacter coli</i>	1*	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1*	-	100,0	-	-	-	0,0	-	-
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1*	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-
<i>Brucella spp.</i>	1*	-	-	-	-	-	-	0,0	-
<i>Achromobacter spp.</i>	1*	100,0	100,0	-	100,0	0,0	100,0	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	1*	0,0	0,0	-	0,0	0,0	-	-	0,0
<i>Pseudomonas putida</i>	1*	0,0	0,0	-	-	100,0	0,0	-	-
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1*	0,0	100,0	-	-	0,0	100,0	-	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1*	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	1*	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0

IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, ERT: Ertapenem, CN: Gentamisin, TOB: Tobramisin, AK: Amikasin, TMP/SMX: Trimetoprim/Sülfametoksazol, KZ: Sefazolin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

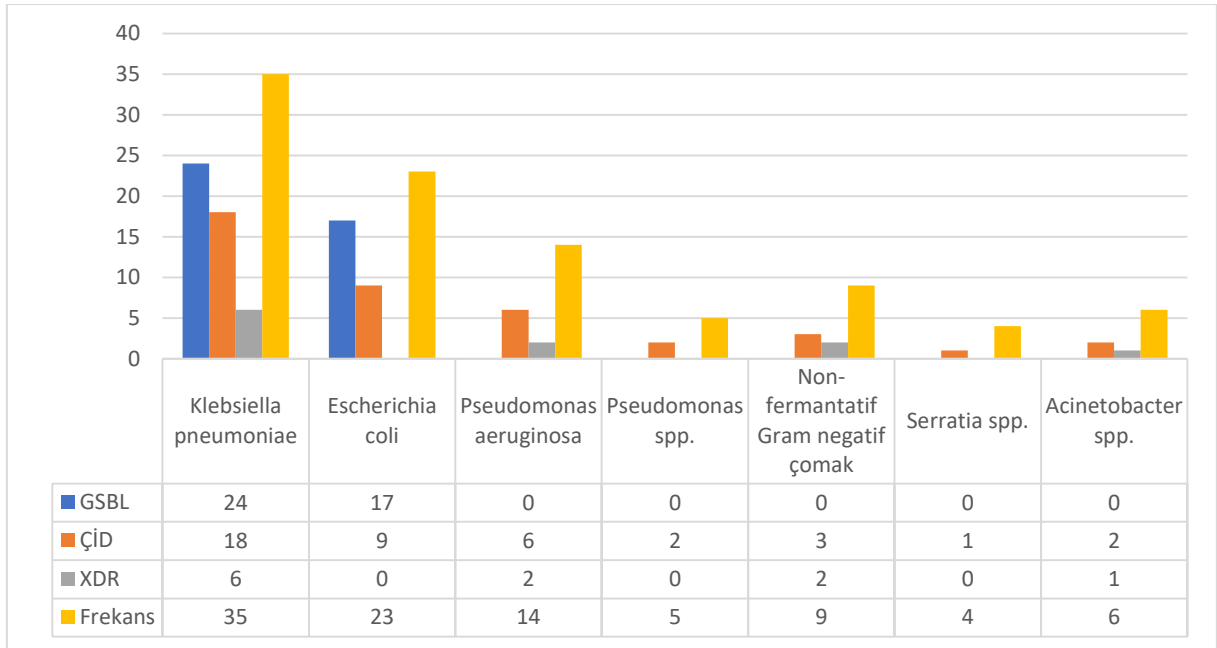
Tablo 9: Kan Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri (Devamı)

Bakteri Cinsi	n	CIP	SCF	CL	LEV
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	33,3	50,0	100,0	-
<i>Escherichia coli</i>	23	39,1	33,3*	100,0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	50,0	100,0*	100,0	44,4
NFGNÇ	9	55,6	100,0*	100,0*	100,0*
<i>Enterobacter spp</i>	8	75,0	66,7*	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	5*	60,0	100,0	100,0	100,0
<i>Serratia spp.</i>	4*	100,0	100,0	-	-
<i>Salmonella spp.</i>	3*	100,0	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2*	-	-	100,0	100,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2*	0,0	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2*	100,0	0,0	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2*	50,0	100,0	-	100,0
<i>Burkholderia cepacia</i>	2*	100,0	-	-	100,0
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2*	100,0	-	-	-
<i>Compylobacter coli</i>	1*	0,0	-	-	-
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1*	100,0	-	-	-
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1*	100,0	-	-	-
<i>Brucella spp.</i>	1*	-	-	-	-
<i>Achromobacter spp.</i>	1*	100,0	-	-	100,0
<i>Acinetobacter spp.</i>	1*	0,0	-	100,0	-
<i>Pseudomonas putida</i>	1*	0,0	-	100,0	0,0
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1*	0,0	-	-	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1*	100,0	-	-	100,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1*	0,0	-	-	-

CIP: Siprofloksasin, SCF: Sefoperazon/Sulbaktam, CL: Kolistin, LEV: Levofloksasin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

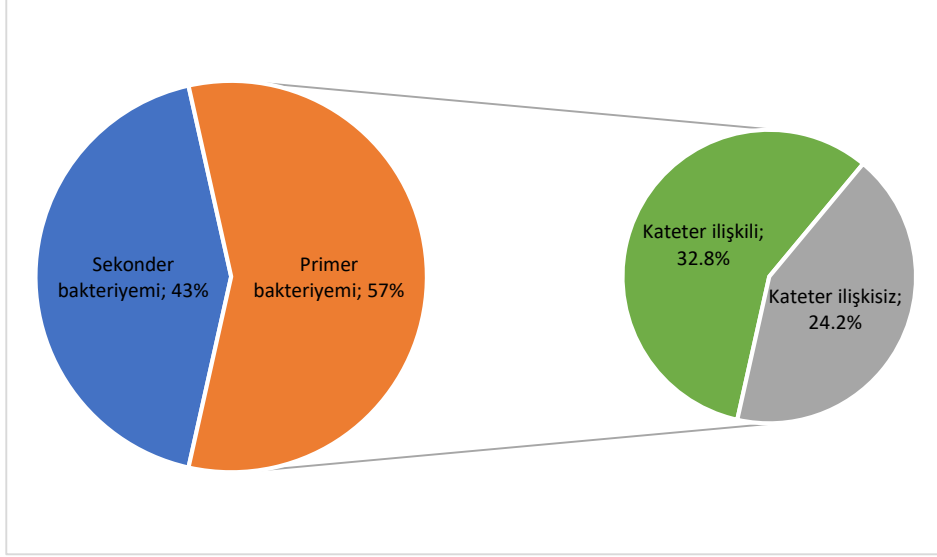
GSBL üretimi *K. pneumoniae* için %68,6 (n=24) oranında *E. coli* için %73,9 (n=17) oranında saptanmıştır. *K. oxytoca* ve *P. mirabilis* cinsi bakterilerde GSBL üretimi saptanmamıştır. ÇİD *K. pneumoniae* için %51,4 (n=18), *E. coli* için %39,1 (n=9), *P. aeruginosa* için %42,8 (n=6), *Pseudomonas* cinsi bakteriler için %40 (n=2), non-fermantatif Gram negatif çomaklarda %33,3 (n=3), *Serratia* cinsi bakteriler için %25 (n=1), *Acinetobacter* cinsi bakteriler için ise %33,3 (n=2) oranında saptanmıştır. XDR oranı *K. pneumoniae* izolatlarında %17,1 (n=6), *P. aeruginosa* izolatlarında %14,2 (n=2), NFGNÇ izolatlarında %22,2 (n=2), *Acinetobacter* cinsi bakteriler arasında ise %16,6 (n=1) olarak bulunmuştur (Şekil 5).



Şekil 5: Kan Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Özellikli Direnç Durumu

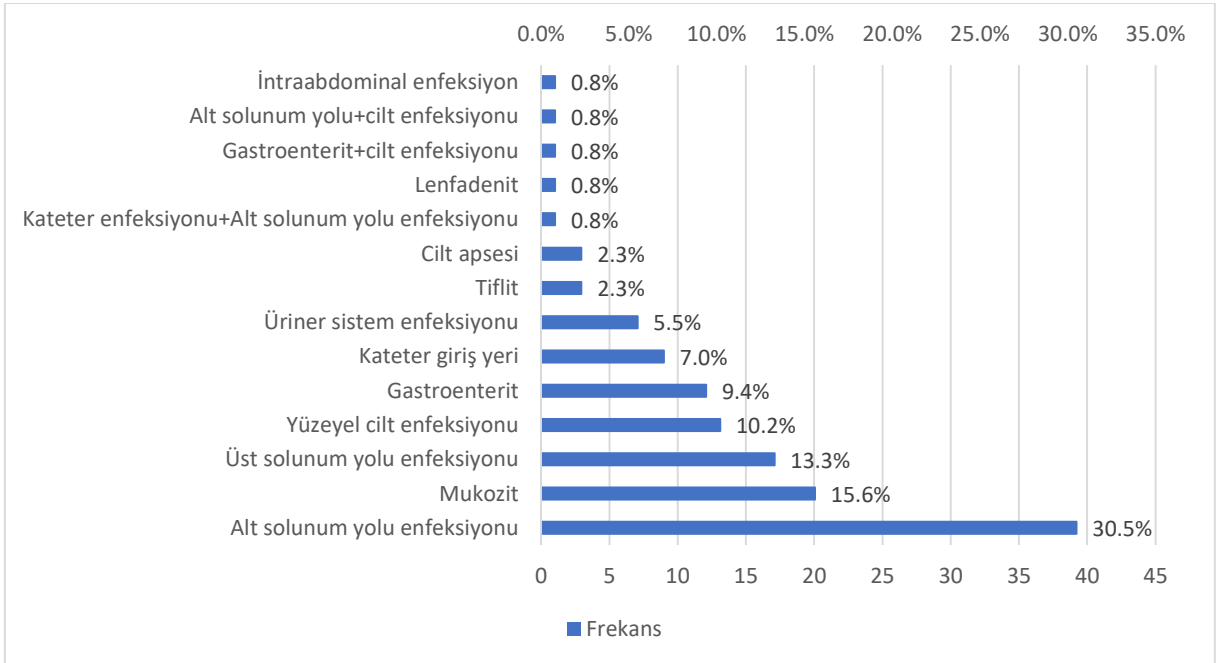
4.2.3. Bakteriyemilerin Değerlendirilmesi

Değerlendirilmeye alınan 298 kan kültür örneğinin %57'sinde (n=170) enfeksiyon odağı bulunamamış ve primer bakteriyemi olarak değerlendirilmiştir. Örneklerin %43'ünde (n=128) ise kan dolaşımı dışında enfeksiyon odağı saptanmış ve sekonder bakteriyemi olarak değerlendirilmiştir. Primer bakteriyemilerin içinde %32,8'i (n=98) KİKDE, %24,2'si (n=72) kateter ilişkisiz bakteriyemi olarak saptanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6: Bakteriyemilerin Türüne Göre Dağılımı

Sekonder bakteriyemi olarak değerlendirilen bakteri üremelerinde en sık enfeksiyon odağı Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) %30,5 (n=39), mukozit %15,6 (n=20), üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) %13,3 (n=17), yüzeysel cilt enfeksiyonu %10,2 (n=13) ve gastroenterit %9,4 (n=12) oranında saptanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7: Sekonder Bakteriyemilerin Enfeksiyon Odağı Dağılımı

Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tamamı incelendiğinde %32,9'u (n=98) kateterden izole edilmiş ve KİKDE olarak değerlendirilmiş, %67,1'i (n=200) periferik kan kültüründen izole edilmiştir. Periferik kan kültüründen izole edilen 200 bakterinin %58,5'u (n=117) Gram pozitif, %41,5'u Gram negatif; kateterter kültüründen izole edilen 98 bakterinin %59,2'si (n=58) Gram pozitif, %40,8'i (n=40) Gram negatif olarak saptanmıştır.

Üreme yeri ile Gram boyanma özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,910).

Enfeksiyonu etkeni kabul edilen periferik kan kültürü ve kateter kültüründe üreyen Gram pozitif bakteriler kıyaslandığında en sık etkenin her iki üreme yerinde de MRKNS, ikinci etkenin MSKNS ve üçüncü etkenin *Enterococcus* cinsi bakteriler olduğu saptanmıştır. Tablo 10'da periferik kan ve kateter kültüründe üreyen Gram pozitif bakterilerin frekans ve yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 10: Gram Pozitif Bakterilerin Üreme Yerine Göre Dağılımı

İzole Edilen Gram Pozitif Bakteriler	Kan n (%)	Kateter n (%)	Toplam n (%)
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	18(15,4)	8(13,8)	26(14,9)
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	70(59,8)	33(56,9)	103(58,9)
Alfa hemolitik streptokok	7(6,0)	1(1,7)	8(4,6)
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	3(2,6)	0(0,0)	3(1,7)
<i>Bacillus cereus</i>	2(1,7)	2(3,4)	4(2,3)
<i>Streptococcus mitis</i>	2(1,7)	0(0,0)	2(1,1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2(1,7)	3(5,2)	5(2,9)
<i>Enterococcus</i> spp.	12(10,3)	5(8,6)	17(9,7)
Gram pozitif kok	0(0,0)	1(1,7)	1(0,6)
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	0(0,0)	3(5,2)	3(1,7)
<i>Leifsonia aquatica</i>	1(0,9)	2(3,4)	3(1,7)
Toplam	117(100)	58(100)	175(100)

Enfeksiyonu etkeni kabul edilen periferik kan kültürü ve kateter kültüründe üreyen Gram negatif bakteriler kıyaslandığında en sık etkenin her iki üreme yerinde de *K. pneumoniae*, ikinci etkenin *E. coli* ve üçüncü etkenin *P. aeruginosa* olduğu saptanmıştır. Tablo 11'de periferik kan ve kateter kültüründe üreyen Gram negatif bakterilerin frekans ve yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 11: Gram Negatif Bakterilerin Üreme Yerine Göre Dağılımı

İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler	Kan n (%)	Kateter n (%)	Toplam n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20(24,1)	15(37,5)	35(28,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11(13,3)	3(7,5)	14(11,4)
<i>Escherichia coli</i>	19(22,9)	4(10,0)	23(18,7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0(0,0)	2(5,0)	2(1,6)
<i>Pseudomonas spp.</i>	4(4,8)	1(2,5)	5(4,1)
Nonfermantatif gram negatif çomak	5(6,0)	4(10,0)	9(7,3)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1(1,2)	0(0,0)	1(0,8)
<i>Proteus mirabilis</i>	2(2,4)	0(0,0)	2(1,6)
<i>Salmonella spp.</i>	3(3,6)	0(0,0)	3(2,4)
<i>Serratia spp.</i>	4(4,8)	0(0,0)	4(3,3)
<i>Compylobacter coli</i>	1(1,2)	0(0,0)	1(0,8)
<i>Rhizobium radiobacter</i>	0(0,0)	1(2,5)	1(0,8)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	0(0,0)	1(2,5)	1(0,8)
<i>Enterobacter spp.</i>	4(4,8)	4(10,0)	8(6,5)
<i>Brucella</i>	1(1,2)	0(0,0)	1(0,8)
<i>Achromobacter spp.</i>	1(1,2)	0(0,0)	1(0,8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1(1,2)	1(2,5)	2(1,6)
<i>Acinetobacter spp.</i>	1(1,2)	0(0,0)	1(0,8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2(2,4)	0(0,0)	2(1,6)
<i>Pseudomonas putida</i>	1(1,2)	0(0,0)	1(0,8)
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	0(0,0)	1(2,5)	1(0,8)
<i>Burkholderia cepacia</i>	0(0,0)	2(5,0)	2(1,6)
<i>Proteus vulgaris</i>	1(1,2)	0(0,0)	1(0,8)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1(1,2)	1(2,5)	2(1,6)
Toplam	83(100)	40(100)	123(100)

Bakteriyemi epizodlarının %73,9'unda (n=210) hastalarda ateş gözlemlenmişken, %81,4'ünde ise (n=232) hastalarda kateter takılı olduğu saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Bakteriyemi Epizodlarıdaki Ateş ve Kateter Durumunun Dağılımı

Hastalar (n=298)	Frekans	Yüzde
Ateş Varlığı*		
Yok	73	25,7
Var	210	73,9
Hipotermi	1	0,4
Kateter Varlığı*		
Yok	53	18,6
Var	232	81,4

*Klinik verilerine ulaşılamayan epizodlar (14/298) mevcuttur

Kateter takılı olan hastaların %57,3'ünde (n=133), kateteri olmayan hastaların ise %58,5'inde (n=31) Gram pozitif bakteriler izole edilmiştir. Kateter takılı olan hastaların %42,7'sinde (n=99), kateteri olmayan hastaların ise %41,5'inde (n=22) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Hastalardaki kateter varlığı ile Gram özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,887) (Tablo 13).

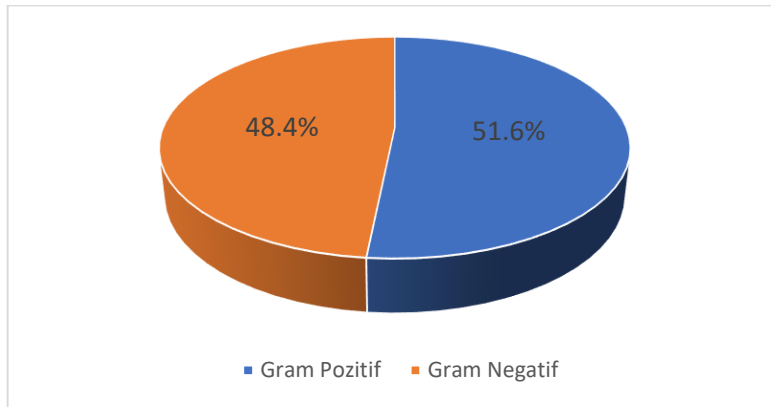
Tablo 13: Kateter Varlığı ile Gram Özellik Dağılımı

Gram Özelliği	Kateter Varlığı		p-değeri
	Yok	Var	
Gram pozitif	31(58,5%)	133(57,3%)	0,887
Gram negatif	22(41,5%)	99(42,7%)	

4.2.4. Febril Nötropenik Atakların Değerlendirilmesi

Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde bakteriyemilerin %43'ü (n=128) febril nötropenik atak olarak değerlendirilmiştir.

Febril nöropenik atakların %51,6'sında (n=66) Gram pozitif bakteriler, %48,4'ünde (n=62) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir (Şekil 8). FN olarak değerlendirilmeyen enfeksiyonların ise %64,1'inde (n=109) Gram pozitif, %35,9'unda (n=61) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir.



Şekil 8: Febril Nötropenide Gram Özelliği Dağılımı

Febril nöropeni ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,029).

Tablo 14'te FN durumunda izole edilen bakteriler gösterilmiştir. En fazla izole edilen Gram pozitif bakteri %65,2 (n=43) oranında MRKNS iken, en fazla izole edilen Gram negatif bakteri %33,9 (n=21) *K. pneumoniae* olarak saptanmıştır.

Tablo 14: Febril Nöropenide İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=128)	Frekans	Yüzde
Gram Pozitif Bakteriler		
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	7	10,6
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	43	65,2
Alfa hemolitik streptokok	3	4,5
<i>Bacillus cereus</i>	1	1,5
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	4,5
<i>Enterococcus</i> spp.	6	9,1
<i>Leifsonia aquatica</i>	2	3,0
Toplam	66	100,0
Gram Negatif Bakteriler		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21	33,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	17,7
<i>Escherichia coli</i>	10	16,1
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	8,1
<i>Non-fermantatif Gram negatif çomak</i>	4	6,5
<i>Salmonella</i> spp.	2	3,2
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1,6
<i>Enterobacter</i> spp	1	1,6
<i>Achromobacter</i> spp.	1	1,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	3,2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1,6
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1,6
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	1,6
Toplam	62	100,0

FN ve hastaların yaş dağılımı arasındaki ilişki incelendiğinde ise bakteriyemi gelişen febril nötropenik atakların %42,2'sinin 0-60 ay arasındaki hastalarda geliştiği görülmüştür. FN ile yaş dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmış, yaş azaldıkça febril nötropenik atak sıklığının arttığı görülmüştür (p=0,003) (Tablo 15).

Tablo 15: Yaş Kategorileri ile Febril Nötropenik Atak Arasındaki Dağılım

Yaş	Febril Nötropenik Atak		p-değeri
	Yok	Var	
0-60ay	96(56,5%)	54(42,2%)	0,003
61-108ay	24(14,1%)	33(25,8%)	
109-168ay	17(10,0%)	24(18,7%)	
>168ay	33(19,4%)	17(13,3%)	

Hastalık tipi ve bakteriyemi görülen febril nötropenik atak geçirme oranlarına bakıldığında FN epizodlarının %74,2'sinin (n=95) hematolojik maligniteye sahip hastalarda geliştiği görülmüştür (Tablo 16).

Tablo 16: Hastalık tipi ile Febril Nötropenik Atak Arasındaki Dağılım

Hastalık tipi	Febril Nötropenik Atak	
	Yok	Var
Hematolojik Malignite	91(55,2%)	95(74,2%)
Solid Tümör	55(33,3%)	23(18%)
Non-malign	19(11,5%)	10(%7,8)

FN ile malignite tipi arasındaki ilişki incelendiğinde ise febril nötropenik atakların %80,5'inin hematolojik malignitesi olan hastalarda geliştiği görülmüştür. FN geçirme ve hematolojik maligniteye sahip olma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 17).

Tablo 17: Malignite tipi ile Febril Nötropenik Atak Arasındaki Dağılım

Malignite tipi	Febril Nötropenik Atak		p-değeri
	Yok	Var	
Hematolojik Malignite	91(62,3%)	95(80,5%)	0,001
Solid Tümör	55(37,7%)	23(19,5%)	

4.2.5. Sepsis ve Septik Şok Epizodlarının Değerlendirilmesi

Bakteriyemilerin %34,8'inde (n=102) hastalarda sepsis, %7,2'sinde (n=21) septik şok gelişmiştir.

Sepsis gelişen enfeksiyonların %45,1'inden (n=46) Gram pozitif bakteriler, %54,9'undan (n=56) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Sepsis durumu ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 18: Sepsis Durumu ile Gram Özellik Arasındaki Dağılım

Gram Özelliği	Sepsis Durumu		p-değeri
	Yok	Sepsis	
Gram pozitif	120(70,6%)	46(45,1%)	<0,001
Gram negatif	50(29,4%)	56(54,9%)	

Septik şok gelişen enfeksiyonların %19'undan (n=4) Gram pozitif bakteriler, %81'inden (n=17) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Septik şok gelişimi ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 19).

Tablo 19: Septik Şok ile Gram Özellik Arasındaki Dağılım

Gram Özelliği	Septik Şok Durumu		p-değeri
	Yok	Septik Şok	
Gram pozitif	120(70,6%)	4(19,0%)	<0,001
Gram negatif	50(29,4%)	17(81,0%)	

Sepsis bulgusu saptanmayan üremelerin %68,2'si, sepsis olanların %66,7'si ve septik şok durumunda üreyen bakterilerin %66,7'si periferik kandan izole edilmiştir. Sepsis bulgusu saptanmayan üremelerin %31,8'i, sepsis olanların %33,3'ü ve septik şok durumunda üreyen bakterilerin ise %33,3'ü kateter kültüründen izole edilmiştir.

Sepsis durumu ile üreme yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,961).

Sepsis gelişen hastaların %76,2'sinde (n=77), septik şok gelişen hastaların da %76,2 (n=16) nötropeni olduğu görülmüştür. Hem sepsis durumu ($p<0,001$) hem de septik şok ($p=0,027$) ile nötropeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

4.2.6. Enfeksiyona Bağlı Mortalitenin Değerlendirilmesi

Enfeksiyona bağlı 13 ölüm gerçekleşmiş olup bunların %92,3'üne (n=12) Gram negatif, %7,7'sine (n=1) Gram pozitif bakteriler neden olmuştur. Enfeksiyona bağlı mortalite oranı %4,4 olarak saptanmıştır.

Tablo 20'de mortaliteye sebep olan bakteriler ve oranları verilmiş, en sık ölümün *P. aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı olarak geliştiği saptanmıştır.

Tablo 20: Enfeksiyona Bağlı Gerçekleşen Ölümlerde İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı

Mortalite Nedeni Bakteriler (n=13)	Frekans	Yüzde
Gram pozitif bakteriler		
Alfa hemolitik streptokok	1	100,0
Gram negatif bakteriler		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	25,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	33,3
<i>Escherichia coli</i>	2	16,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	16,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	8,3
Toplam	12	100,0

Enfeksiyona bağlı gelişen ölüm ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Enfeksiyona bağlı ölüme neden olan Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığına bakıldığında *K. pneumoniae* suşlarının sefepime dirençli olduğu, *P. aeruginosa*'nın %25 oranında duyarlı olduğu, TZP'ye ise *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*'nın dirençli olduğu, *P. aeruginosa*, *E.coli* ve *Pseudomonas* cinsi bakterilerin %50 oranında duyarlı olduğu saptanmıştır. Etken bakterilerin imipenem ve meropeneme duyarlılığı ise %33,3-100 arasında saptanmıştır (Tablo 21).

Mortalite ile ilişkili *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarının tamamında GSBL pozitif bulunmuştur. *E. coli* ve *Pseudomonas* cinsi bakterilerin yarısı, *P. aeruginosa* 'ların %75'i, *K. pneumoniae* 'ların ise tamamı ÇİD olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa* 'ların %50'si ve *K. pneumoniae* 'lerin %66,6'sı XDR olarak saptanmıştır.

Tablo 21: Enfeksiyona Bağlı Ölümüne Neden Olan Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	SXT	AK	AMC	AMP	SAM	KZ	IMP	MEM	ERT	CL	LEV
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3*	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	33,3	0,0	100,0	33,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4*	-	33,3	-	-	-	-	25,0	25,0	0,0	100,0	-
<i>Escherichia coli</i>	2*	0,0	50,0	50,0	0,0	50,0	0,0	100,0	50,0	50,0	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	2*	-	50,0	-	-	-	-	50,0	50,0	-	-	100,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1*	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	-	-	-

SXT: Trimetoprim/Sülfametoksazol, **AK:** Amikasin, **AMC:** Amoksisilin/Klavulanik asit, **AMP:** Ampisilin, **SAM:** Ampisilin/Sulbaktam, **KZ:** Sefazolin, **IMP:** İmipenem, **MEM:** Meropenem, **ERT:** Ertapenem, **CL:** Kolistin, **LEV:** Levofloksasin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

Tablo 21: Enfeksiyona Bağlı Ölümüne Neden Olan Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri (Devamı)

Bakteri Cinsi	n	FEP	CTX	SCF	FOX	CAZ	CXM	CIP	CN	TZP	TOB
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3*	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4*	25,0	-	-	-	25,0	-	25,0	25,0	50,0	50,0
<i>Escherichia coli</i>	2*	50,0	0,0	-	100,0	0,0	0,0	50,0	0,0	50,0	100,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	2*	100,0	-	-	-	50,0	-	50,0	50,0	50,0	50,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1*	100,0	100,0	0,0	100,0	-	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0

FEP: Sefepim, **CTX:** Sefotaksim, **SCF:** Sefoperazon/Sulbaktam, **FOX:** Sefoksitin, **CAZ:** Seftazidim, **CXM:** Sefuroksim, **CIP:** Siprofloksasin, **CN:** Gentamisin, **TZP:** Piperasilin/Tazobaktam, **TOB:** Tobramisin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır

4.2.7. Bakteriyemilerin Hastalık ve Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Değerlendirilmeye alınan 298 bakteri üremesinin %88,6'sı (n=264) malignitesi olan hastalardan, %11,4'ü (n=34) malignitesi olmayan hastardan izole edilmiştir. Bakterilerin izole edildiği malignitesi olan hastaların ise %70,1'i (n=185) hematolojik malignitesi olan hastalardan izole edilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22: Bakteriyemi Epizodlarının Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı

Hastalar (n=298)	Frekans	Yüzde
Hastalık Tipi		
Non-Malign	34	11,4
Malign	264	88,6
Malignite Tipi		
Hematolojik Malignite	185	70,1
Solid Tümör	79	29,9

Yaş kategorileri ve bakterilerin gram özelliği arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,054$) (Tablo 23).

Tablo 23: Gram Özelliği ile Yaş Kategorileri Arasındaki Dağılım

Yaş	Gram Özelliği		p-değeri
	Gram pozitif	Gram negatif	
0-60 ay	98(56,0%)	52(42,3%)	0,054
61-108 ay	33(18,9%)	24(19,5%)	
109-168 ay	22(12,6%)	19(15,4%)	
>168 ay	22(12,6%)	28(22,8%)	
Toplam	175	123	

Gram negatif bakterilerin %87,8'i ($n=108$) malignitesi olan hastalardan, %12,2'si ($n=15$) malign hastalığı olmayan hastalardan izole edilmiştir. Gram pozitif bakterilerin ise %89,1'i ($n=156$) malignitesi olan hastalardan, %10,9'u ($n=29$) malign hastalığı olmayan hastalardan izole edilmiştir. Bakterilerin gram özelliği ve malign/non-malign hastalığa sahip olma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,721$) (Tablo 24).

Bakterilerin gram özelliği hastaların malignite tipine göre bakıldığında ise Gram negatif bakterilerin hematolojik maligniteye sahip hastalarda %75,9 ($n=82$), Gram pozitiflerin ise %66,7 ($n=104$) oranında izole edildiği, solid tümörü olanlarda ise Gram negatiflerin %24,1 ($n=26$), Gram pozitiflerin %33,3 ($n=52$) oranında olduğu görülmektedir. Gram özellik ile malignite tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,105$) (Tablo 24).

Tablo 24: Hastalık Tipi ve Malignite Tipi ile Gram Özelliği Arasındaki Dağılım

Hastalık Tipi	Gram Özelliği		p-değeri
	Gram pozitif	Gram negatif	
Non-malign	19(10,9%)	15(12,2%)	0,721
Malign	156(89,1%)	108(87,8%)	
Malignite Tipi			0,105
Hematolojik Malignite	104(66,7%)	82(75,9%)	
Solid Tümör	52(33,3%)	26(24,1%)	

Gram pozitif bakterilerin hastalık tipine göre dağılımını incelendiğinde ise hem malign hem non-malign olan grupta MRKNS'nin en sık izole edilen bakteri olduğu görülmektedir. MRSA, *S. mitis*, *S. pneumoniae* türlerinin sadece malignitesi olan grupta izole edildiği görülmektedir (Tablo 25).

Tablo 25: Hastalık Tipine Göre Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=175)	Frekans	Yüzde
Non-malign hastalıklar		
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	11	57,9
Alfa hemolitik streptokok	2	10,5
<i>Enterococcus</i> spp.	3	15,8
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	2	10,5
<i>Leifsonia aquatica</i>	1	5,3
Toplam	19	100,0
Malign hastalıklar		
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	26	16,7
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	92	59,0
Alfa hemolitik streptokok	6	3,8
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	3	1,9
<i>Bacillus cereus</i>	4	2,6
<i>Streptococcus mitis</i>	2	1,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	3,2
<i>Enterococcus</i> spp.	14	9,0
Gram pozitif kok	1	0,6
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,6
<i>Leifsonia aquatica</i>	2	1,3
Toplam	156	100,0

Gram pozitif bakterilerin malignite tipine göre dağılımı incelendiğinde ise hem hematolojik malignite hem solid tümör grubunda en sık izole edilen etkenin MRKNS olduğu görülmüştür. *Enterococcus* spp. solid tümörü olan grupta %17,3 (n=9) oranında saptanırken hematolojik malignite grubunda %4,8 (n=5) oranında bulunmuştur. *S. mitis*, *S. pneumoniae* ve *Leifsonia aquatica*'ya sadece hematolojik malignite grubunda rastlanmıştır (Tablo 26).

Tablo 26: Malignite Tipine Göre Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=156)	Frekans	Yüzde
Hematolojik Malignite		
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	17	16,3
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	64	61,5
Alfa hemolitik streptokok	5	4,8
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,9
<i>Bacillus cereus</i>	2	1,9
<i>Streptococcus mitis</i>	2	1,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	4,8
<i>Enterococcus</i> spp.	5	4,8
<i>Leifsonia aquatica</i>	2	1,9
Toplam	104	100,0
Solid Tümör		
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	9	17,3
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	28	53,8
Alfa hemolitik streptokok	1	1,9
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,9
<i>Bacillus cereus</i>	2	3,8
<i>Enterococcus</i> spp.	9	17,3
Gram pozitif kok	1	1,9
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,9
Toplam	52	100,0

Tablo 27'de Gram negatif bakterilerin hastalık tipine göre dağılımı gösterilmiştir. Non-malign grubunda en sık etkenin % 26,7 (n=4) oranında *E. coli*, malign grupta ise en sık etkenin %30,6 (n=33) oranında *K. pneumoniae* olduğu görülmektedir. *Acinetobacter*, *Pseudomonas* cinsi (*P. aeruginosa* hariç), *Salmonella* cinslerinin ve nonfermantatif Gram negatif çomakların sadece malignitesi olan grupta izole edildiği saptanmıştır. *K. oxytoca* ve *P. vulgaris*'in ise non-malign grupta izole edildiği görülmektedir.

Tablo 27: Hastalık Tipine Göre Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=123)	Frekans	Yüzde
Non-malign hastalıklar		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	13,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	13,3
<i>Escherichia coli</i>	4	26,7
<i>Serratia</i> spp.	1	6,7
<i>Compylobacter coli</i>	1	6,7
<i>Enterobacter</i> spp.	1	6,7
<i>Brucella</i> spp.	1	6,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	13,3
<i>Proteus vulgaris</i>	1	6,7
Toplam	15	100,0
Malign hastalıklar		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33	30,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	11,1
<i>Escherichia coli</i>	19	17,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,9
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	4,6
Nonfermantatif gram negatif çomak	9	8,3
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	,9
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,9
<i>Salmonella</i> spp.	3	2,8
<i>Serratia</i> spp.	3	2,8
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1	0,9
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0,9
<i>Enterobacter</i> spp.	7	6,5
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0,9
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	0,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,9
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,9
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	0,9
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	1,9
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2	1,9
Toplam	108	100,0

Gram negatif bakterilerin malignite tipine göre dağılımı incelendiğinde ise hem hematolojik malignite hem solid tümör grubunda en sık izole edilen etkenin *K. pneumoniae* olduğu görülmektedir (Tablo 28).

Tablo 28: Malignite Tipine Göre Gram negatif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=108)	Frekans	Yüzde
Hematolojik Malignite		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26	31,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	8,5
<i>Escherichia coli</i>	14	17,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,2
<i>Pseudomonas spp.</i>	4	4,9
<i>Nonfermantatif gram negatif çomak</i>	9	11,0
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	1,2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,4
<i>Salmonella spp.</i>	3	3,7
<i>Serratia spp.</i>	1	1,2
<i>Enterobacter spp.</i>	6	7,3
<i>Achromobacter spp.</i>	1	1,2
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1,2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2,4
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1,2
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	2,4
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	1,2
Toplam	82	100,0
Solid Tümör		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	26,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	19,2
<i>Escherichia coli</i>	5	19,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	3,8
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	3,8
<i>Serratia spp.</i>	2	7,7
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1	3,8
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	3,8
<i>Enterobacter spp.</i>	1	3,8
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	3,8
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	3,8
Toplam	26	100,0

Tablo 29’da değerlendirilmeye alınan bakteri üremesi olan kan kültür örneklerinin izole edildiği hastaların tanıları gösterilmiştir. Enfeksiyon etkeni kabul edilen bakteriler %32,9 (n=98) oranında en çok ALL tanılı hastalardan alınana kan kültür örneklerinden izole edilmiştir.

Tablo 29: Değerlendirilen Kan Kültürlerinin İzole Edildiği Hastaların Tanılarının Dağılımı

Hastaların tanıları (n=298)	Frekans	Yüzde
Akut lenfolostik lösemi	98	32,9
Akut myeloid lösemi	48	16,1
Non-Hodgkin lenfoma	21	7,0
Hodgkin lenfoma	8	2,7
Wilms tümörü	5	1,7
Nöroblastom	23	7,7
Rabdomyosarkom	10	3,4
Non-Rabdomyosarkom	10	3,4
Ewing sarkom	2	0,7
Yolk sac tümörü	4	1,3
İnfanıl fibrosarkom	5	1,7
Hepatoblastom	6	2,0
Pulmoner blastom	1	0,3
Langerhans hücreli histiositoz	12	4,0
Medulloblastom	6	2,0
Aplastik anemi	12	4,0
Hemofagositik lenfohistiyositoz	5	1,7
Nötropeni	2	0,7
İmmun trombositopenik purpura	1	0,3
Hepatoselüler karsinom	2	0,7
Faktör eksikliği	8	2,7
Talasemi	1	0,3
Hemolitik anemi	1	0,3
Evans sendromu	1	0,3
Lenfadenopati	1	0,3
Plazmositik dentritik hücreli neoplazi	1	0,3
Nazofarinks kanseri	2	0,7
Amegakaryositik trombositopeni	2	0,7

4.2.8. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Lökopeni bakteriyemi epizodlarının %74,1'inde (n=209), lenfopeni %88,7'sinde (n=251), nötropeni ise %61,9'unda (n=175) saptanmış, %47'si (n=133) ise ciddi nötropeni olarak değerlendirilmiştir. Akut faz reaktanlarından CRP bakteriyemi ataklarının %81,9'unda (n=227), PCT ise %50,6'sında (n=45) pozitif olarak saptanmıştır. Laboratuvar sonuçlarının dağılımı Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30: Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı

Parametreler	n	Medyan (Min-maks)
WBC*	280	1605,00(0,00-223400,00)
NEU*	283	600,00(0,00-145600,00)
LYM*	281	500,00(0,00-44800,00)
Hb*	282	9,46(4,30-16,00)
Hct*	282	28,55(14,70-47,70)
Trombosit*	281	78800,00(9,20-892000,00)
CRP*	277	40,40(0,10-551,00)
PCT*	89	0,51(0,05-171,00)
Lökopeni*		%
Yok	73	26,1
Var	207	73,9
Lenfopeni*		
Yok	32	11,4
Var	249	88,6
Nötropeni*		
Yok	108	38,2
Hafif	18	6,4
Orta	24	8,5
Ciddi	133	47,0
CRP Yüksekliği*		
Yok	50	18,1
Var	227	81,9
PCT Yüksekliği*		
Yok	44	49,4
Var	45	50,6

**Laboratuvar verilerine ulaşılamayan epizodlar mevcuttur*

Bakterilerin Gram özelliği laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; WBC ($p<0,001$), NEU ($p=0,001$), LYM ($p<0,001$), trombosit sayısı ($p<0,001$) medyan değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış, Gram negatif bakteriyemisi olan hastalarda daha düşük değerde oldukları bulunmuştur. CRP değerinin ise Gram negatif bakteriyemisi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Hb ($p=0,099$), Hct ($p=0,061$) ve PCT ($p=0,054$) medyan değerleri ve bakterilerin gram özelliği arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Lökopeni, lenfopeni, nötropeni varlığı ve PCT yükseliği ve bakterilerin Gram özelliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Gram pozitif bakteriyemilerin %76,7'sinde ($n=122$) CRP yüksekliği varken, Gram negatif bakteriyemilerin %89'unda ($n=105$) CRP yüksekliği görölmüş ve Gram negatif bakteriyemi ile CRP yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($0,009$) (Tablo 31).

Tablo 31: Bakterilerin Gram Özelliği ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

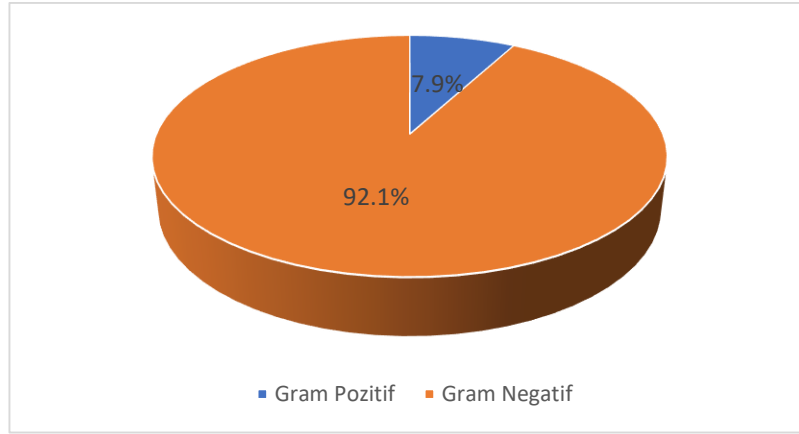
Parametreler	Bakterilerin Gram Özelliği		
	Gram pozitif	Gram negatif	p-değeri
Medyan (Min-Maks)			
WBC*	2310,00(100,00-223400,00)	800,00(0,00-27310,00)	<0,001
NEU*	870,00 (0,00-145600,00)	100,00(0,00-25300,00)	0,001
LYM*	600,00(0,00-44800,00)	300,00(0,00-6530,00)	<0,001
Hb*	9,80(4,30-8000,00)	9,50(5,40-15,70)	0,099
Hct*	29,20(14,70-47,30)	27,85(14,90-47,40)	0,061
Trombosit*	110200,00(40,40-8920,00)	46850,00(9,20-702800,00)	<0,001
CRP*	27,80(0,10-551,00)	70,53(0,30-493,00)	<0,001
PCT*	0,43(0,05-134,00)	0,70(0,05-171,00)	0,054
Lökopeni* n(%)			0,164
Yok	47(29,0%)	26(21,7%)	
Var	115(71,0%)	94(78,3%)	
Lenfopeni* n(%)			0,551
Yok	20(12,3%)	12(10,0%)	
Var	143(87,7%)	108(90,0%)	
Nötropeni* n(%)			0,127
Yok	68(42,0%)	40(33,1%)	
Var	94(58,0%)	81(66,9%)	
CRP Yüksekliği* n(%)			0,009
Yok	37(23,3%)	13(11,0%)	
Var	122(76,7%)	105(89,0%)	
PCT Yüksekliği* n(%)			0,101
Yok	30(56,6%)	14(38,9%)	
Var	23(43,4%)	22(61,1%)	

*Laboratuvar verilerine ulaşlamayan epizodlar mevcuttur

4.3. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 322 hastanın 254'ünden toplam 1447 idrar kültürü gönderilmiştir. Gönderilen örneklerin 1339 tanesi (1339/1447, %92,5) steril kalmış, 108 tanesinde ise (108/1447, %7,5) bakteri üremesi saptanmıştır.

Üreme saptanan 108 idrar kültürü örneğinden kontaminasyon ve tekrarlayan üremeler çıkarıldığında 76 tanesi değerlendirmeye alınmıştır. Üreme saptanan örneklerin %92,1'inde (n=70) Gram negatif, %7,9'unda (n=6) Gram pozitif bakteriler izole edilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9: İdrar Kültüründen İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliği Dağılımı

4.3.1. Gram Pozitif Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

ÜSE'ye sebep olan toplamda 2 tür Gram pozitif bakteri izole edilmiştir. En sık izole edilen etken %83,3 (n=5) oranında *Enterococcus* spp. olup diğer etken MRKNS %16,7 (n=1) oranında saptanmıştır (Tablo 32).

Tablo 32: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerinin Dağılımı

İzole Edilen Gram Pozitif Bakteriler (n=6)	Frekans	Yüzde
<i>Enterococcus</i> spp.	5	83,3
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	1	16,7

Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde bir adet izole edilen MRKNS'nin eritromisin, klindamisin, penisilin, TMP/SMX ve rifampisine dirençli, tetrasiklin, teikoplanin ve vankomisine duyarlı olduğu görülmüştür.

Enterococcus spp. için ise izole edilen beş bakterinin dördü (%80) VRE olarak değerlendirilmiş ve VRE'lerin bir tanesinde linezolide karşı direç saptanmış, bu suşun

norfloksasin ve nitrofrontaine duyarlı olduğu bulunmuştur. VRE izolatlarında olup teikoplanine duyarlılık %20 olarak bulunmuştur (Tablo 33).

Tablo 33: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	P	AMP	VA	TEC	E	DA	TMP/SMX	LZD	TE	RD	F/M	CN
<i>Enterococcus spp.</i>	5*	33,3	33,3	20,0	20,0	0,0	-	-	80,0	-	-	100,0	0,0
MRKNS	1*	0,0	-	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	-	-

P: Penisilin, AMP: Ampisilin, VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, TMP/SMX: Trimetoprim/Sülfametoksazol, LZD: Linezolid, TE: Tetrasiklin, RD: Rifampisin, F/M: Nitrofrontain, CN: Gentamisin,

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır

4.3.2. Gram Negatif Üriner Sistem Enfeksiyonlarının İncelenmesi

Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen etken %37,1 (n=26) oranında *E. coli* saptanmıştır. Diğer Gram negatif etkenler sıklık sırasıyla *K. pneumoniae* %20 (n=14), *P. aeruginosa* %17,1 (n=12), *Pseudomonas spp.* %4,3 (n=3), *P. mirabilis* %4,3 (n=3), *S. maltophilia* %2,9 (n=2), Nonfermantatif Gram negatif çomak %2,9 (n=2), *Enterobacter spp.* %2,9 (n=2), *K. oxytoca* %2,9 (n=2), *Acinetobacter baumannii* %2,9 (n=2), *Serratia spp.* %1,4 (n=1), *P. putida* %1,4 (n=1) oranında saptanmıştır (Tablo 34).

Tablo 34: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerinin Dağılımı

İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler (n=70)	Frekans	Yüzde
<i>Escherichia coli</i>	26	37,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	20,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	17,1
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	4,3
<i>Proteus mirabilis</i>	3	4,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2,9
Nonfermantatif gram negatif çomak	2	2,9
<i>Enterobacter spp.</i>	2	2,9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2,9
<i>Serratia spp.</i>	1	1,4
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1,4

Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde sefepim duyarlılığı *E. coli* için %59, *K. pneumoniae* için %45,4, *P. aeruginosa* için ise %50 olarak saptanmıştır.

TZP duyarlılığı *E. coli* için %75, *K. pneumoniae* için %78,6, *P. aeruginosa* için ise %50 olarak saptanmıştır.

Karbapenem grubundan meropenem duyarlılığı *E. coli* için %95,5 *K. pneumoniae* için %90,9, *P. aeruginosa* için ise %36,4 iken imipenem duyarlılığı *E. coli* için %100, *K. pneumoniae* için %88,9, *P. aeruginosa* için ise %72,7 oranında saptanmıştır. Ertapenem duyarlılığı *E. coli* için %94,1 *K. pneumoniae* için %85,7 olarak bulunmuştur. Tek bir *Serratia* spp. izolatının ve iki adet izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının karbapenemlere dirençli olduğu saptanmıştır.

Aminoglikozid grubundan amikasin duyarlılığı *E. coli* için %88,9 *K. pneumoniae* için %80, *P. aeruginosa* için ise %50 oranında olduğu ve gentamisin duyarlılığının ise *E. coli* için %76,9 *K. pneumoniae* için %71,4, *P. aeruginosa* için ise %50 oranında olduğu saptanmıştır.

Kolistin duyarlılığı *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* cinsinin bazı suşları için çalışılmış ve bu antibiyotiğe karşı direnç saptanmamıştır (Tablo 35).

Tablo 35: İdrar Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	AMP	SAM	AMC	TZP	CXM	FOX	CTX	CAZ	FEP
<i>Escherichia coli</i>	26	0,0	43,5	40,0	75,0	33,3	78,6	37,5	55,6	59,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	0,0	60,0	69,2	78,6	27,2	71,4	30,0	45,4	45,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	50,0*	50,0*	50,0*	50,0	0,0*	50,0*	60,0*	54,5	50,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	3*	-	0,0	100,0	100,0	-	-	100,0	100,0	100,0
<i>Proteus mirabilis</i>	3*	33,3	100,0	50,0	100,0	0,0	-	100,0	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NFGNÇ	2*	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0	100,0
<i>Enterobacter spp.</i>	2*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2*	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	100,0	50,0	100,0	50,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2*	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0
<i>Serratia spp.</i>	1*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Pseudomonas putida</i>	1*	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0	-

AMP: Ampisilin, **SAM:** Ampisilin/Sulbaktam, **AMC:** Amoksisilin/Klavulanik asit, **TZP:** Piperasilin/Tazobaktam, **CXM:** Sefuroksim, **FOX:** Sefoksitin, **CTX:** Sefotaksim, **CAZ:** Sef tazidim, **FEP:** Sefepim

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır

Tablo 35: İdrar Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri (Devam)

Bakteri Cinsi	n	IMP	MEM	ERT	CN	TOB	AK	TMP/SMX	KZ
<i>Escherichia coli</i>	26	100,0	95,5	94,1	76,9	72,0	88,9	16,0	36,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	88,9	90,9	85,7	71,4	63,6	80,0	25,0	41,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	72,7	36,4	-	50,0	54,5	50,0	66,7*	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	3*	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	66,7	50,0	100,0
<i>Proteus mirabilis</i>	3*	-	-	-	66,7	100,0	100,0	0,0	66,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2*	-	-	-	-	-	-	100,0	-
NFGNÇ	2*	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	2*	100,0	100,0	50,0	100,0	100,0	100,0	50,0	0,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2*	50,0	50,0	0,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Serratia spp.</i>	1*	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	100,0	0,0
<i>Pseudomonas putida</i>	1*	-	-	-	100,0	100,0	-	-	-

IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, ERT: Ertapenem, CN: Gentamisin, TOB: Tobramisin, AK: Amikasin, TMP/SMX: Trimetoprim/Sülfametoksazol, KZ: Sefazolin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır

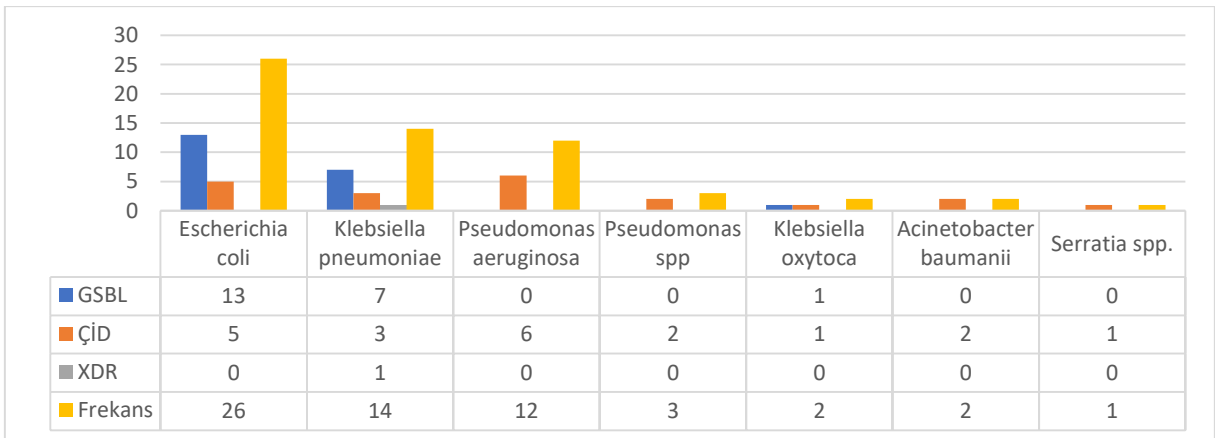
Tablo 35: İdrar Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri (Devam)

Bakteri Cinsi	n	CIP	SCF	CL	LEV	F/M
<i>Escherichia coli</i>	26	34,6	80,0	100,0*	-	100,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	72,7	66,7*	100,0*	66,7*	80,0*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	50,0	-	100,0*	40,0*	0,0*
<i>Pseudomonas spp.</i>	3*	100,0	100,0	-	100,0	-
<i>Proteus mirabilis</i>	3*	50,0	-	-	-	0,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2*	-	-	-	100,0	-
Nonfermantatif gram negatif çomak	2*	100,0	100,0	-	100,0	-
<i>Enterobacter spp.</i>	2*	100,0	0,0	-	-	100,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2*	50,0	0,0	-	-	100,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2*	0,0	-	100,0	0,0	-
<i>Serratia spp.</i>	1*	100,0	-	-	-	-
<i>Pseudomonas putida</i>	1*	-	-	-	-	-

CIP: Siprofloksasin, SCF: Sefoperazon/Sulbaktam, CL: Kolistin, LEV: Levofloksasin, F/M: Nitrofrontain

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

E. coli ve *K. pneumoniae* cinsi bakterilerin yarısında GSBL üretimi saptanmıştır. *P. aeruginosa*'ların ise yarısı ÇİD olarak bulunmuştur. XDR sadece bir *K. pneumoniae* suşunda tespit edilmiştir. İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin özellikli direnç durumu Şekil 10'da verilmiştir.

**Şekil 10:** İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Özellikli Direnç Durumu

4.3.3. Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

İdrar örneklerinin %32,9'u (n=25) ALL tanılı hastalardan, ikinci sıklıkta ise nöroblastom, rabdomyosarkom ve LCH tanılı hastalardan (her biri %10,5, n=8) sonra sırasıyla %5,3 (n=4) Wilms tümörü ve non-rabdomyosarkom, %3,9 (n=3) NHL, HL ve Evans sendromu, %2,6 (n=2) Ewing sarkom ve leomyosarkom, %1,3 (n=1) osteosarkom, yolk sac tümörü, infantil fibrosarkom ve hepatoblastom tanılı hastalardan izole edilmiştir.

İdrar kültüründe üreme olan hastaların 30'unda (%39,5) ateş ve 15'inde (%19,7) sepsis tablosu saptanmıştır. Üremelerin 11'inde (%14,5) hastaların febril nötropenik olduğu görülmüştür. Tablo 36'da FN durumunda idrarda üreyen bakteriler gösterilmiştir. FN hastalarında idrarda sadece Gram negatif bakterilerin izole edildiği ve en sık etkenin ise *K. pneumoniae* olduğu görülmüştür.

Tablo 36: Febril Nöropenide İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=11)	Frekans	Yüzde
Gram Negatif		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	45,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	18,2
<i>Escherichia coli</i>	2	18,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	9,1
<i>Serratia spp.</i>	1	9,1
Toplam	11	100,0

4.3.4. Laboratuvar bulgularının Değerlendirilmesi

İdrar kültüründe üreme olan hastaların %82,4'ünde (n=61) lenfopeni, %38,3'ünde ise (n=28) nötropeni saptanmıştır. CRP yüksekliği ÜSE'lerin %66,7'sinde (n=48) görülmüştür. ÜSE'lerde laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 37'de verilmiştir.

Tablo 37: Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

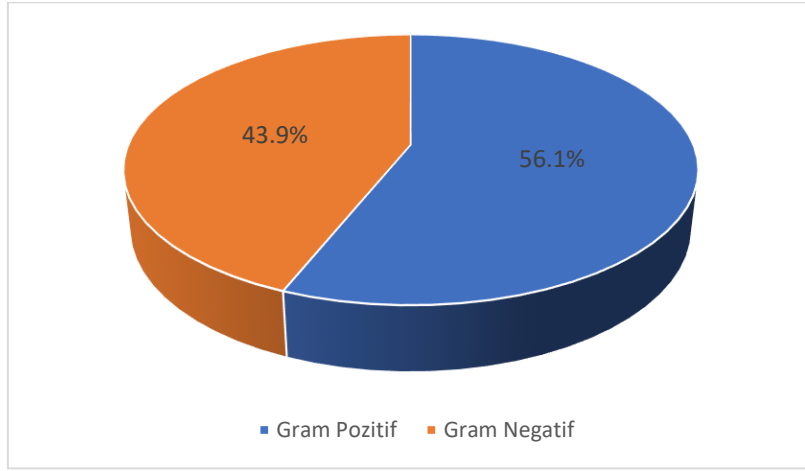
Parametreler	n	Medyan(Min-maks)
WBC*	74	3615,00(210,00-32240,00)
NEU*	73	2600,00(0,00-13340,00)
LYM*	73	800,00(0,00-10140,00)
Hb*	74	9,78(6,30-13,50)
Hct*	74	28,45(11,50-40,40)
Trombosit*	74	155650,00(7000,00-954000,00)
CRP*	72	12,90(0,12-228,00)
PCT*	16	0,27(0,04-22,70)
Lökopeni*		%
Yok	26	35,1
Var	48	64,9
Lenfopeni*		
Yok	13	17,6
Var	61	82,4
Nötropeni*		
Yok	45	61,6
Hafif	7	9,6
Orta	6	8,2
Ciddi	15	20,5
CRP Yüksekliği*		
Yok	24	33,3
Var	48	66,7
PCT Yüksekliği*		
Yok	9	56,3
Var	7	43,8

**Laboratuvar verilerine ulaşlamayan epizodlar mevcuttur*

4.4. Yara Yeri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 322 hastanın 101'inden toplam 271 tane yara yeri kültürü gönderilmiştir. Gönderilen örneklerin 151 tanesi (151/271, %55,7) steril kalmış, 120 tanesinde (120/271, %44,3) bakteri üremesi saptanmıştır.

Üreme saptanan 120 yara yeri örneğinden kontaminasyon ve tekrarlayan üremeler çıkarıldığında 82 tanesi değerlendirilmeye alınmıştır. Üreme saptanan örneklerin %56,1'inde (n=46) Gram pozitif bakteriler, %43,9'undan (n=36) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir (Şekil).



Şekil 11: Yara Yeri Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Gram Özelliği Dağılımı

4.4.1. Gram Pozitif Yara Yeri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Gram pozitif bakteriler arasında en sık izole edilen etken %67,4 (n=31) oranında MRKNS saptanmıştır. İkinci sıklıkla *Enterococcus* spp. %15,2 (n=7) ve üçüncü olarak Metisilin duyarlı KNS %6,5 (n=3) oranında saptanmıştır (Tablo 38).

Tablo 38: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=46)	Frekans	Yüzde
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	31	67,4
<i>Enterococcus</i> spp.	7	15,2
Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok	3	6,5
Alfa hemolitik streptokok	2	4,3
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	2	4,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2,2

Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde hiçbir suşta linezolidle karşı direnç saptanmamıştır. MRKNS'ler vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. VRE oranı ise %42,9 (n=3) bulunmuştur. Tüm suşlarda penisiline karşı direnç olduğu gözlenmiştir (Tablo 39).

Tablo 39: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	P	AMP	VA	TEC	E	DA	TMP/SMX	LZD	TE	RD	CN
MRKNS	31	0,0	-	100,0	100,0	10,0	35,0	17,2	100,0	76,9	21,0	-
<i>Enterococcus spp.</i>	7	0,0*	16,7	57,1	57,1	0,0*	0,0*	-	100,0	-	-	100,0*
MSKNS	3*	0,0	-	100,0	100,0	66,7	66,7	66,7	100,0	100,0	100,0	-
Alfa hemolitik streptokok	2*	0,0	-	100,0	-	50,0	-	100,0	-	-	-	-
MRSA	2*	0,0	-	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	0,0	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1*	-	-	-	-	100,0	100,0	0,0	-	0,0	-	-

P: Penisilin, AMP: Ampisilin, VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, TMP/SMX: Trimetoprim/Sülfametoksazol, LZD: Linezolid, TE: Tetrasiklin, RD: Rifampisin, CN: Gentamisin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır

4.4.2. Gram Negatif Yara Yeri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen etken %25 (n=9) oranında *P. aeruginosa* saptanmıştır. İkinci sıklıkla *K. pneumoniae* %19,4 (n=7) ve *E. coli* %19,4 (n=7) oranında saptanmıştır (Tablo 40).

Tablo 40: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Dağılımı

İzole Edilen Bakteriler (n=36)	Frekans	Yüzde
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	19,4
<i>Escherichia coli</i>	7	19,4
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	5,6
Nonfermantatif gram negatif çomak	2	5,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,8
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	2,8
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,8
<i>Serratia</i> spp.	1	2,8
<i>Fusobacterium</i> spp.	1	2,8
<i>Citrobacter</i> spp.	1	2,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,8
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	2,8
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2,8

Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde sefepim duyarlılığı *P. aeruginosa* için %66,7, *E. coli* için %42,9, *K. pneumoniae* için ise %28,6 olarak saptanmıştır.

TZP duyarlılığı *P. aeruginosa* için %77,8, *E. coli* için %85,7, *K. pneumoniae* için ise %57,1 olarak saptanmıştır.

Meropenem duyarlılığı Gram negatif bakterilerde %85,7-%100 arasında saptanmıştır.

Anaerop bir etken olan *Fusobacterium* spp. ise amoksisilin/klavulanik asit, imipenem ve klindamisine duyarlı bulunmuştur (Tablo 41).

Tablo 41: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	AMP	SAM	AMC	TZP	CXM	FOX	CTX	CAZ	FEP	IMP	MEM
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	-	-	-	77,8	-	-	-	77,8	66,7	75	85,7
<i>Escherichia coli</i>	7	0,0	16,7	42,9	85,7	25,0*	100,0*	28,6	66,7*	42,9	100,0	100,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	0,0	0,0*	16,7	57,1	0,0	50,0*	60,0	20,0*	28,6	66,7	85,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	2*	-	-	-	50,0	-	-	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0
NFGNÇ	2*	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1*	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-	-	-	100,0	100,0	100,0
<i>Proteus mirabilis</i>	1*	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1*	-	-	-	-	-	-	-	0,0	-	-	-
<i>Fusobacterium spp.</i>	1*	-	-	100,0	-	-	100,0	-	-	-	100,0	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1*	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Acinetobacter spp.</i>	1*	-	100,0	-	-	-	-	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Serratia spp.</i>	1*	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	-	-	100,0	100,0	100,0
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1*	0,0	0,0	0,0	100,0	-	-	100,0	100,0	-	100,0	100,0
<i>Citrobacter spp.</i>	1*	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0

AMP: Ampisilin, SAM: Ampisilin/Sulbaktam, AMC: Amoksisilin/Klavulanik asit, TZP: Piperasilin/Tazobaktam, CXM: Sefuroksim, FOX: Sefoksitin, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

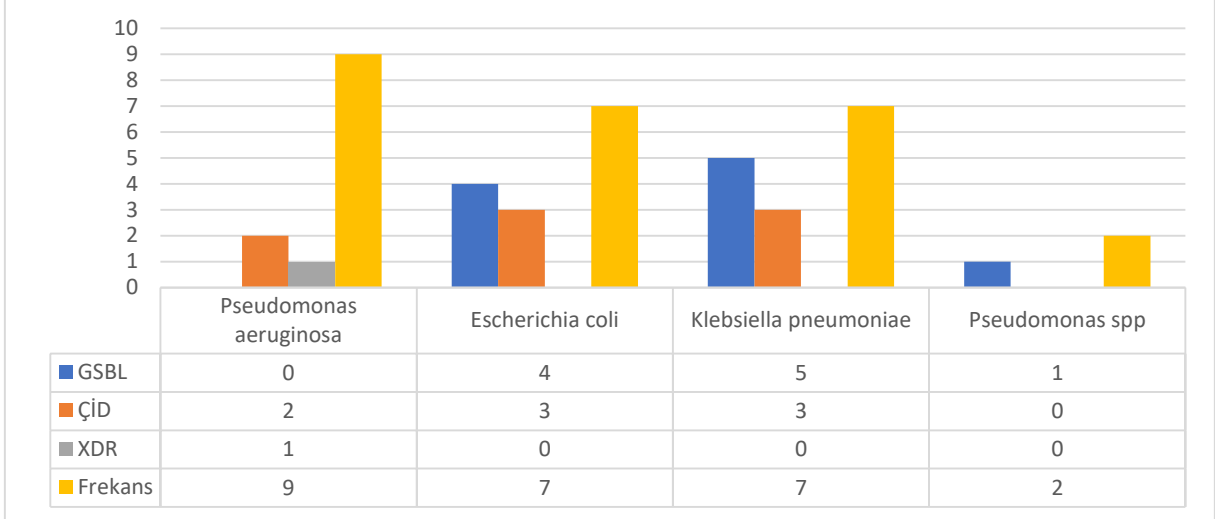
Tablo 41: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri (Devamı)

Bakteri Cinsi	n	ERT	CN	TOB	AK	TMP/SMX	KZ	CIP	SCF	CL	LEV
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	-	77,8	75,0	55,5	-	-	66,7	-	100,0*	83,3
<i>Escherichia coli</i>	7	100,0	28,6	60,0	100,0	42,9	0,0	28,6	100,0*	100,0*	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	75,0*	28,6	66,7	100,0	33,3	0,0	50,0	16,7*	-	100,0*
<i>Pseudomonas spp.</i>	2*	-	100,0	50,0	50,0	-	-	100,0	100,0	100,0	50,0
NFGNÇ	2*	100,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	50,0	-	-	100,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1*	-	50,0	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	0,0	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1*	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1*	-	-	-	-	100,0	-	-	-	-	0,0
<i>Fusobacterium spp.</i>	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1*	-	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	-	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	1*	-	100,0	100,0	-	0,0	-	100,0	-	-	100,0
<i>Serratia spp.</i>	1*	-	100,0	100,0	100,0	-	-	100,0	-	-	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1*	-	0,0	100,0	100,0	0,0	-	100,0	-	-	100,0
<i>Citrobacter spp.</i>	1*	100,0	100,0	100,0	100,0	-	0,0	100,0	-	-	-

ERT: Ertapenem, **CN:** Gentamisin, **TOB:** Tobramisin, **AK:** Amikasin, **TMP/SMX:** Trimetoprim/Sülfametoksazol, **KZ:** Sefazolin, **CIP:** Siprofloksasin, **SCF:** Sefoperazon/Sulbaktam, **CL:** Kolistin, **LEV:** Levofloksasin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

GSBL üretimi *E. coli*'lerin 4 tanesinde ve *K. pneumoniae* cinsi bakterilerin beşinde saptanmıştır. *P. aeruginosa*'ların ise 2 tanesi (%22,2) ÇİD olarak bulunmuştur. XDR ise sadece *P. aeruginosa*'nın tek suşunda tespit edilmiştir. Yara yeri örneklerinden izolenden edilen Gram negatif bakterilerin özellikli direnç durumu Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 12: Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Özellikli Direnç Durumu

4.4.3. Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Yara yeri örneklerinin %31,7'si (n=26) ALL tanılı hastalardan, ikinci sıklıkta %22 (n=18) AML ve üçüncü olarak %7,3 (n=6) oranında nöroblastom tanılı hastalardan sonra sırasıyla %6,1 (n=5) nötropeni, %4,9 (n=4) nazofarinks kanseri, NHL, rabdomyosarkom, %3,7 (n=3) non-rabdomyosarkom ve LCH, %2,4 (n=2) osteosarkom ve hemanjiom, %1,2 (n=1) infantil fibrosarkom, aplastik anemi, talasemi, plazmositik dentritik hücreli neoplazi ve leomyosarkom tanılı hastalardan izole edilmiştir.

Yara yeri kültüründe üreme olan hastaların 17'sinde (%20,7) ateş ve sekizinde (%8,9) sepsis tablosu saptanmıştır. Üremelerin 11 tanesinde (%13,4) ise hastalarda FN olduğu görülmüştür. Tablo 42'de FN durumunda yara yeri kültüründe üreyen bakteriler gösterilmiştir.

Tablo 42: Febril Nöropenide Yara Yeri Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı

İzole edilen bakteriler (n=11)	Frekans	Yüzde
Gram Pozitif bakteriler		
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok	4	57,1
Enterococcus spp.	2	28,6
Alfa hemolitik streptokok	1	14,3
Toplam	7	100,0
Gram Negatif bakteriler		
<i>Escherichia coli</i>	2	50,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	25,0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	25,0
Toplam	4	100,0

Toplamda değerlendirilen 82 yara yeri enfeksiyonunun 72'sinde (%87,8) hastalarda SVK mevcut idi. Yara kültürlerinin en çok kateter giriş yerinden (%45,1, n=37) izole edildiği saptanmıştır (Tablo 43).

Çalışmamızda izole edilen tek anaerob bakteri olan *Fusabacterium* spp. NHL tanılı bir hastanın mukozitinden izole edilmiştir.

Tablo 43: Yara Yeri Enfeksiyonlarının Odak Dağılımı

Yara Yeri Enfeksiyon Odağı (n=82)	Frekans	Yüzde
Kateter giriş yeri	37	45,1
Yüzeysel cilt enfeksiyonu	30	36,6
Mukozit	10	12,2
Apse	5	6,1

4.4.4. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Yara yeri kültüründe üreme olan hastaların %83,7'sinde (n=69) lenfopeni, %49,3'ünde ise (n=39) nötropeni saptanmıştır. CRP yüksekliği yara yeri enfeksiyonlarının %68'inde (n=51) görülmüştür. Yara yeri enfeksiyonlarında laboratuvar bulgularının dağılımı tablo 44'de verilmiştir.

Tablo 44: Yara Yeri Enfeksiyonlarında Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Parametreler	n	Medyan (Min-maks)
WBC*	79	3140,00(100,00-30500,00)
NEU*	79	1100,00(0,00-20500,00)
LYM*	79	800,00(0,00-9300,00)
Hb*	79	10,40(7,50-14,70)
Hct*	79	30,40(21,40-44,90)
Trombosit*	79	118000,00(5720,00-685000,00)
CRP*	75	15,44(0,04-345,40)
PCT*	24	0,16(0,05-17,40)
Lökopeni*		%
Yok	28	35,4
Var	51	64,6
Lenfopeni*		
Yok	10	12,7
Var	69	83,7
Nötropeni*		
Yok	40	50,6
Hafif	2	2,5
Orta	12	15,2
Ciddi	25	31,6
CRP Yüksekliği*		
Yok	24	32,0
Var	51	68,0
PCT Yüksekliği*		
Yok	23	95,8
Var	1	4,2

**Laboratuvar verilerine ulaşamayan epizodlar mevcuttur*

4.5. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 322 hastanın 127'sinden toplam 924 BOS kültürü gönderilmiştir. Gönderilen örneklerin 909 tanesi (909/924, %98,4) steril kalmış, 15'inde ise (15/924, %1,6) bakteri üremesi saptanmıştır.

Üreme saptanan 15 BOS kültür örneğinden kontaminasyonlar ve tekrarlayan üremeler çıkarıldığında altı tanesi değerlendirilmeye alınmıştır. Üreme saptanan örneklerin %66,7'sinden (n=4) Gram pozitif, %33,3'ünden (n=2) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir.

Gram pozitif bakterilerden üç (%75) MRKNS, bir (%25) metisiline duyarlı *S. aureus* izole edilmiştir. İzole edilen iki Gram negatif bakterinin biri *K. pneumoniae*, diğeri ise Nonfermantatif Gram negatif çomak olarak belirlenmiştir.

BOS kültürlerinden izole edilen Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları tablo 45'te gösterilmiştir. İzolat sayısı az olduğundan antibiyotik duyarlılığı için genelleme yapılamamaktadır.

Tablo 45: BOS Örneklerinden İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	P	VA	TEC	E	DA	TMP/SMX	LZD	TE	RD
MRKNS	3*	0,0	100,0	100,0	0,0	50,0	100,0	100,0	66,7	100,0
MSSA	1*	0,0	-	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	0,0

P: Penisilin, **VA:** Vankomisin, **TEC:** Teikoplanin, **E:** Eritromisin, **DA:** Klindamisin, **TMP/SMX:** Trimetoprim/Sülfametoksazol, **LZD:** Linezolid, **TE:** Tetrasiklin, **RD:**Rifampisin

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

BOS kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 46'da gösterilmiştir. İzolat sayısı az olduğundan antibiyotik duyarlılığı için genelleme yapılamamaktadır.

Tablo 46: BOS Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri

Bakteri Cinsi	n	AMP	SAM	AMC	TZP	CXM	FOX	CTX	CAZ	FEP	IMP
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0
NFGNÇ	1*	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0	100,0	0,0

AMP: Ampisilin, **SAM:** Ampisilin/Sulbaktam, **AMC:** Amoksisilin/Klavulanik asit, **TZP:** Piperasilin/Tazobaktam, **CXM:** Sefuroksim, **FOX:** Sefoksitin, **CTX:** Sefotaksim, **CAZ:** Seftazidim, **FEP:** Sefepim, **IMP:** İmipenem

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

Tablo 46: BOS Örneklerinde İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Yüzde Değerleri (Devamı)

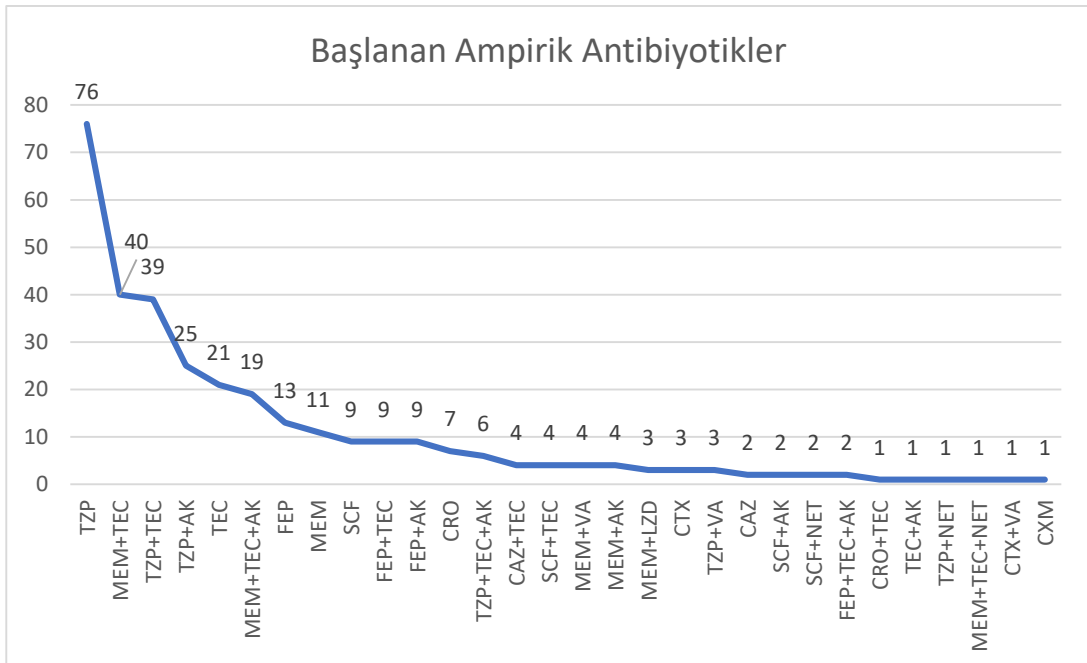
Bakteri Cinsi	n	MEM	CN	TOB	AK	TMP/SMX	KZ	CIP	SCF
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1*	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	-
NFGNÇ	1*	100,0	100,0	-	100,0	-	-	0,0	100,0

MEM: Meropenem, CN: Gentamisin, TOB: Tobramisin, AK: Amikasin, TMP/SMX: Trimetoprim/Sülfametoksazol, KZ: Sefazolin, CIP: Siprofloksasin, SCF: Sefoperazon/Sulbaktam

*5 ve daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

BOS'da üremesi olan hastaların üçünde ALL, ikisinde NHL, bir tanesinde ise medullablastom tanısı olduğu görüldü. Hastaların hiçbirinde ateş, FN ve sepsis tablosu saptanmadı. Enfeksiyon odağı ise sadece medullablastom tanılı hastadan *K. pneumoniae* izole edildiğinde saptandı ve VP şant enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Kliniğimizde on yıllık süreçte hastalara başlanan ampirik antibiyotikler incelendiğinde en sık piperasilin/tazobaktam ve bu antibiyotiği içeren kombinasyonlar başlandığı görülmektedir. Teikoplanin ise en çok tercih edilen Gram pozitif etkili antibiyotiktir (Şekil 13). Ancak bu veriler sadece mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyon olduğunda başlanan antibiyotikler olup, bakteri üremesi olmadığında başlanan ampirik tedavileri içermemektedir.



TZP: Piperasilin/Tazobaktam, MEM: Meropenem, TEC: Teikoplanin, AK: Amikasin, FEP: Sefepim, SCF: Sefoperazon/Sulbaktam, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, VA: Vankomisin, LZD: Linezolid, CTX: Sefotaksim, NET: Netilmisin, CXM: Sefuroksim

Şekil 13: Ampirik Antibiyotiklerin Dağılımı

5. TARTIŞMA

Enfeksiyonlar, malignitesi olan çocuklarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Hem hematolojik, hem de onkolojik malignitesi olan çocuklar hastalığın kendisinden ve yoğun kemoterapi protokolleri nedeniyle bağışıklık sisteminin bozulmasına bağlı olarak viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara maruz kalırlar (74, 127).

Bakteriyel enfeksiyonlar pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarında daha sık enfeksiyon komplikasyonuna neden olmaktadır. Bu popülasyonda bakteriyel enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri arasında nötropeni varlığı ve süresi, mukozit, SVK varlığı, uygulanan tedavinin yoğunluğu, önceden antibiyotik kullanımı ve hastalık remisyonunun olmaması sayılabilir (128).

Çalışmamızda 1 Ocak 2011- 30 Haziran 2021 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji/Onkoloji Servisi'nde yatan malignitesi olan veya olmayan 322 hastanın ateş veya enfeksiyon şüphesi durumunda alınan kan akımı, idrar, yara yeri ve BOS kültür örnekleri, bu örneklerden izole edilen bakteriler ve bu enfeksiyonların özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalarımızın tanı anındaki medyan yaşı 55 ay olup, hastaların yaşları 0-214 ay arasında geniş dağılımı göstermektedir. Yaş aralıklarına göre hastalar 0-60 ay arası, 61-108 ay arası, 109-168 ay arası ve 169 ay ve üzeri olarak kategorize edilmiştir. Hastaların ağırlıklı olarak 0-60 ay arası grupta olduğu (n=170, %52,8) görülmektedir. Kutluk ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı 2009-2021 yılları arasında çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisini inceledikleri çalışmada medyan yaş 6,7 olarak çalışmamızdan yüksek bulunmuş ancak hastaların çoğunun çalışmamızla benzer şekilde 0-4 yaş arasında (%40,8) olduğu görülmüştür (72). Bizim çalışmamıza non-malign hastalıklar da dahil edilmiş, hemanjiom gibi bir yaş altında tanı alan hastalıkların olması yaş ortalamamızın daha düşük bulunmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda erkek/kız çocuk oranı 1,25:1 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde erkek cinsiyetin değişen oranlarda daha sık olduğu görülmüştür (1, 74, 129, 130). Literatürde erkek cinsiyet çoğu kanser ile ilişkili bulunmuş ve biyolojik risk faktörü olarak görülmüştür (68, 131).

Çalışmamıza kliniğimizde yatan tüm hastalar dahil edilmiş olup hastaların çok büyük kısmının (n=255, %79,2) malign hastalığa sahip olduğu ve malign hastalıkların içinde ise hematolojik malignitenin yaygın olduğu (n=169, %66,3) görülmektedir. Malign ve non-malign tanıların toplamına bakıldığında ALL'nin en sık görülen hastalık olduğu (n=84, %26,1) saptanmıştır. ALL'nin kliniğimizdeki tüm malign hastalıklar içindeki oranına bakıldığında

%32,9 oranında olduğu saptanmıştır. Benzer sonuç ülkemizde yapılan malign ve non-malign hastaların dahil edildiği bir çalışmada da saptanmış, ALL %33,8 oranında en sık tanı olarak bulunmuştur (1).

Kontaminasyonlar ve aynı hastaya ait aynı cins bakterilerin tekrarlayan üremeleri çıkarıldığında 298 kan kültür örneği (periferik ven+kateter) çalışmamız kapsamında değerlendirilmiştir.

Mikulska ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir derleme çalışmasında erişkin ve pediatrik hastalardaki bakteriyel etiyoloji ve antibiyotik direnç paterni ile ilgili literatür taraması yapılmıştır. Pediatrik hastalar için dokuz ülkeden 16 çalışma incelenmiş ve Gram pozitif bakterilerin medyan oranı %58 iken Gram negatiflerin oranı %42 olarak bulunmuştur. Bu literatür taramasında en sık izole edilen Gram pozitif bakteriler arasında medyan oranı %23 (%9-49) ile KNS'ler, Gram negatif bakteriler arasında medyan oranı %23 ile *Enterobacteriaceae* ailesi (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. vb.) (%7-40) olarak bulunmuştur (6). Akçay ve arkadaşları tarafından 91 hematoloji/onkoloji hastasından izole edilen bakterilerin değerlendirildiği bir yıllık süreci kapsayan başka bir çalışmada kan kültürü izolatlarında Gram pozitif bakteriler %70 oranında bulunmuş ve en sık etken %46,1 oranında KNS, en sık izole edilen Gram negatif bakteriler ise *K. pneumoniae* ve *E. coli* her ikisinde %38,4 oranında saptanmıştır (4). Ammann ve arkadaşları tarafından yapılan pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarında kan akımı enfeksiyonlarının epidemiyolojisini belirlemeye yönelik çok merkezli 770 hastayı kapsayan prospektif çalışmada üç yıllık süreçte gelişen kan akımı enfeksiyonları incelenmiştir. Gram pozitif bakteriler %66 oranında, Gram negatifler ise %34 oranında saptanmıştır. En sık etken kabul edilen Gram pozitif bakteriler KNS'ler (%26) iken, en sık Gram negatif bakteri *E. coli* (%46) olarak saptanmıştır (132). Lv ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan 161 hastadan bir yıllık süreçte izole edilen enfeksiyon etkenlerini inceledikleri başka bir çalışmada Gram pozitif bakteriler %55,7 olarak Gram negatif bakterilerden daha fazla izole edilmiştir ve KNS'ler %34,17 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada en sık Gram negatif etkenler %15,19 oranlarında *E. coli* ve *K. pneumoniae* olarak saptanmıştır (133). Bizim çalışmamızda Gram pozitif bakteriler %58,7 oranında olup Gram negatif bakterilerden (%42,3) daha sık izole edilmiş ve en sık Gram pozitif bakteri MRKNS %58,9, Gram negatif bakteri ise *K. pneumoniae* olarak %28,5 oranında saptanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda Gram negatif bakterilerin baskın olduğu görülmektedir. Örneğin, Kara ve arkadaşlarının 6 yıllık süreçte 71 hastadan izole edilen 111 kan akım enfeksiyonunu inceledikleri bir çalışmada ise Gram negatif bakteriler %60,5 oranında Gram pozitif

bakterilerden (%35,1) daha fazla saptanmıştır (1). Tang ve arkadaşlarının yine altı yıllık süreçte 565 kan akımı enfeksiyonunu incelediği bir başka çalışmada Gram negatif bakteriler %52,6 oranında Gram pozitif bakterilerden daha fazla izole edilmiştir (129). Her iki çalışmada da *E. coli* en sık saptanan Gram negatif bakteri olarak bulunmuştur (1, 129). Bu bulgular ışığında literatürde farklı verilerin olduğu, her merkezin etken mikroorganizma oranının farklı olduğu, bazı merkezlerde Gram pozitif bakteriler daha sık görülürken bazı merkezlerde Gram negatif etkenlerin baskın olduğu görülmüştür.

Hematoloj/onkoloji hastalarında Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar yaygın olarak gözlenmekte ve bu hastalardan sıklıkla KNS, *S. aureus*, *Enterococcus* cinsleri ve viridans grubu streptokoklar izole edilmektedir. Gram pozitif bakteriler arasında artan antibiyotik direnci ise endişe verici olmaktadır (134). Çalışmamızda KNS'ler toplamda %73,8 oranla en sık izole edilen bakteri cinsi olarak saptanmıştır. KNS'ler arasında metisiline direnç %79,8 olarak bulunmuş ve metilisine dirençli KNS'ler Gram pozitif etkenler arasında %58,9 oran ile birinci sıklıkla, metisiline duyarlı KNS'ler ise %14,9 oranla ikinci sıklıkla saptanmıştır. *S. aureus* cinsi için ise metisiline direnç %50 oranında saptanmıştır. *S. aureus* için vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır. KNS'lerde de vankomisin direncin görülmezken metisiline dirençli KNS'da teikoplanin direnci %4,3 oranında bulunmuştur.

Çalışmamızda 8 alfa hemolitik streptokok izole edilmiş penisiline duyarlılığı %37,5 olarak saptanmış, klindamisin, vankomisin ve teikoplanine direnç olmadığı saptanmıştır. Beş *S. pneumoniae* izole edilmiş ve hepsinde eritromisin ve TMP/SMX direnci saptanmıştır, tüm suşlar klindamisin, teikoplanin, vankomisin ve tetrasikline duyarlı bulunmuştur. Viridans streptokoklar önemli morbidite ve mortalite sebebi olup risk faktörleri olarak nötropeni, mukozit, AML tanısı, yüksek doz sitarabin tedavisi, önceden bu tür ile enfeksiyon geçirme ve profilaktik antibiyotik kullanımı görülmektedir. Son dönemlerde ise vankomisin hariç çoğu antibiyotiğe dirençli hale gelmiştir (135). Çalışmamızda bu cinsten izole edilen iki adet *S. mitis* türü bakteri mevcuttur ve literatürle uyumlu olarak vankomisine duyarlı, diğer grup antibiyotiklere (eritromisin, klindamisin, sefotaksim ve penisilin) dirençli olarak saptanmıştır.

Enterococcus cinsi bakteriler hastane kaynaklı enfeksiyonlarda rol oynayan patojenlerdir. VRE kolonizasyonu, KT, nötropeni, mukozit ve cerrahi, VRE bakteriyemisi için risk faktörü oluşturmaktadır (136). Çalışmamızda toplamda 17 adet enterokok izole edilmiş ve yedisinde vankomisine direnç (%41,2) bulunmuş, teikoplanine direnç ise %40 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda bakteriyemiye neden olan Gram pozitif etkenlerde linezolid direnci saptanmamıştır.

Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Enterococcus* cinsi için vankomisine direnç %33,3 oranında bulunmuş, çalışmamızdan farklı olarak *S. aureus* için metisiline direnç saptanmamıştır. Gram pozitif bakterilerin antibiyotik direncini diğer çalışmalara göre daha düşük oranda bulmalarını gereksiz glikopeptid kullanımının önlenmesi ile açıklamışlardır (1). Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim sonuçlarımızla benzer şekilde *S. aureus* izolatlarında vankomisine direnç saptanmazken *Enterococcus* cinsi için vankomisine %40, teikoplanine %33,3 oranında direnç bulunmuştur (136). Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Enterococcus* cinsi için vankomisine direnç %12,5 oranında saptanmış ve bizim bulgularımıza göre vankomisin direnci daha düşük oranda bulunmuştur. Yazarlar, bu durumu vankomisin kullanımını sadece kateterle ilişkili enfeksiyon şüphesi, deri veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni, hemodinamik instabilite gibi belirli klinik endikasyonlarla sınırlamaları ile açıklamışlardır (129). Celkan ve arkadaşlarının 2000-2004 yılları arasında FN hastalarında bakteriyel üremeleri ve antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde metisiline dirençli *S. aureus* oranı %50 olarak bulunmuş, ancak metisiline dirençli KNS oranı %18 ile bizden daha düşük oranda saptanmıştır (137). Çalışmamızda vankomisin ve teikoplanin tüm Gram pozitif bakterilerde yüksek duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır, ancak vankomisine dirençli suşlarda linezolid tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Kliniğimizde VRE oranı literatüre göre yüksek oranda olması endişe verici olup bu oranı azaltmak amacıyla hastalarda enterokok kolonizasyonunu önlemek için tedbirler alınması, sağlık personeli eğitimi ve gereksiz glikopeptid kullanımının önlenmesi planlanabilir.

Tatlı sularla ilişki çevresel bir bakteri olan *Leifsonia aquatica*'nın, bağışıklığı baskılanmış kişilerde septisemiye, periton diyalizi alan hastalarda peritonite ve hemodiyaliz hastalarında bakteriyemiye neden olduğu bildirilmiştir (138). Çalışmamızda nadir izole edilen Gram pozitif bir etken olan *Leifsonia aquatica* üç farklı hastada saptanmıştır. *L. aquatica*'ya bağlı bakteriyemilerin ikisi kateter ilişkili olarak gerçekleşmiştir. Bu bakterinin penisiline dirençli olduğu ancak başka hiçbir antibiyotiğe karşı direnç geliştirmediği görülmüştür. De Carvalho ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka raporunda 4 yaşında Wilms tümörü tanılı bir onkoloji hastasının akciğerinde DİC ile ilişkili solid olmayan bir kitle tespit edilmiş ve alınan kültür örneğinde *L. aquatica* üremesi tespit edilmiştir. Hastanın SVK'sı çıkarılarak amikasin ve vankomisin başlanarak tedavi edilmiştir. Literatürde başka bir pediatrik hematoloji/onkoloji

hastasında *L. aquatica* enfeksiyonunu tanımlayan vaka sunumu olmadığına dikkat çekmişlerdir (139).

Bacillus cereus, çevrede yaygın olarak bulunan Gram pozitif bir bakteridir. Normalde nonpatojen ve kontaminant olarak kabul edilmektedir, ancak bağışıklığı baskılanmış ve nütropenik hastalarda septisemi, SSS enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu, endokardit gibi ciddi tablolara neden olduğu gösterilmiştir. Literatürde hematolojik malignitesi olan hastalarda *B. cereus*'a bağlı %0,07-0,2 oranında mortalite bildirilmiş, çoklu sistem tutulumu olanlarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,033). KT alan hematoloji/onkoloji hastalarında kültürde üreyen *B.cereus* suşlarının dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (140). Çalışmamızda *B. cereus* dört farklı hastalardan izole edilmiştir. Kontaminasyon etkeni olarak değerlendirilen bir bakteri olduğu için hastaların tekrarlayan üremelerinde pozitifliği saptanmış ve etken kabul edilmiştir. Hastalardan ikisi ALL, biri nonrabdomyosarkom, biri ise nöroblastom tanılı iken sadece bir hastada nütropeni saptanmıştır. Tüm hastaların da SVK'sı olup olguların sadece ikisi KİKDE olarak değerlendirilmiştir. *B. cereus* suşu penisilin ve rifampisine dirençli iken eritromisin, klindamisin, linezolid, teikoplanin, vankomisin ve tetrasikline duyarlı saptanmıştır ve bu bakteriye bağlı mortalite gözlenmemiştir. Yamada ve arkadaşlarının yayınladığı vaka serisinde 19 yaşında ALL ve 8 aylık hepatik malignitesi olan iki hastada kateter ilişkili *B. cereus* enfeksiyonu saptanmıştır. İzole edilen suşlar penisiline dirençli, klindamisine ve vankomisine duyarlı saptanmıştır. Kateter süresinin uzun olması, immunsupresyon, kateterin yer ile teması risk faktörü olarak saptanmıştır. Vakalar meropenem ve vankomisin ile tedavi edilmiştir (141).

Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar malignitesi olan çocuklarda önemli morbidite kaynağıdır (128). Son dekatta GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* başta olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesi ile kolonizasyonun ve FN'li hastalarda enfeksiyon sıklığının arttığı bildirilmiştir. Literatürde malignitesi olan hastalarda GSBL üreten *E. coli* izolatlarına bağlı bakteriyemi %12 ile %75 (ortalama %35) arasında, *K. pneumoniae* izolatları için ise %3 ila %66,6 (ortalama %37,8) arasında bildirilmiştir (142). Çalışmamızda GSBL üretimi *K. pneumoniae* için %68,6, *E. coli* için ise %73,9 oranında ve literatüre göre yüksek saptanmıştır. Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL üretimi *Klebsiella* cinsi için %60 oranında, *E.coli* için ise %42,1 oranında bulunmuştur (1). Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GSBL üretimi *K. pneumoniae* için %27,1, *E.coli* için ise %66,7 oranında bulunmuştur (129). İlk çalışmada *Klebsiella* cinsinin GSBL oranı bizim çalışmamıza yakın iken ikinci çalışmada ise *E. coli*'nin GSBL oranı bizim çalışmamıza yakın saptanmıştır. Farklı merkezlerde saptanan

GSBL oranları arasında büyük farklılıklar bulunabildiği görülmüştür ancak bizim çalışmamızda GSBL oranının yüksek olması endişe vericidir.

Çalışmamızda en sık izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternine bakıldığında ampirik tedavide ilk tercih edilen antibiyotiklerden olan sefepime duyarlılık *K. pneumoniae* için %36,4, *E. coli* için %38,1, *P. aeruginosa* için ise %50 oranında bulunmuştur. Bu bakterilerin TZP duyarlılığı ise sırasıyla %44,1, %54,5 ve %57,1 ile her üç bakteri için de sefepimden daha yüksek oranda saptanmıştır. Karbapenem grubundan meropenem duyarlılığı *K. pneumoniae* %67,6, *E. coli* için %86,4 iken *P. aeruginosa* için ise dikkat çekici şekilde %35,7 oranında saptanmıştır. İmipenem duyarlılığı ise bu bakteriler için sırasıyla %62,5, %90,5 ve %57,1 olarak bulunmuştur ve karbapenem grubuna duyarlılık özellikle *K. pneumoniae* ve *E.coli* için daha yüksek saptanmıştır. Kombine tedavilerde tercih edilen aminoglikozid grubundan amikasin duyarlılığı *K. pneumoniae* için %53,1, *E. coli* için %66,7 iken *P. aeruginosa* için %36,4 oranında bulunmuştur. Kuo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pediatrik lösemi hastalarından izole edilen 126 bakteriyemi epizodu izlenmiş ve *E.coli* için GSBL oranı %25 saptanırken sefotaksim duyarlılığı %75, sefepim duyarlılığı ise %78,6 oranında bulunmuş. *K. pneumoniae* için GSBL üretimi ise %17,6 oranında iken sefotaksime %76,5, sefepime %82,4 oranında duyarlılık saptanmıştır. *P. aeruginosa* için ÇİD oranını ise %10 bulmuşlardır (143). Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere daha duyarlı olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda *P. aeruginosa*'nın ÇİD oranı %42,8 olup yine bu çalışmaya göre belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ülkemizde Baysallar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Gram negatif enterik bakteriler için imipenem ve meropeneme direnç saptanmamış, TZP ve amikasin duyarlılığı %72, sefepim duyarlılığı %68 saptanmış ve sefepime karşı artan dirence dikkat çekmişlerdir. Non-fermantatif Gram negatif bakteriler için ise TZP duyarlılığı %77 iken, meropeneme %61, imipenem %57 oranında duyarlılık saptanmış ve bu grup için karbapenem direnç oranının gittikçe arttığı vurgulanmıştır (144). Ülkemizde erişkin hematoloji hastalarını kapsayan bir çalışmada ise çalışmamızla benzer şekilde en sık izole edilen Gram negatif bakteri *K. pneumoniae* (%41,7) saptanmış ve GSBL üretme oranı %72,8 oranında saptanmış ancak TZP'ye duyarlılığı %29,7 ile bizim çalışmamızdan daha düşük oranda bulunmuştur. *E. coli* için ise GSBL oranı %38,7 iken TZP duyarlılığının %62,3 olduğu bulunmuştur. *K. pneumoniae*'da karbapenem direncinin %50, *E. coli*'de ise %30'lara varan karbapenem direnci saptanmış ve bu oran bizim çalışmamıza göre yüksek iken, *Pseudomonas* cinsi için %45'lere varan karbapenem direnci çalışmamızla benzer bulunmuştur. Yüksek GSBL oranını ve artan

antibiyotik direncini ise hasta sirkülasyonunun fazla olduğu üçüncü basamak bir merkez olması ile açıklamışlardır (145). Bizim çalışmamızda da antibiyotik direnç oranının yüksek olması çalışmamızın sadece yatan hasta popülasyonunda yapılması, kliniğimizin üçüncü basamak referans bir merkez olması, hastalarımızın yüksek risli ve hematolojik maligniteye sahip olması, hastaların uzun süre hastanede yatıyor olması ve uzun süreli antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Acinetobacter cinsi için tür idendifikasyonu yapılamayan bir izolat, kolistin hariç tüm antibiyotiklere dirençli (XDR) bulunmuş, *A. lwoffii* ve *A. haemolyticus* türlerinde ise beklendiği gibi herhangi bir antibiyotiğe karşı direnç gözlenmemiştir. *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direnç gözlenmezken, sefepime ve TZP'ye duyarlılık %50 oranında bulunmuştur. Çınar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Acinetobacter* cinsi için karbapenem direncinin %80'lere, sefepim ve TZP direncinin %90'lara ulaştığı ve çalışmamıza göre belirgin olarak dirençli suşlar olduğu görülmektedir (145). Ancak bizim çalışmamızdaki izolat sayısının az olması antibiyotik direnç paterni hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Kolistin, son yıllarda karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin tedavisinde tercih edilen bir antibiyotiktir. Ancak kolistinin katyonik yapısı, büyük molekül yapısı sebebiyle agarda zayıf difüzyonu, ilaç kompozisyonlarındaki değişiklikler ve heterodirenç gibi özellikleri nedeniyle rutin laboratuvarlarda sık kullanılan disk difüzyon yöntemi, gradiyent testi, otomatize sistemler gibi antibiyotik duyarlılık yöntemlerinde birtakım sorunlar yaşanmaktadır. Yapılan çalışmalar bu yöntemler ile elde edilen sonuçlarda kabul edilemeyecek düzeyde hata oranları olduğunu göstermiştir (146, 147, 148). Kolistin duyarlılığını saptamak için sıvı mikrodilüsyon yöntemi (BMD) birçok rehber tarafından altın standart yöntem olarak gösterilmiştir (147, 148). Ancak BMD'nin zaman alıcı ve zahmetli bir yöntem olması nedeniyle günlük mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygulanması zordur (148). Alhamwi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 102 ÇİD Gram negatif bakteri, kolistin direncinin saptanması için farklı yöntemlerle değerlendirilmiş ve referans yöntemle karşılaştırılmış. Bu çalışmada disk elüsyon ve RPNP testleri, kolistin direncini saptamada en etkili, kolay, düşük maliyetli ve iyi performans gösteren testler olarak saptanmış (149). Çalışmamızda hiçbir bakterinin kolistine karşı direnç geliştirmediği görülmüştür. Ancak kolistinin antibiyotik duyarlılık testlerindeki problemlerden dolayı hatalı sonuçlar olabileceği düşünülmüştür.

Kliniğimizde febril nötropenin ampirik tedavisinde rehberlerin önerisi doğrultusunda monoterapi olarak antipsödomonal beta laktam, 4. kuşak sefalosporin veya karbapenemler kullanılmaktadır. Dirençli enfeksiyonları olan ve klinik olarak stabil olmayan hastalarda

hastanın bulgularına göre tedaviye aminoglikozidler, florokinolonlar veya glikopeptid grubu antibiyotik eklenmektedir (9, 61). Sonuçlarımız bazında değerlendirilecek olursak monoterapi için TZP'nin sefepimden daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Meropenem duyarlılığı %35,7-100, imipenem duyarlılığı %57,1-100 arasındadır ve özellikle GSBL üreten ve ÇİD olan bakterilerin tedavisinde öncelikli düşünülebilir. Aminoglikozit grubundan amikasinin Gram negatif bakterilere duyarlılığı %37.5-100 ve gentamisin %40-100 olarak bulunmuştur ve dirençli enfeksiyonların kombine tedavisinde kullanımı düşünülmelidir. Ağaoğlu ve arkadaşları tarafından kliniğimizde yapılan bir çalışmada febril nötropenide seftazidim+amikasin ile sefepim+netilmisin kombinasyonu ve meropenem monoterapisinin başarı oranları karşılaştırılmış ve etkinlik, güvenlik ve tolerans açısından üç tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış; ve hastane florası ve direnç paternlerine göre ampirik tedavide farklı kombinasyonların uygulanabileceğini vurgulanmıştır (150). Celkan ve arkadaşları ise antibiyotik direnci konusunda ciddi problem yaşamamalarının nedenini birkaç yılda bir FN'de başlanan ampirik tedaviyi değiştirmeleri ile açıklamışlardır (137). Kliniğimizde kullanılan ampirik tedavi rejiminde, 2016 yılına kadar piperasilin/tazobaktam veya sefepim ile aminoglikozid kombinasyonu sık kullanılırken iken 2016 yılı ve sonrasında piperasilin/tazobaktam monoterapisi daha sık tercih edilmiştir. Ancak bulgularımız değerlendirildiğinde 2016 yılında Gram negatif bakteri üreme oranı daha yüksek saptanmış ve TZP duyarlılığı *K. pneumoniae* ve *E. coli* için daha düşük (%28,6) saptanmıştır. Bu durum TZP kullanımının artışı ile açıklanabilir.

Literatürde intravenöz kateter kullanımının hematoloji/onkoloji hastalarında KNS, *S. aureus*, *Candida* cinsleri ve Gram negatif basil enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturduğu belirtilmektedir. Kateter ile ilişkili bakteriyemilerde, kateter yüzeylerine yapışmayı artıran biyofilm üretme kabiliyetine sahip oldukları ve deri kolonizasyonuna neden oldukları için KNS'ler en sık izole edilen etkenlerdir (134). Çelebi ve arkadaşlarının üç yıllık süreçte tek merkezde gerçekleştirdikleri kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada 31 hastada 44 KİKDE geliştiği bildirilmiştir. Çalışmada epizotların %50'sinden Gram pozitif (n=22), %31,6'sından (n=14) Gram negatif bakteriler sorumlu olarak saptanmıştır. En sık izole edilen Gram pozitif bakteri %41 oranında KNS'ler iken, Gram negatif bakterilerden *E.coli* %18, *P. aeruginosa* %13,6 oranında saptanmıştır. KNS'lerin KİKDE'lerinde yaygın etken olmasının nedeni kateter manipülasyonu sırasında el kontaminasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (151). Tsai ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptığı beş yıllık süreci inceleyen başka bir çalışmada ise saptanan 279 bakteriyemi epizodunun

%88,18'inde kateter varlığı saptanmış, ancak epizodların %26,8'i (n=66) KİKDE olarak değerlendirilmiştir. En sık Gram pozitif etken %20,7 ile KNS'ler, en sık Gram negatif etken ise *Enterobacteriaceae* ailesi %40,2 oranında saptanmıştır. KİKDE gelişimi ile CRP yüksekliği, ileri yaş ve kandidemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001) (152). Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bakteriyemi epizodlarının %34,8'i KİKDE olarak değerlendirilmiş ve KİKDE ile Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05) (129). Diğer yandan Viscoli ve arkadaşlarının yaptığı 18 merkezin katıldığı hematoloji/onkoloji hastalarında kan akımı enfeksiyonunu inceledikleri çalışmada 191 bakteriyemi epizodu izlenmiş, bunların %92'si SVK takılı hastalarda gerçekleşmiş ve KİKDE olarak değerlendirilen enfeksiyonlarda beklenmedik şekilde Gram negatif bakterilerin daha sık olduğunu belirtmişlerdir. Kateter kaynaklı Gram negatif enfeksiyonların yüksek oranının ise profesyonel olmayan personel tarafından kateterlerin kullanımındaki uygunsuz uygulamalardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (130). Bizim çalışmamızda enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilen 298 bakteri üremesinin %81,4'ünde hastalarda kateter olduğu saptanmıştır. Kateter varlığı ile Gram pozitif bakteriyel enfeksiyon arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,887). Diğer yandan bakteriyel epizotların %32,9'u (n=98) KİKDE olarak değerlendirilmiş ve %59,2'si (n=58) Gram pozitif iken %40,8'i (n=40) Gram negatif olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli KNS'lar %59,8 oranında en sık izole edilen Gram pozitif bakteri olarak saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda KİKDE ile bakterilerin Gram özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,910) ve bakterilerin dağılımında belirgin farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızda Gram pozitif bakterilerin hem kateter ilişkili, hem kateter ilişkili olmayan bakteriyemilerde daha sık saptanması bu bakterilerin deride kolonizasyonuna ve kateter yerleşimi esnasında mikroorganizmanın penetrasyonuna, kemoterapi ve radyoterapinin mukozal bütünlüğü bozmasına ve bazı hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hematoloji/onkoloji hastalarında çeşitli invaziv operasyonlar ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucu solunum sistemi ve gastrointestinal sistemdeki mukozal bariyerler ve normal flora bozulabilmekte ve immun fonksiyonların da azalması ile bu bölgede enfeksiyona yatkınlık oluşabilmektedir (153). Literatürde hastalarda saptanan enfeksiyon odakları daha çok FN'ye yönelik çalışmalarda mevcuttur. Kar ve arkadaşlarının FN ataklarını değerlendirdikleri çalışmada en sık enfeksiyon odağı mukozit (%33,4), pnömoni (%24,7) ve yumuşak doku enfeksiyonu (%12,3) olarak saptanmıştır (7). Diğer bir çalışmada da mukozit, cilt enfeksiyonu, ÜSYE ve ASYE en sık görülen enfeksiyon odakları olarak saptanmıştır (154).

Artan mukozit sıklığı ise sitozin arabinozid ve yoğun kemoterapötikler ile tedavi, uzun süreli nötrojeni, florokinolon ve TPM/SMX ile profilaktik antibiyotik kullanımı gibi nedenlerden kaynaklandığı belirtilmiştir (5, 154). Bizim çalışmamızda 298 bakteriyemi epizodunun %43'ünde enfeksiyon odağı saptanmıştır. En sık odak ASYE (%30,5) iken mukozit ikinci sıklıkla saptanan enfeksiyon odağı oluşturmaktadır (%15,6). ÜSYE (%13,3) ve yüzeysel cilt enfeksiyonu (%10,2) ise diğer sık görülen enfeksiyon odakları olarak saptanmış ve çalışmalarla benzer olarak bulunmuştur. Yao ve arkadaşlarının lösemi hastalarında yaptığı çalışmada ise çalışmamızla benzer şekilde ASYE en sık, mukozit ikinci sıklıkla belirlenen enfeksiyon odağı olmuştur ve bu hastalar için özellikle kemoterapi esnasında artan koruyucu önlemlere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (153).

Nötrojeni, pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarında enfeksiyon gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Nötrojenin derinliği ve uzun sürmesi bakteriyemi gelişim riskini arttırmaktadır (2). Kara ve arkadaşlarının pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarının kan akım enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmada, bakteriyel epizodların %80,2'si nötrojenik periyotta gelişirken, bunların %74,8'inin ise ciddi nötrojeni durumunda geliştiği saptanmıştır ve medyan MNS 100 hücre/mm³ olarak saptanmıştır (1). Kuo ve arkadaşlarının 186 lösemi hastasını incelediği ve 115 bakteriyemi atağını değerlendirdiği bir başka bir çalışmada ise epizotların %83,5'i nötrojeni ve bunların %73'ü ise ciddi nötrojeni durumunda gelişmiş, ciddi nötrojeni ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,041) (143). Viscoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 191 bakteriyemi atağının %64'ü nötrojeni durumunda gelişmiş ancak nötrojeni varlığı ve bakterilerin Gram özelliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,54) (130). Bizim çalışmamızda benzer şekilde bakteriyemi epizotlarının %61,9'u nötrojeni durumunda gelişmiş ve bunların %76'sında ciddi nötrojeni saptanmıştır. Nötrofil medyan değeri ve Gram negatif bakteriyel enfeksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p=0,001) Gram negatif bakteriyemisi olan hastalarda nötrofillerin daha düşük değerde oldukları bulunmuştur. Ancak nötrojeni varlığı ve bakterilerin Gram özelliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,127). Bu veriler ışığında bakteriyeminin nötrojeni durumunda daha fazla oranda geliştiği, nötrofil değeri azaldıkça Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişme ihtimalinin arttığı görülmektedir.

Febril nötrojeni, kemoterapi alan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. FN'ye bağlı mortalite 1960'larda yaklaşık %20 oranında görülürken geliştirilen tedavi ve izlem protokolleri sayesinde bugün %5'in altına kadar düşmüştür (155). Hematoloji/onkoloji hastalarında febril nötrojenide görülen patojenler zamanla değişiklik göstermiştir. Gram

negatif bakteriler 1970'lerin başında daha sık görülürken 1980'lerin ortasından itibaren Gram pozitif bakterilerin sıklığının arttığı bildirilmiştir. Ancak son yıllarda tekrar Gram negatif bakteri oranlarında artış saptanmaktadır. Bakteri paternindeki bu değişiklik, SVK kullanımının artmasına ve kanser tedavisinin daha yoğunlaşmasına bağlı olarak şiddetli oral mukozit ve diyare görülmesi ile birlikte Gram pozitif flora etkenlerinin enfeksiyon etkeni olarak saptanması ile ilişkili bulunmuştur (5). Çalışmamızda hastalarda gelişen 298 bakteriyemi atağının 128'i (%43) FN olarak değerlendirilmiştir. Bu literatürle uyumlu olarak FN durumunda izole edilen bakterilerin %51,6'sı Gram pozitif iken %48,4'ü Gram negatif olarak saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda FN durumunda Gram pozitif ve Gram negatif enfeksiyonların birbirine yakın olduğu dikkat çekmektedir. Değerlendirilen tüm bakteriyemi atakları ile kıyaslandığında ise FN ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,029$). En sık izole edilen Gram pozitif bakteri metisiline dirençli KNS (%65,2) iken en sık görülen Gram negatif bakteri *K. pneumoniae* (%33,9) olarak saptanmıştır.

Aslan ve arkadaşlarının, FN durumunda izole edilen 227 kan akımı enfeksiyonunu değerlendirdikleri çalışmada Gram pozitif bakteriler %56,6 oranında daha yaygın olarak bulunmuş, en sık izole edilen Gram pozitif bakteri KNS'ler %31,7 oranında saptanmıştır. Gram negatif bakteriler %18,6 oranında saptanırken, çalışmamızdan farklı olarak en sık izole edilen Gram negatif bakteri *E. coli* olarak saptanmıştır (136). Ülkemizde Baysallar ve arkadaşları tarafından yapılan yapılan FN ataklarının değerlendirildiği bir başka çalışmada yine Gram pozitif bakteriler %69 oranında baskın bulunmuş ve Gram pozitif koklar arasında KNS en sık etken iken Gram negatif basiller arasında *E. coli* ve ikinci sırada *Klebsiella* cinsleri yaygın olarak bulunmuştur (144). Ancak bazı çalışmalarda FN durumunda Gram negatif etkenler daha yaygın olarak bulunmuştur. Örneğin Kar ve arkadaşlarının hematoloji/onkoloji hastalarında FN ataklarını değerlendirdikleri çalışmada izolatların %47,2'sini Gram negatif bakterilerin, %38,2'sini Gram pozitif bakterilerin oluşturduğunu saptamışlardır. En sık Gram negatif etken çalışmamızla benzer şekilde *Klebsiella* türleri (%30,8) iken en sık Gram pozitif etken *Staphylococcus* türleri (%85,7) olarak saptanmıştır. Gram negatif bakterilerin daha baskın olmasına florokinolon profilaksisi kullanımıyla GSBL salgılayan *Enterobacteriaceae* ailesi, ÇİD olan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* türlerinin artışının rol oynayabileceği öne sürülmüştür (7). Reinecke ve arkadaşlarının yürüttüğü 77 lösemi hastasında gelişen 194 FN atağının değerlendirildiği çalışmada da Gram negatif bakteriler %64 oranında Gram pozitif bakterilerden daha fazla izole edilmiştir. Bu çalışmada yine bizim çalışmamızdan farklı olarak

sık izole edilen Gram negatif bakteri *E. coli* iken, en sık izole edilen Gram pozitif bakteri, viridans grubu streptokoklar olarak saptanmıştır (156).

Bakteriyemi, kanserli çocuklarda şiddetli sepsisin en sık nedenidir. Bu hastalarda şokun gelişmesi ise yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu popülasyonda zamanında, etkili ve spesifik tedaviye başlamak ve önlenabilir ölümleri önlemek için enfeksiyöz patojenin erken teşhisi önemlidir (157). Viscoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik şok en çok Gram negatif bakterilere bağlı olarak gelişmiş, 15 septik şok vakasının altısı *Pseudomonas* cinsine bağlı bakteriyemi sonucu gelişmiştir (130). Kuo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Gram negatif bakteriyel enfeksiyon ile Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar karşılaştırıldığında, Gram negatiflerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla septik şoka neden olduğu görülmüştür ($p=0,001$) (143). Bizim çalışmamızda ise sepsis gelişen enfeksiyonların %54,9'unda ve septik şok gelişen enfeksiyonların ise %81'inde Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Septik şok gelişen 21 epidozun altısının *Pseudomonas* cinsine bağlı (beşi *Pseudomonas aeruginosa*) geliştiği saptanmış bu çalışma ile benzer bulunmuştur. Sepsis durumu ve septik şok ile Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca nötropeni varlığı ve sepsis ($p<0,001$) ve septik şok gelişimi ($p=0,027$) arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. Ammann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötropeni ve sepsis arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı ilişki bulunmuştur. Nötropenisi ve pozitif kan kültürü olan hastalarda sepsis riskinin arttığı belirtilmiştir (132). Nötropenisi olan hastalarda sepsis ve septik şoka yatkınlık artarken özellikle Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişen hastalarda daha fazla oranda sepsis ve septik şok geliştiği görülmektedir.

Yoğun miyelosupresif kemoterapi alan çocuklar, FN, invaziv enfeksiyonlar ve enfeksiyona bağlı ölüm riski altındadır. Bakteriler, malignitesi olan hastalardaki enfeksiyonların önemli bölümünü oluşturur ve tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteye ciddi katkıda bulunurlar (158). Al-Mulla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sekiz yıllık süreçte enfeksiyon ile ilişkili mortalite oranı %2,2 oranında bulunmuş ve bunların %75'inin Gram negatif bakterilere bağlı olarak geliştiği saptanmıştır. Çalışmalarındaki mortalitenin düşük olmasını ise hastaların yakın izlenmesine, hızlı tanınmasına ve şüpheli sepsis vakalarında hızlı tedavi ve yoğun bakımdaki gelişmelerle ilgili olduğunu belirtmişlerdir (2). Kuo ve arkadaşlarının lösemi hastaları ile yaptığı bir diğer çalışmada ise *P. aeruginosa*'ya bağlı mortalite (%40), *E. coli* ve *K. pneumoniae*'den belirgin olarak yüksek oranda bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda ise enfeksiyon ilişkili mortalite oranı %4,4 saptanmış olup gelişen 13 ölümün 12'sinin (%92) Gram negatif bakteri kaynaklı olduğu saptanmıştır. Ölen hastaların

12'si malign hastalığa sahip iken birine amegakaryositik trombositopeniye bağlı kemik iliği nakli yapılmıştı. Malign hastalığı olanların %50'sinde hematolojik malignite, %50'sinde solid tümör tanısı mevcuttu. Çalışmamızda *P. aeruginosa*, mortaliteden en sık sorumlu bakteri olarak saptanmıştır (%30,7) ve bu izolatların %75'inin ÇİD olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda enfeksiyona bağlı mortalite durumunda hastaların %84,6'sında (n=11) nötropeni, %76,9'unda (n=10) FN olduğu bulunmuş ve hastaların %92,3'ünde (n=12) ateş olduğu saptanmıştır. Viscoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mortalite oranı %11 olarak saptanmış ve nötropeni durumunda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (p=0,03) (130). Literatürde diğer çok merkezli bir çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde mortalite oranı %4,5 bulunmuş ve hematolojik malignitesi ve solid tümörü olan grup arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (74). Gram negatif, GSBL pozitif ve ÇİD bakteriler hematoloji onkoloji hastalarında endişe verici olup, nötropeni varlığında mortalite için büyük risk oluşturduğu görülmektedir.

Hematolojik malignitesi olan hastalar, kemikliği tutulumuna bağlı solid tümörü olan hastalara göre daha fazla enfeksiyon tehditi altındadırlar (90). Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 298 kan kültürününün 264'ü (%88,6) malignitesi olan hastalardan, bunların da 185'i (%70,1) hematolojik malignitesi olan hastalardan izole edilmiştir. Toplamda 98 (%32,9) kültür örneği ise ALL hastalarından izole edilmiştir. Verilerimiz literatürle uygun olarak enfeksiyonların daha çok enfeksiyon riski yüksek olan ve hastalarımızın çoğunluğunu oluşturan hematolojik malignitesi olan hastalarda geliştiğini desteklemektedir.

Gram pozitif / Gram negatif enfeksiyonlar ve risk faktörlerini değerlendirdiğimizde lökosit (p<0,001), nötrofil (p=0,001), lenfosit (p<0,001), trombosit (p<0,001) sayılarının medyan değerlerinin Gram negatif enfeksiyonlarda anlamlı derecede düşük, CRP (p<0,001) değerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda bakterilerin Gram özelliği ile malign ve non-malign hastalığa sahip olma (p=0,721) ve hematolojik malignite ve solid tümöre sahip olma (p=0,105) arasında ilişki saptanmamıştır. Sfetsiori ve arkadaşlarının Gram negatif ve Gram pozitif bakteriyemiler ve risk faktörlerini inceledikleri çalışmada sonucumuzdan farklı olarak hematolojik malignitesi olan hastalar ile solid tümöre sahip olanlar kıyaslandığında Gram negatif enfeksiyon geçirme sıklığının hematolojik malignitesi olanlarda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,003). Aynı çalışmada verilerimizle uyumlu şekilde düşük lökosit (p=0,009), nötrofil (p=0,009) ve trombosit sayısı (p=0,002) ve yüksek CRP değeri (p=0,049) Gram negatif enfeksiyon lehine anlamlı saptanmıştır (159).

Çalışmamızda PCT değeri Gram pozitif bakteriyemilerin %43,4'ünde Gram negatif bakteriyemilerin ise %61,1'inde pozitif saptanmış ve bakterilerin Gram özelliği ile PCT yüksekliği ($p=0,101$) ve medyan değeri arasında ($p=0,054$) arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Chen ve arkadaşlarının hematoloji/onkoloji hastalarında inflamatuvar belirteçleri değerlendirdikleri çalışmada, PCT değeri Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0,001$). Bu çalışmada PCT'nin pediatrik hematoloji / onkoloji hastalarında Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyemeleri ayırt etmek için biyobelirteç görevi görebileceği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada primer hastalık ve Gram özelliği arasında ilişki bulunamamıştır ($p=0,34$). CRP değeri ise Gram pozitif bakteriyemide daha düşük saptanmış ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,07$) (73). Hastanemizde PCT, 2019 yılından sonra düzenli olarak istenmiş, önceki senelerde aralıklı olarak ve kiti mevcut olduğunda değerlendirilmiştir. Toplamda 298 epizodun 89'unda (%29,8) PCT değeri mevcut olup anlamlı sonuç elde edebilmek için daha çok veriye gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

İdrar yolu enfeksiyonları, spesifik olmayan semptomlarla veya klinik bulgu olmadan ortaya çıkabilir. Bu nedenle rutin idrar analizi yapılmadan gözden kaçabilmektedir. Kanserli çocuklarda, özellikle nötropenik olanlarda tam idrar tahlilinde anormallik olmadan pozitif idrar kültürü elde edilebilmektedir. Hirmas ve arkadaşlarının hematoloji/onkoloji hastalarının idrar kültürlerini inceledikleri çalışmada en sık izole edilen bakteri *E.coli*, ikinci sıklıkta *K. pneumoniae* ve üçüncü sıklıkta *P. aeruginosa* olarak saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden KNS ve *Enterococcus* spp. izole edilmiştir. Bu çalışmada Gram negatif bakterilerin GSBL pozitiflik oranı ise %37 oranında bulunmuştur (50). Sandoval ve arkadaşlarının FN'li hastalar ile yaptığı çalışmada da en sık izole edilen etken *E. coli* olarak bulunmuştur (51). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde *E.coli* ÜSE'ye en sık neden olan bakteri olarak saptanmıştır. Birinci çalışma ile uyumlu olarak, ikinci sıklıkta *K. pneumoniae* ve üçüncü olarak *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Ancak FN durumunda *K. pneumoniae* idrar örneklerinden daha fazla izole edilmiştir. Çalışmamızda GSBL oranı *E. coli* ve *K. pneumoniae* için %50 bulunmuştur. En sık izole edilen üç Gram negatif bakterinin TZP duyarlılığı (%50-75) sefepim duyarlılığından (%45,4-59) daha yüksek saptanmıştır. Meropenem duyarlılığın ise *E. coli* ve *K. pneumoniae* için oldukça yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %95,5 ve %90,9). MRKNS ve *Enterococcus* spp. izole edilen Gram pozitif bakteriler olup, beş *Enterococcus* spp.'nin dördünün (%80) VRE olduğu görülmüştür. Pelvik rabdomyosarkom tanılı nefrostomili bir hastadan izole edilen VRE'nin linezolid dirençli olduğu görülmüştür ancak bu *Enterococcus* spp.'nin türüne verilerden

ulaşılamamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada izole edilen 139 VRE suşunun %60'ı idrar örneklerinden izole edilmiş ve dokuz bakteride linezolid direnç (%6,5) saptanmıştır. Direnç oranlarının yüksek olmasını, sevk alan bir hastane olmaları ve bu ilacın fazla kullanıyor olmasına bağlamışlardır (160). Çalışmamızdaki idrar örneklerinin sayısı az (n=76) olduğundan bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternleri ile ilgili yorum yapmanın yanıltıcı olduğunu düşünmekteyiz.

Yara enfeksiyonları, yara iyileşmesini geciktirerek kronikleşmenin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (161, 162). KT alan pediatrik kanser hastalarında yara iyileşmesinin fizyolojik süreci bozulmakta ve uzamaktadır. İmmüsupresyon ise yara enfeksiyonunun kolayca yayılmasına hatta sepsise neden olabilmektedir (56). Turhanoglu ve arkadaşlarının yara yeri kültürlerini inceledikleri çalışmada Gram pozitif bakteriler %52,5, Gram negatifler ise %42,9 oranında saptanmış. En sık izole edilen Gram pozitif bakteriler ise %88,1 ile stafilokoklar ve bunların da %41,4'ünün *S. aureus* olduğu saptanmıştır. *S. aureus* ve KNS'lerde vankomisin ve linezolid direnci tespit edilmemiştir. Gram negatif bakterilerden en sık *E. coli* %30,6 oranında ve *Pseudomonas* türleri %18,2 oranında izole edilmiştir. Sefepim direncinin *Klebsiella* cinsi için %80'e, *Pseudomonas* cinsi için ise %30'a ulaştığı bulunmuştur. TZP direnci ise %36,3-47,2 arasında saptanmıştır. Meropenem direnç *Acinetobacter* cinsi için %95,4, *Pseudomonas* cinsi için %42,5 oranında bulunmuş ve bu iki cinste artan karbapenem direncine dikkat çekilmiştir (161). Bessa ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada izole edilen bakterilerin %44,2'sinin Gram pozitif, %55,8'inin Gram negatif olduğu saptanmıştır. En sık etkenler %37 oranında *S. aureus*, %17 oranında *P. aeruginosa* ve %10 oranında *P. mirabilis* olarak belirlenmiştir. KNS ve *S. aureus* cinsi için yine linezolid ve vankomisine direnç görülmemiştir. *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* için sefepim direnci sırasıyla %36,9 ve %11,8, TZP direnci sırasıyla %52,8 ve %11,8 oranında saptanmış. Meropenem direnç sadece *P. aeruginosa*'da görülmüş ve %30,4 olarak saptanmıştır (162). Akçay ve arkadaşlarının hematoloji / onkoloji hastalarında yaptığı çalışmada, bir yıllık süreçte altı yara yeri kültürü değerlendirilmeye alınmış, birer tane MRKNS, *Enterococcus* cinsi, *E. coli* ve tanımlanamayan Gram negatif bakteri ve iki *P. aeruginosa* izole edilmiştir (4). Çalışmamızda yara kültürlerinde %56,1 oranında Gram pozitif bakteriler baskın olarak bulunmuş, en sık Gram pozitif etkenler MRKNS (%67,4) ve *Enterococcus* cinsi (%15,2); en yaygın Gram negatif etkenler ise *P. aeruginosa* (%25), *K. pneumoniae* (%19,4) ve *E. coli* (%19,4) olarak saptanmıştır. Gram negatiflerde sefepim direnci *K. pneumoniae*'da %70'e *P. aeruginosa*'da %35'lere ulaştığı görülmüştür. TZP direncinin ise %14,3-%42,9 olduğu saptanmıştır. Meropenem direnç sadece

P. aeruginosa ve *K. pneumoniae* izolatlarında mevcut olup %14,3 oranı ile ilk çalışmaya göre oldukça düşük oranda saptanmıştır. Gram negatif ve Gram pozitif bakteri dağılımlarının her merkezde farklı olduğunu, direnç paterninin değişiklik gösterdiğini görmekteyiz. Çalışmamızda yara yeri kültürü alınan hastaların %87,8'inde SVK mevcuttu ve en sık enfeksiyon odağı (%45,1) kateter giriş yeri idi. Bu nedenle kateter bakımında ve uygulamalarında sağlık çalışanlarının eğitimi ve hijyen prosedürlerine dikkat edilmesi gereklidir. Literatürde pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarının yara yeri enfeksiyonlarını inceleyen detaylı çalışmalar olmayıp verilerimiz hastane sürveyansları ile kıyaslanmıştır. Çocuk hematoloji/onkoloji hastalarını kapsayan daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SSS enfeksiyonları bağışıklığı baskılanmış hastalarda mortalite ve morbiditeye önemli katkıda bulunmaktadır (163). Ancak literatürde hematoloji/onkoloji hastalarındaki SSS enfeksiyonuna ilişkin veriler yetersizdir. Diederichs ve arkadaşlarının 38 pediatrik hastanın BOS kültürlerini inceledikleri çalışmada 12 kanser hastası dahil edilmiş ve hastaların dördünde ependimom, üçünde pilomiksoid astrositom, ikisinde medullablastom ve diğerlerinde diğer malignitelere bağlı SSS tutulumu olduğu görülmüştür. Toplamda 63 bakteri izole edilmiş ve bunların %87,3'ünün Gram pozitif, %12,7'sinin Gram negatif bakteriler olduğu görülmüştür. En sık KNS'lar ve *S. aureus* izole edilmiştir. Malignitesi olan çocuklar ve diğer çocuklar arasında SSS enfeksiyonu gelişim riski açısından fark saptanmamış ve antimikrobiyal tedavide Gram pozitif izolatların kapsanmasına dikkat çekilmiştir (164). Celkan ve arkadaşlarının FN atakları inceledikleri çalışmada ise hastalarının çoğunu nötropenik lösemi hastalarının oluşturduğu ve intratekal tedavi sırasında BOS kültürünün rutin olarak gönderildiğini, ancak kontaminasyon oranının yüksek çıkması ve klinik yararının olmaması üzerine (üreme oranı dört yıllık süreçte %1,5, 8/504) bu uygulamayı terk ettiklerini belirtmişlerdir (137). Kliniğimizde de 2020 yılına kadar rutin olarak intratekal tedavi esnasında BOS kültürü gönderilmekte iken kültürlerde üreme oranı düşük saptanması (%1,6) nedeniyle bu uygulama terk edilmiş ve gerekli endikasyonlarda, seçili hastalarda gönderilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda anlamlı üreme ise sadece 6 olguda olmuş dördünde Gram pozitif, ikisinde Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Çalışmamızda en sık izole edilen bakteri (n=3) MRKNS olmuştur. VP şantı olan medullablastom tanılı bir hastada ise *K. pneumoniae* ürediği görülmüştür. Kliniğimizde BOS kültürlerinden elde edilen izolat sayısı az (n=6) olduğundan etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları hakkında genelleme yapmanın uygun olmadığı, hasta bazında değerlendirme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

- Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle bazı hastaların verilerine ulaşamamıştır. Çalışmaya malign, non-malign ve nötropenik, nötropenik olmayan tüm hastalardan izole edilen tüm bakteri üremeleri dahil edilmiş, bu nedenle etkenler ve klinik korelasyon arasındaki ilişki tam saptanamamıştır. Ayrıca bazı bakterilerin tür düzeyinde identifikasyonuna ulaşamamıştır. Çalışmamıza sadece mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmiş, klinik olarak enfeksiyon belirtisi ya da bulgusu olan hastalar değerlendirilmemiş ve kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle ileri istatistiksel analiz yapılamamıştır. Sadece bakteriyel üremesi olan hastalara başlanan ampirik antibiyotikler çalışmaya dahil edilmiştir. Bazı bakteri türlerinin sayısının az olması veya bazı antibiyotiklere daha az sayıda duyarlılık çalışılmış olması antibiyotik direnç paterni hakkında yorum yapmamızı güçleştirmiştir.

- Çalışmanın Avantajları:

Çalışmamız sonucunda kliniğimizde 10,5 yıllık süreçte Çocuk Hematoloji/Onkoloji servisinde yatan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile birlikte bakteriyel üremeleri detaylı olarak incelenmiş, laboratuvar verileri ortaya konulmuştur. Literatürde kan akımı enfeksiyonları ile ilgili birçok çalışma yapılmış, her merkez kendi bakteriyel profilini ve antibiyotik direnç paternini belirlemiştir. Çalışmamız Çocuk Hematoloji/Onkoloji kliniğinde bu alanda yapılan ilk çalışma olup elde edilen veriler ile antibiyotik direnç ve duyarlılık profili ortaya konmuş ve tedavi etkinliğinde yol gösterici olacağı düşünülmüştür. Ayrıca literatürde bu hasta grubunda yapılan idrar, yara yeri ve BOS kültürlerini inceleyen az sayıda çalışmaya rastlanmıştır ve çalışmamızın bu alanlarda bilgi sağlayacak bir çalışma olacağı düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji/Onkoloji Servisinde Ocak 2011-Haziran 2021 yılları arasında yatmış olan, 0-18 yaş, malign veya non-malign hastalığı olan ve kan, idrar, yara yeri veya BOS kültürü alınmış olan hastalarda yürütülmüştür. Çalışmaya 322 hasta dahil edilmiştir.

1. Hastaların 143'ü (%44,4) kız, 179'u (%55,6) erkektir. Erkek/kız oranı 1,25:1'dir.
2. Hastaların yaşları 0-214 ay arasında dağılım göstermekte olup medyan 55 aydır.
3. Hastalar tanı anındaki yaş gruplarına göre 0-60 ay arası, 61-108 ay arası, 109-168 ay arası, 169 ay ve üstü olarak sınıflandırıldığında 0-60 ay hasta grubunun daha büyük ağırlıkta olduğu görülmüştür (n=170, %52,8).
4. Hastaların %79,2'sinde (n=255) malign, %20,8'inde (n=67) non-malign hastalık olduğu görülmüştür. Malign hastalığı olanların %66,3'ünde (n=169) hematolojik malignite, %33,7'sinde (n=86) solid tümör tanısı saptanmıştır.
5. Tüm primer tanılar içinde ALL'nin en sık hastalık olduğu bulunmuştur (n=84, %26,1).
6. Toplam 296 hastadan 4631 kan kültürü gönderilmiş, 650 tanesinde üreme saptanmış ve 298 tanesi değerlendirilmiştir.
7. Kan akımı enfeksiyonlarının %58,7'sinden (n=175) Gram pozitif, %41,3'ünden (n=123) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir.
8. Yıllara göre Gram dağılımı incelendiğinde sadece 2016 yılında Gram negatif bakteriler baskın olarak bulunmuştur (%58,5).
9. Gram pozitif bakteriler arasında en sık MRKNS (n=103, %58,9) izole edilmiştir.
10. Gram negatif bakteriler arasında en sık *K. pneumoniae* (n=35, %28,5) izole edilmiştir.
11. Kan kültürlerinden izole edilen Gram pozitif bakterilerde linezolid direnci görülmemiştir.
12. Vankomisine duyarlılık *Enterococcus* cinsi için %58,8 (VRE oranı %41,2) saptanmıştır.
13. Teikoplanine duyarlılık *Enterococcus* cinsi için %60 ve MRKNS için %95,7 saptanmıştır.
14. MRSA oranı %50 saptanmıştır.
15. En sık izole edilen Gram negatif bakteriler olan *K. pneumoniae*, *E.coli* ve *P. aeruginosa*'nın sefepim duyarlılıkları sırasıyla %36,4, %38,1, %50 saptanmıştır. TZP duyarlılıkları ise sırasıyla %44,1, %54,5, %57,1 saptanmıştır.
16. Meropeneme duyarlılık *K. pneumoniae* için %67,6, *E. coli* için %86,4 ve *P. aeruginosa* için %35,7 saptanmıştır.

17. GSBL üretimi *K. pneumoniae* için %68,6, *E. coli* için %73,9 oranında bulunmuştur.
18. *P. aeruginosa* izolatlarının %42,8'inin ÇİD olduğu saptanmıştır.
19. Kan akımı enfeksiyonlarının %57'sinde (n=170) odak bulunamamış ve primer bakteriyemi olarak değerlendirilmiştir.
20. Kan akımı enfeksiyonlarının %43'ünde (128) kan akımı dışından enfeksiyon odağı bulunmuş ve sekonder bakteriyemi olarak değerlendirilmiştir.
21. En sık enfeksiyon odağının alt solunum yolları olduğu görülmüştür (n=39, %30,5).
22. Kan akımı enfeksiyonlarının %32,9'u (n=98) KİKDE olarak değerlendirilmiştir.
23. KİKDE ve periferik venden izole edilen kültürler kıyaslandığında üreme yeri ile bakterilerin Gram özelliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,910).
24. KİKDE'ler en sık izole edilen Gram pozitif bakterinin MRKNS (n=33, %56,9) olduğu bulunmuştur.
25. KİKDE'ler en sık izole edilen Gram negatif bakterinin *K. pneumoniae* (n=15, %37,5) olduğu bulunmuştur.
26. Bakteriyemi epizodlarının %73,9'unda (n=210) hastalarda ateş olduğu saptanmıştır.
27. Hastaların %81,4'ünde (n=232) SVK olduğu belirlenmiştir. Kateter varlığı ile bakterilerin gram özelliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,887).
28. Bakteriyemilerin %43'ünün (n=128) FN durumunda geliştiği görülmüştür.
29. Febril nötropenik atakların %51,6'sından (n=66) Gram pozitif, %48,4'ünden (n=62) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir.
30. Febril nötropeni ve Gram negatif bakteriyel enfeksiyon gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,029).
31. FN'de en sık izole edilen Gram pozitif bakteri MRKNS (n=43, %65,2), Gram negatif bakteri ise *K. pneumoniae* (n=21, %33,9) olarak bulunmuştur.
32. FN'lerin %42,2'si 0-60 ay arası hastalarda gerçekleşmiş ve yaş azaldıkça FN gelişme sıklığının arttığı görülmüştür (p=0,003).
33. FN'lerin %80,5'i hematolojik malignitesi olan hastalarda gerçekleşmiş ve FN ile hematolojik maligniteye sahip olma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001).
34. Bakteriyemilerin %34,8'inde (n=102) sepsis, %7,2'sinde (n=21) septik şok gelişmiştir. Sepsis/ septik şok gelişimi ve Gram negatif bakteriyemi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001).
35. Sepsis ve septik şok gelişen hastaların her ikisinin de %76,2'sinde (n=77, n=16) hastalarda nötropeni saptanmıştır. Hem sepsis (p<0,001) hem de septik şok (p=0,027) ile nötropeni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

36. Enfeksiyona bağlı 13 ölüm gerçekleşmiş, ve mortalite oranı %4,4 bulunmuştur.
37. Ölümlerin 12 tanesinden Gram negatif bakteriler izole edilmiş. En sık etkenin *P. aeruginosa* olduğu (n=4) görölmüş ve Gram negatif bakteriyel enfeksiyon ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,001).
38. Ölüme sebep olan bakterilerden *K. penumoniae* ve *E. coli*'lerin tamamının GSBL olduğu görölmüştür. *P. aeruginosa*'ların %75'inin İD olduğu saptanmıştır.
39. Değerlendirilen kan akımı enfeksiyonlarının %88,6'sı (n=264) malignitesi olan hastalardan bunların da %70,1'i (n=185) hematolojik malignitesi olan hastalardan izole edilmiştir.
40. Bakterilerin Gram özelliği ve malign/non-malign hastalığa sahip olma (p=0,721) ve hematolojik malignite/solid tümöre sahip olma (p=0,105) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
41. Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda WBC (p<0,001), NEU (p=0,001), LYM (p<0,001), trombosit (p<0,001) medyan değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
42. CRP değerinin Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu görölmüştür (p<0,001).
43. Toplam 254 hastadan 1447 idrar kùltürü gönderilmiş, 1339'u steril saptanmış, 76'sı (%5) değerlendirilmeye alınmıştır.
44. İdrar örneklerinin %92,1'inde (n=70) Gram negatif, %7,9'unda (n=6) Gram pozitif bakteriler izole edilmiştir.
45. Gram pozitif bakterilerin beşi *Enterecoccus* cinsi olarak belirlenmiş ve dördünün VRE olduğu görölmüştür.
46. İdrar kùltüründen izole edilen VRE'lerin birinde linezolid direnci saptanmıştır.
47. Gram negatif bakterilerden en sık izole edilen *E. coli* (n=26, %37,1) ve ikinci sıklıkta *K. penumoniae* (n=14, %20) olup her ikisinin de yarısında GSBL saptanmıştır.
48. İdrar kùltüründe izole edilen *P. aeruginosa*'ların (n=12, %17,1) ise yarısında İD saptanmıştır.
49. FN'de idrarda en sık izole edilen bakterinin *K. pneumoniae* olduğu görölmüştür.
50. Toplam 101 hastadan 271 yara yeri kùltürü gönderilmiş, 151 tanesi steril saptanmış, 82 (%29,) tanesi değerlendirilmeye alınmıştır.
51. Yara yeri kùltürlerinin %56,1'inde (n=46) Gram pozitif, %43,9'unda (n=36) Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Gram pozitif bakteriler arasında en sık MRKNS

(n=31, %67,4) Gram negatif bakteriler arasında ise en sık *P. aeruginosa* (n=9, %25) saptanmıştır.

52. Yara kültürlerinden izole edilen yedi *Enterococcus* cinsi bakterinin üçünün (%42,9) VRE olduğu görülmüştür.
53. *Fusabacterium* cinsi bakteri yara yerinden izole edilen tek anaerob bakteri olarak bulunmuştur.
54. Yara yerinden izole edilen yedi *K. pneumoniae* suşunun beşinde ve yedi *E. coli* suşunun dördünde GSBL saptanmıştır. *P. aeruginosa* 'ların ise ikisi ÇİD olarak değerlendirilmiştir.
55. Yara yeri kültür üremelerinin %45,1'i (n=37) kateter giriş yerinden alınan örneklerde gerçekleşmiştir.
56. Toplam 127 hastadan 924 BOS kültürü gönderilmiş, 909 tanesi steril saptanmış, altı (%0,65) tanesi değerlendirilmeye alınmıştır.
57. BOS üremelerinin dördünden Gram pozitif, ikisinden Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Gram pozitif bakterilerin 3 tanesinin MRKNS, 1 tanesinin MSSA olduğu, Gram negatif bakterilerin ise *K. pneumoniae* ve non-fermantatif Gram negatif çomak olduğu saptanmıştır.
58. Kliniğimizde 2016 yılından sonra en sık uygulanan ampirik antibiyotiğin piperasilin/tazobaktam ve bu antibiyotiği içeren kombinasyonlar olduğu, teikoplaninin ise en çok tercih edilen Gram pozitif etkili ajan olduğu saptanmıştır.

Kliniğimizde Gram pozitif bakteriler baskın olarak görülse de Gram negatif bakteriler FN, sepsis, septik şok ve mortalite ile daha çok ilişkili bulunmuştur. Ampirik tedavi seçeneklerinden ise TZP'ye duyarlılığının sefepimden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Karbapenem grubu, özellikle GSBL üreten ve ÇİD olan bakterilerde tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Ancak standart antibiyotik tedavilerine yanıt vermeyen, ciddi klinik belirtileri olan kritik hastalarda kolistin kullanımının tercih edilmesi düşünülmelidir. VRE hariç tüm Gram pozitif bakteriler, vankomisin ve teikoplanine yüksek duyarlılık göstermektedir. Linezolid, VRE'lerde bir tedavisi seçeneği olarak düşünülmelidir. Yüksek VRE oranı nedeniyle gerekli endikasyonlarda ampirik tedaviye Gram pozitif etkili ajanlar eklenmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Kara TT, Erat T, Yahşi A, Özdemir H, İLERİ DT, Ince E, et al. Bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients: Six years' experience of a single center in Turkey. *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49(4):1157-64.
2. Al-Mulla NA, Taj-Aldeen SJ, El Shafie S, Janahi M, Al-Nasser AA, Chandra P. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. *Infection and drug resistance*. 2014;7:289.
3. Kapoor G, Sachdeva N, Jain S. Epidemiology of bacterial isolates among pediatric cancer patients from a tertiary care oncology center in North India. *Indian journal of cancer*. 2014;51(4):420.
4. Akçay A, Türel Ö, Tuğcu D, Aydoğan G, Kazancı S, Akıcı F, et al. Çocuk Hematoloji–Onkoloji Hastalarına Ait Klinik Örneklerden İzole Edilen Bakterilerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST)*. 2011;3(2):68-73.
5. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(Supplement_4):S240-S5.
6. 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.
7. Kar YD, Özdemir ZC, Bör Ö. Çocuk hematoloji-onkoloji hastalarının febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesi. *Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi*. 2017;52(4).
8. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(35):4427-38.
9. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al., editors. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update 2017: American Society of Clinical Oncology.
10. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(9):1073-88.
11. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, et al. *Koneman's Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology*. 7th ed: Wolters Kluwer; 2017. p. 96-101.
12. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *International journal of critical illness and injury science*. 2014;4(2):162.
13. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(1):1-45.
14. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular catheter–related bloodstream infections. *Infectious Disease Clinics*. 2018;32(4):765-87.
15. Dalgıç N, Bal ZŞ, Kocabaş BA, Devrim İ, Cengiz AB. Kateter Türleri, Epidemiyoloji, Tanımlar, Tanı Yöntemleri. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2021;15:1-12.
16. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter–related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on

diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2021;100(1):239-59.

17. Kalın-Ünüvar G, Çetinkaya F, Türe-Yüce Z, Ulu-Kılıç A. Fatal Seyirli Bakteriyemik Olguların Kan Kültürü Pozitifliğinin Geriye Dönük Olarak Araştırılması. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*. 2020;33(3).

18. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(9):964-9.

19. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(4):788-802.

20. Dempsey C, Skoglund E, Muldrew KL, Garey KW. Economic health care costs of blood culture contamination: a systematic review. *American Journal of Infection Control*. 2019;47(8):963-7.

21. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: a comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;33(1):e00009-19.

22. Moore CN. Blood Culture Contamination: Still Hazy After All These Years. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2021;43(3):15-21.

23. Oksuz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2014;45(4):1415-21.

24. Roth A, Wiklund A, Pålsson A, Melander E, Wullt M, Cronqvist J, et al. Reducing blood culture contamination by a simple informational intervention. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(12):4552-8.

25. Wang P, Hu B. Strategies on reducing blood culture contamination. *Reviews in Medical Microbiology*. 2012;23(4):63-6.

26. Leber AL, Alexander TS, Baselski VS, Church DL, Hindler JA, Denys GA, et al. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 2016. p. 154-69.

27. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of bloodstream infections in children. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(6):1418-24.

28. Long B, Koyfman A. Best clinical practice: blood culture utility in the emergency department. *The Journal of emergency medicine*. 2016;51(5):529-39.

29. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(6):e1-e94.

30. Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, Orth-Höller D. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(2):168-73.

31. Chakraborty RK, Burns B. *Systemic inflammatory response syndrome*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. 2019.

32. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, Aronson PL, Ashby DW, Neuman MI, et al. Updates on pediatric sepsis. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*. 2020;1(5):981-93.

33. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*. 2005;6(1):2-8.
34. van Engelen TS, Joost Wiersinga W, Poll Tvd. Pathogenesis of sepsis. *Handbook of Sepsis*: Springer; 2018. p. 31-43.
35. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91.
36. Çelebi S. Çocuklarda Sepsis ve Septik Şok. *Güncel Pediatri*. 2006;4(2):13-20.
37. Hon KL, Leung KKY, Oberender F, Leung AK. Paediatrics: how to manage septic shock. *Drugs in Context*. 2021;10.
38. Duman M, Şevketoğlu E, Arslanköylü AE, Köroğlu F, Yılmaz HL, Saz U, et al. Çocuklarda sepsis ve septik şok protokolü. *Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği*. 2018;1-22.
39. Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, Aneja RK, Mollen KP. Pediatric sepsis update: how are children different? *Surgical infections*. 2018;19(2):176-83.
40. Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and practice of pediatric infectious diseases E-Book. 6th ed 2023. p. 102-6.
41. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Critical care clinics*. 2003;19(3):413-40.
42. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Critical care medicine*. 2017;45(6):1061-93.
43. Çıtak A. Çocukluk Yaş Grubunda Şok ve Tedavisi. *Çocuk Dergisi*. 2012;12(3):99-112.
44. Kaufman J, Temple-Smith M, Sancı L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ paediatrics open*. 2019;3(1).
45. Leung AK, Wong AH, Leung AA, Hon KL. Urinary tract infection in children. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2019;13(1):2-18.
46. Dahiya A, Goldman RD. Management of asymptomatic bacteriuria in children. *Canadian Family Physician*. 2018;64(11):821-4.
47. A't Hoen L, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJ, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *Journal of Pediatric Urology*. 2021;17(2):200-7.
48. Kang C-I, Kim J, Park DW, Kim B-N, Ha U-S, Lee S-J, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infection & chemotherapy*. 2018;50(1):67.
49. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Agarwal B, Agrawal AK, Apkon SD, et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman LJ, editors. 7th ed: Wolters Kluwer; 2015. p. 2491-4.
50. Hirmas N, Mubarak S, Sultan I. Patterns of microbial growth in urine cultures in a pediatric hematology/oncology unit over a one-year period: a single institution study. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2017;4(3):95-9.
51. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak MF, Tugal O, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatric hematology and oncology*. 2012;29(1):68-72.
52. Klaassen I, de Haas V, van Wijk J, Kaspers G, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(5):868-70.
53. Li S, Renick P, Senkowsky J, Nair A, Tang L. Diagnostics for wound infections. *Advances in wound care*. 2021;10(6):317-27.

54. Bonham PA. Swab cultures for diagnosing wound infections: a literature review and clinical guideline. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 2009;36(4):389-95.
55. Cross HH. Obtaining a wound swab culture specimen. *Nursing2020*. 2014;44(7):68-9.
56. Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology–oncology. *Supportive Care in Cancer*. 2006;14(1):91-7.
57. Lee LC-Y, Sennett M, Erickson JM. Prevention and management of post–lumbar puncture headache in pediatric oncology patients. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2007;24(4):200-7.
58. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *Jama*. 2000;284(17):2222-4.
59. Leber AL, Alexander TS, Baselski VS, Church DL, Daly JA, Hindler JA, et al. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington, DC: ASM Press; 2016.
60. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatrics and child health*. 2020;30(3):93-7.
61. 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.
62. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Agarwal B, Agrawal AK, Apkon SD, et al. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. In: Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman LJ, editors. 7th ed: Wolters Kluwer; 2015. p. 2462.
63. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile neutropenia in children with cancer: approach to diagnosis and treatment. *Current pediatric reviews*. 2018;14(3):204-9.
64. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal A. *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital and Research Center Oakland*. 3rd ed. Hastings CA, editor: John Wiley and Sons; 2021. 333-45 p.
65. Lanzkowsky P, Fish JD, Lipton JM. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Lanzkowsky P, editor. London, United Kingdom. 7th ed. Elsevier; 2022. 676-9 p.
66. Kumar M, Campos J, Hanisch B. Clinical Utility of Anaerobic and Fungal Blood Cultures in the Pediatric Oncologic Population. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2020;42(5):345-9.
67. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. *Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Herkes İçin Çocuk Kanserlerinde Tanı Sempozyum Dizisi*. 2006(49):11-5.
68. Lupo PJ, Spector LG. Cancer progress and priorities: Childhood cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020;29(6):1081-94.
69. Vural S, Karaman S. Çocukluk çağı kanserlerine eşlik eden belirti ve bulgular. *Çocuk Dergisi*. 2014;14(1):16-21.
70. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
71. Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE. et al. *Nelson, Textbook of Pediatrics*: In: Kliegman RM, St. Geme III JW, editors. 21st ed: Elsevier; 2019. p10412-10427.
72. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2021 (TPOG & TPHD). *American Society of Clinical Oncology*; 2022;40(16):e22020

73. Chen S, Liu S, Yuan X, Wang H, Wen F. Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Pediatric Hematology-Oncology Patients With Bloodstream Infection. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2021;43(4):e596-e600.
74. Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniowicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, et al. Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microbial Drug Resistance*. 2021;27(1):53-63.
75. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk factors for microbiologically-documented infections, mortality and prolonged hospital stay in children with febrile neutropenia. *Indian pediatrics*. 2018;55(10):859-64.
76. Palazzi DL. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia: the importance of risk stratification. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(10):887-90.
77. Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A, Farhangi H, et al. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(1):e9-e12.
78. Wicki S, Keisker A, Aebi C, Leibundgut K, Hirt A, Ammann RA. Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy? *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(6):778-83.
79. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(5):1012-1019.
80. Afzal S, Ethier M-C, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(12):1064-8.
81. Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Salamonowicz M, Matysiak M, et al. Infectious complications in children treated for hodgkin and non-hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(1):124-32.
82. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard S, Hayden R, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*. 2017;28(2):386-92.
83. Tran TH, Yanofsky R, Johnston DL, Dix D, Gillmeister B, Ethier M-C, et al. Second bacteremia during antibiotic treatment in children with acute myeloid leukemia: a report from the Canadian Infections in Acute Myeloid Leukemia Research Group. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3(3):228-33.
84. Al Omar S, Anabtawi N, Al Qasem W, Rihani R. Bacterial infections in children with acute myeloid leukemia receiving ciprofloxacin prophylaxis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2017;39(3):e131-e5.
85. Zajac-Spychala O, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Szmydki-Baran A, Hutnik Ł, Matysiak M, et al. Infections in children with acute myeloid leukemia: increased mortality in relapsed/refractory patients. *Leukemia & lymphoma*. 2019:1-8
86. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;110(10):3532-9.

87. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. 2004;18(1):72-7.
88. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood cancer journal*. 2016;6(1):e382-e.
89. Rogers AE, Eisenman KM, Dolan SA, Belderson KM, Zauche JR, Tong S, et al. Risk factors for bacteremia and central line-associated blood stream infections in children with acute myelogenous leukemia: A single-institution report. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(3):e26254.
90. Mvalo T, Eley B, Bamford C, Stanley C, Chagomerana M, Hendricks M, et al. Bloodstream infections in oncology patients at red cross war memorial Children's hospital, Cape Town, from 2012 to 2014. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;77:40-7.
91. Delebarre M, Dessein R, Lagrée M, Mazingue F, Sudour-Bonnange H, Martinot A, et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *Journal of Infection*. 2019;79(2):95-100.
92. Koçak Ü, Rolston KV, Mullen CA. Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. *Supportive care in cancer*. 2002;10(1):58-64.
93. Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Wilson KM, Behrman RE. Nelson, Textbook of Pediatrics. In: Kliegman RM, St Geme III JW, editors. 21st ed: Elsevier; 2019. p. 10387-93.
94. Tang X, Guo X, Gao J, Sun J-J, Wan Z. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Series and Literature Review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2022;44(1):e20-e5.
95. Lanzkowsky P, Fish J, Lipton JM. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. In: Lanzkowsky P, editor. 7th ed. London, United Kingdom: Elsevier; 2022. p. 357-74.
96. Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Wilson KM, Behrman RE. Nelson, Textbook of Pediatrics. In: Kliegman RM, St Geme III JW, editors. 21th ed: Elsevier; 2019. p. 4866-72.
97. Malek AE, Raad II. Preventing catheter-related infections in cancer patients: a review of current strategies. *Expert review of anti-infective therapy*. 2020;18(6):531-8.
98. Balletto E, Mikulska M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2015;7(1):e2015045
99. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(6):575-7.
100. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. Nelson, Textbook of Pediatrics. In: Kliegman RM, Geme JWS, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wison KM, editors. 21st ed: Elsevier; 2019. p. 4772-87.
101. Yoshida N, Kojima S. Updated guidelines for the treatment of acquired aplastic anemia in children. *Current oncology reports*. 2018;20(9):1-8.
102. Dror Y, Cada M. Acquired Aplastic Anemia. *Bone Marrow Failure*: Springer; 2018. p. 25-55.
103. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. *Guidelines from the Marrow*

- Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2015;55(1):40-7.
104. Cabrera-Bernal EV, Torres-Amaya AM, Vallejo-Ortega MT, Linares-Ballesteros A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in pediatric population. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2021;69(3):e82381
105. Pietras NM, Pearson-Shaver AL. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *StatPearls [Internet]*. 2020.
106. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(23):3829-66.
107. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy sepsis: a review of the literature. *Cureus*. 2020;12(2).
108. Labrosse R, Barmettler S, Derfalvi B, Blincoe A, Cros G, Lacombe-Barrios J, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(2):523-532
109. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clinical and experimental pediatrics*. 2021.
110. Triana P, Miguel M, Díaz M, Cabrera M, López Gutiérrez JC. Oral sirolimus: an option in the management of neonates with life-threatening upper airway lymphatic malformations. *Lymphatic research and biology*. 2019;17(5):504-11.
111. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1332-43.
112. Rothman JA, Stevens JL, Gray FL, Kalfa TA. How I approach hereditary hemolytic anemia and splenectomy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(11):e28337.
113. Cannas G, Merazga S, Virot E. Sickle cell disease and infections in high-and low-income countries. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2019;11(1):e2019042
114. Lanzkowsky P, Jonathan F, Lipton JM. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. In: Lanzkowsky P, editor. 7th ed. London, United Kingdom: Elsevier; 2022. p. 180-91.
115. Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Wilson KM, Behrman RE. Nelson, Textbook of Pediatrics. In: Kliegman RM, St. Geme III JW, editors. 21st ed: Elsevier; 2019. p. 10323-25.
116. Ören H, Karakaş Z, Güneş AM, Ağaoğlu L, Kebudi R, Devecioğlu Ö, et al. TPHD Eğitim Serisi-I, Pediatrik Febril Nötropeni. 1 ed. İstanbul, Türkiye: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği; 2016. p.342
117. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatrics in review*. 2008;29(1):12.
118. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(7):1056-61.
119. Oğuz F, Türkoğlu Ü, Keleşoğlu FM, Varkal MA. Çocuk ve Erişkin Laboratuvar Referans Değerleri. Oğuz F, editor 2016.p.12-29.
120. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2017;38(2):59.
121. Baysallar M, Erenköy S, Esen B, Fındık D, Zarakolu Köşker P, Levent B, et al. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Kan Dolaşımı Örnekleri. 2017.

122. Baysallar M, Çolak D, Dünder D, Hoşbul T, İlki A, Kuzucu Ç, et al. Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi. In: KLİMUD, editor. 2nd ed. Ankara, Turkey2020.
123. Özakin C, Akçalı A, Cilo Dalyan B, Ögünç D, Öz Y, Ülger N. Deri, Deri Ekleri, Yumuşak Doku Örnekleri- Göz Örnekleri Uygulama Rehberi. Ankara: KLİMUD; 2015.
124. Leber AL, Alexander TS, Baselski VS, Church DL, Hindler JA, Denys GA, et al. Clinical Microbiology Procedures Handbook. In: Leber AL, editor. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 2016. p. 850-65.
125. Patel JB, Cockerill FR, Bradford PA, Eliopoulos GM, Hindler JA, Jenkins SG, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Informational Supplement. 25th ed.2015.
126. Rafailidis PI, Kofteridis D. Proposed amendments regarding the definitions of multidrug-resistant and extensively drug-resistant bacteria. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20(2):139-46.
127. Styczynski J, Czyzewski K, Wysocki M, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Kolodziejczyk-Gietka A, Salamonowicz M, et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicentre nationwide study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(2):179. e1-. e10.
128. Bailey LC, Reilly AF, Rheingold SR, editors. Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Seminars in hematology*. Elsevier.2009;46(3):313-324
129. Tang Y-J, Su Y, Cao Q, Gao Y-J. Microbiologically Documented Bloodstream Infection in Children With Malignancies: A Single-center Experience. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2020;42(7):e558-e62.
130. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. *European Journal of Cancer*. 1999;35(5):770-4.
131. Williams LA, Richardson M, Marcotte EL, Poynter JN, Spector LG. Sex ratio among childhood cancers by single year of age. *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(6):e27620.
132. Ammann R, Laws H, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *European journal of pediatrics*. 2015;174(5):675-86.
133. Lv H, Ning B, Wu X, Wang Y, Tang Y, Song H, et al. Clinical features of bloodstream infection in children with haematological malignancies. *Hong Kong J Paediatr*. 2013;18(1):12-8.
134. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram-positive bacterial infections in patients with cancer. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(1):8-18.
135. Reilly AF, Lange BJ. Infections with viridans group streptococci in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;49(6):774-80.
136. Aslan S, Citak EC, Yis R, Degirmenci S, Arman D. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of bloodstream infections in children with febrile neutropenia: experience of single center in southeast of Turkey. *Indian journal of microbiology*. 2012;52(2):203-8.
137. Celkan T, Diren S, Ozyilmaz I, Karaman S, Canbolat A, Ozkan A, et al. The growth rates, isolated agents and their antibiotic resistance in febrile neutropenic attacks between 2000–2004 years. *Ankem Dergisi*. 2006;20:4-9.
138. Al-Sardi M, Radwan H, Itbaileh AB, AlMusa Z. *Leifsonia* Species Bacteremia in a Hemodialysis Patient: A Difficult-to-Identify Organism. *Cureus*. 2021;13(9):e17994

139. De Carvalho RV, Santos CS, Dos Santos Sant'anna LS, Lima FF, Júnior RH, Grabois MF, et al. *Leifsonia aquatica*: Case report and literature review. *Molecular and Clinical Oncology*. 2021;15(5):1-7.
140. Arora S, Thakkar D, Upasana K, Yadav A, Rastogi N, Yadav SP. *Bacillus cereus* infection in pediatric oncology patients: A case report and review of literature. *IDCases*. 2021;26:e01302.
141. Yamada K, Shigemi H, Suzuki K, Yasutomi M, Iwasaki H, Ohshima Y. Successful management of a *Bacillus cereus* catheter-related bloodstream infection outbreak in the pediatric ward of our facility. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;25(11):873-9.
142. Trearichi 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.
143. Kuo F-C, Wang S-M, Shen C-F, Ma Y-J, Ho T-S, Chen J-S, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017;50(4):507-13.
144. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaptan K, Ataerğın S, Başustaoğlu AC. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility profile in blood cultures of patients with febrile neutropenia. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2007;49(3):168.
145. Çınar G, Öcal D, Seval GC, Kalkan İA, Gülten E, Sarıcaoğlu EM, et al. Hematolojik Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2022;75(3):373-378
146. Hindler JA, Humphries RM. Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(6):1678-84.
147. Vourli S, Dafopoulou K, Vrioni G, Tsakris A, Pournaras S. Evaluation of two automated systems for colistin susceptibility testing of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(9):2528-30.
148. Hasdemir U, Söyletir G. Kolistin Duyarlılık Testi İçin Diagnostics Colistin MIC-Strip Testinin Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2021;35(1):9-13.
149. Alhamwi R, Öksüz L. Detection of colistin resistance via four methods in multidrug-resistant Gram-negative rods isolated from blood cultures. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2022;16(11):1748-56.
150. Agaoglu L, Devecioglu O, Anak S, Karakas Z, Yalman N, Biner B, et al. Cost-effectiveness of cefepime+ netilmicin or ceftazidime+ amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *Journal of chemotherapy*. 2001;13(3):281-7.
151. Çelebi S, Sezgin ME, Çakır D, Baytan B, Demirkaya M, Sevinir BB, et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013;30(3):187-194.
152. Tsai H-C, Huang L-M, Chang L-Y, Lee P-I, Chen J-M, Shao P-L, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology–oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015;48(6):639-46.
153. Yao J-F, Li N, Jiang J. Clinical characteristics of bloodstream infections in pediatric acute leukemia: a single-center experience with 231 patients. *Chinese medical journal*. 2016;130(17):2076-81.

154. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, et al. The pattern of microorganisms and drug susceptibility in pediatric oncologic patients with febrile neutropenia. *Journal of Pathogens*. 2021.
155. Maxwell RR, Egan-Sherry D, Gill JB, Roth ME. Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;64(12):e26700.
156. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood stream infections and antibiotic utilization in pediatric leukemia patients with febrile neutropenia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2019;41(4):251-5.
157. Xu X-J, Tang Y-M, Liao C, Song H, Yang S-L, Xu W-Q, et al. Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):319-26.
158. Alexander S, Nieder M, Zerr DM, Fisher BT, Dvorak CC, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(1):16-20.
159. Sfetsiori A-E, Doganis D, Doudoulakakis A, Spyridis N, Pourtsidis A, Servitzoglou M, et al. Predictive Factors for Gram-negative Versus Gram-positive Bloodstream Infections in Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2022;44(2):e368-e73.
160. Ağuş N, Şirin MC, Yılmaz N, Şamlıoğlu P, Derici YK, Hancı SY, et al. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Vankomisin Dirençli Enterokokların Antibiyotik Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2014;44(2):56-60.
161. Turhanoğlu NM, Koyuncu E, BAYINDIR-BILMAN F. Yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri 2010-2015. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2018;75(2):183-94.
162. Bessa LJ, Fazio P, Di Giulio M, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *International wound journal*. 2015;12(1):47-52.
163. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)—Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology*. 2016;27(7):1207-25.
164. Diederichs A, Pawlik E, Barnbrock A, Schöning S, Konczalla J, Finger T, et al. Cerebrospinal Fluid System Infection in Children with Cancer: A Retrospective Analysis over 14 Years in a Major European Pediatric Cancer Center. *Antibiotics*. 2022;11(8):1113.

Ek-1: Özgeçmiş**Kişisel Bilgiler:**

Ad ve Soyad: Zehra Aslı İşeri Küskü

Doğum Tarihi: 05.04.1992

Doğum Yeri: Tokat

Medeni Durumu: Evli

Telefon: +90 541 862 00 60

E-posta Adresi: asli-iseri@hotmail.com

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Bilgileri:

İlköğretim: Gazi Osman Paşa İlköğretim Okulu/ Tokat (1998-2006)

Lise: Anadolu Öğretmen Lisesi/Tokat (2006-2010)

Üniversite: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi/İzmir (2010-2016)

Mesleki Deneyim:

Tıpta Uzmanlık: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2017-Halen)

Poster ve Sözel Bildiriler:

XIII. Avrasya Hematoloji Onkoloji Kongresi, Ekim 2022, Sözel bildiri: Evaluation of Microbiologically Documented Bloodstream Infections In Pediatric Hematology/ Oncology Patients: Results Of Ten Years

6.Hemofili Vakalarla Eğitim Sempozyumu, Şubat 2020, Poster sunumu: Kaposiform Hemanjioendotelyoma İlişkili Kasabach-Merritt Sendromunun Sirolimus ile Başarılı Tedavisi

Uluslararası Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi, Nisan 2019, Poster Sunumu: Isobutyryl-Co Dehydrogenase Deficiency: A Rare Disease Detectable by Tandem Mass Spectrometry

Ek-2: Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 03.03.2021-113714



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-29624016-050.99-113714
Konu :Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ hk.

Sayın Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 17/02/2021 gün ve 86106 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığımı üstlendiğiniz ve Dr. Zehra Aslı İŞERİ KÜSKÜ' nün yürüteceği 2021/238 dosya numaralı "Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Bakteriyel Enfeksiyonların Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 19/02/2021 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSUMKR46V3 Pin Kodu :64262

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbultip.istanbul.edu.tr>

Kep Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ

Dahili : 31346



Ek-3: Hasta Takip Formu

HASTAYA AİT BİLGİLER	
Ad Soyad:	Protokol No:
Doğum Tarihi:	Yaş/ Cinsiyet:
Hastalık Tipi: Malign () Non-Malign ()	Başvuru Tarihi:
Var İse Malignite Tipi: Hematolojik () Solid Tümör ()	İlk Tanı Tarihi:
Primer Tanı:	Hasta Numarası:
ENSEKSİYON ODAKLARI	
Enfeksiyon Odağı: Var/ Yok	
Enfeksiyon Odağı Var İse; Asye () Üsye () Mukozit() Kateter Giriş Yeri () Yüzeyel Cilt Enfeksiyonu () Üriner Sistem Enfeksiyonu () Gastroenterit () Diğer:	
ALINAN KÜLTÜR SAYILARI/ALINMA YILI	
Toplam Kan Kültürü Sayısı: Steril Kan Kültürü Sayısı: Üremeli Kan Kültürü Sayısı: Toplam Kateter Kültürü Sayısı: Steril Kateter Kültürü Sayısı: Üremeli Kateter Kültürü Sayısı:	
Toplam İdrar Kültürü Sayısı: Steril İdrar Kültürü Sayısı:	

Üremeli İdrar Kültürü Sayısı:		
Toplam Yara Yeri Kültürü Sayısı: Steril Yara Yeri Kültürü Sayısı: Üremeli Yara Yeri Kültürü Sayısı:		
Toplam Bos Kültürü Sayısı: Steril Bos Kültürü Sayısı: Üremeli Bos Kültürü Sayısı:		
ÜREMELİ KÜLTÜRLERİN ÖZELLİKLERİ		
İzolasyon yeri: Üreyen Bakteri: Gram Özelliği: Antibiyogram:		
İzolasyon yeri: Üreyen Bakteri: Gram Özelliği: Antibiyogram:		
İzolasyon yeri: Üreyen Bakteri: Gram Özelliği: Antibiyogram:		
FİZİK MUAYENE:		
Kalp Tepe Atımı:	Dakika Solunum Sayısı (Taşipne Var/Yok):	Tansiyon Arteriyel:
Kapiller Dolum Zamanı:	Ateş (Süre, Derece):	Febril Nötopeni: Var/Yok
	Kateter Bölgesinde Kızarıklık:	

Kateter Varlığı:		Sepsis bulgusu: Var/Yok	
LABORATUVAR:			
Lökosit(10^3 Mm ³):	Nötrofil ($^3/\mu\text{l}$):	Lenfosit ($^3/\mu\text{l}$):	Monosit ($^3/\mu\text{L}$):
Hb (g/dl):	Hct (%):	Trombosit(Mg/Dl):	Sedimentasyon (Mm/H):
CRP(mg/L):	Prokalsitonin($\mu\text{g/L}$):	VRE:	
BAŞLANAN AMPİRİK ANTİBİYOTİK VE UYGULANAN TEDAVİ:			

Ek-4: Hasta Takip Formu 2**Ek kültür pozitifliği olan hastalarda kullanılan form**

Ad Soyad:	Hasta Numarası:
<i>ÜREMELİ KÜLTÜRLERİN ÖZELLİKLERİ</i>	
İzolasyon yeri:	
Üreyen Bakteri:	
Gram Özelliği:	
Antibiyogram:	
İzolasyon yeri:	
Üreyen Bakteri:	
Gram Özelliği:	
Antibiyogram:	
İzolasyon yeri:	
Üreyen Bakteri:	
Gram Özelliği:	
Antibiyogram:	
İzolasyon yeri:	
Üreyen Bakteri:	
Gram Özelliği:	
Antibiyogram:	