

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK PROFİLİ

Dr. Süreyya Gül Yurtsever,¹ Nihan Çeken,¹ Dr. Bahriye Payzın,² Dr. Nükhet Kurultay,¹ Dr. Füsün Topçugil,³ Prof. Dr. Mustafa Demirci¹

¹ İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

² İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

³ İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Febril nötropenik hastalarda genellikle kültür sonucu beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Bu hastalarda başlangıç antimikrobiyal tedavinin uygunluğu ile gelişen infeksiyonun mortalitesi arasında yakın ilişki vardır. Çalışmamızın amacı, febril nötropenili hasta grubunda antimikrobiyal duyarlılık profilinin saptanarak ampirik antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde yardımcı olabilmektir.

Materyal ve Metod: Bu amaçla İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında yatan nötropenik hastalardan gönderilen kan kültür örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BACTEC (Becton Dickinson, USA) kan kültürü sistemlerinde pozitiflik saptanan kan kültürleri değerlendirmeye alınmıştır. Febril nötropeni atağı gelişen ve 196 kültür pozitifliği saptanmış kan kültürü örneği çalışmaya alınmıştır. Patojen kabul edilen izolatların konvansiyonel yöntemlerle identifikasyonu yapılmış, identifikasyonu yapılamayan bakteriler Phoneix TM 100 (Becton Dickinson,

USA) ile tanımlanmıştır. Clinical Laboratory Standards Institute kriterlerine göre disk-diffüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir.

Bulgular: İncelenen 196 izolatın 101'i (%51) Gram pozitif kok, 80'i (%41) Gram negatif çomak ve 15'i (%8) maya olarak tanımlanmıştır. Gram pozitif koklar arasında koagülaz negatif stafilokok izolatlarının %40'ı, *Staphylococcus aureus* izolatlarının %17'si oksasiline dirençli bulunmuştur. En sık izole edilen Gram negatif bakteri *Escherichia coli*'dir. *E.coli* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci trimetoprim-sülfametoksazol (%84) ve siprofloksasine (%76) karşı saptanırken; sefepime %41, piperasilin-tazobaktam %30, imipeneme %21 oranında direnç saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada karbapeneme dirençli suşların artmaya başladığı ve bu suşların hastane kaynaklı çoklu dirençli Gram negatif bakteriler olduğu göze çarpmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, kan kültürü, antimikrobiyal duyarlılık. Nobel Med 2011; 7(1): 74-78

BACTERIAL SPECTRUM AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PROFILE IN BLOOD CULTURES OF PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA

ABSTRACT

Objective: Empirical antimicrobial therapy is usually started in febrile neutropenic patients without having culture results. There is close relation between inappropriate initial antimicrobial therapy and mortality rate due to infections in these patients. The aim of this study was to help to determine the policies of empirical antibiotic usage in febrile neutropenic patients by detecting the antimicrobial susceptibility profile in this group of patients.

Material and Method: In this study, blood cultures taken from neutropenic patients hospitalized at the Departments of Hematology at Izmir Atatürk Research and Treatment Hospital between January 1, 2008 and December 31, 2008 were retrospectively evaluated. Positive blood cultures were entered in the study, if the bacteria were isolated from the BACTEC (Becton Dickinson, USA) blood culture systems. 196 pathogens accepted as pathogen were identified by conventional methods. The conventionaly

unidentified species were identified by Phoneix TM 100 (Becton Dickinson, USA). Antimicrobial susceptibilities were determined by disc diffusion method according to the criteria of Clinical Laboratory Standards Institute.

Results: Of 196 isolates analyzed, 101 (51%) were Gram positive cocci, 80 (41%) were Gram negative bacilli and 15 (8%) were fungi. Among Gram positive cocci 40% of the coagulase negative staphylococci isolates and (17%) of the *Staphylococcus aureus* isolates were resistant to oxacillin. Most frequently isolated Gram negative bacteria were *Escherichia coli* trimethoprim-sulfamethoxazole (84%), ciprofloxacin (76%) were the most resistant antimicrobial agents in *E. coli* species.

Other resistance rate were cefepime (41%), piperacillin-tazobactam (30%), imipenem (21%), respectively.

Conclusion: It was apparent that species resistant to carbapenems show an increasing tendency and these species are hospital originated multiple resistant Gram negative bacteria in this study.

Key Words: Febrile neutropenia, blood culture, antimicrobial susceptibility. *Nobel Med* 2011; 7(1): 74-78

GİRİŞ

İnfeksiyon özellikle altta yatan hematolojik tümörü olan ve kemoterapi alan hastalar başta olmak üzere kanserli hastalarda en önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir.¹ İnfeksiyonlar kanser tedavisinin ve bunun sonucunda oluşan nötropenin en sık komplikasyonudur. İnfeksiyonlar nötropenik hasta grubunda önlenilebilir en sık ölüm nedenidir.^{2,3}

Geçen yüzyılın son 20 yılında, daha önceden tedavi edilemez olarak bilinen pek çok hastalıkta, uygun tedavi yöntemleri sayesinde birçok hastanın yaşam süresini uzatmak, hatta hastaların bir kısmında altta yatan hastalığın tam iyileşmesini sağlamak (kür) olanaklı hale gelmiştir. Ancak bu başarı, hastalarda agresif ve invaziv nitelikte çok sayıda işlemin yapılması ve bunun sonucunda hastaların konak savunma direncinde ortaya çıkan önemli bozukluklar pahasına kazanılmıştır. Bu başarıya karşılık da hastalar çok sayıda değişik fırsatçı enfeksiyonla karşı karşıya kalmıştır. Bu nedenle altta yatan kanseri başarıyla tedavi edilen pek çok hasta bu fırsatçı enfeksiyonlara yenik düşerek yaşamını yitirmektedir.¹

Bakteriyel enfeksiyonlar nötropenik hastalarda başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Nötropenin şiddeti arttığında ve süresi uzadığında enfeksiyon riski artmakta-

Bakteri	Sayı (n)	%
Koagülaz negatif stafillokok	86	47
<i>Escherichia coli</i>	62	34
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	6
<i>Klebsiella</i> spp.	7	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1
<i>Salmonella</i> spp	1	1

dır. Nötropeni beş haftadan daha uzun süreli olduğunda enfeksiyon oluşma sıklığı %100 olabilmektedir.⁴

Febril nötropenik hastalarda genellikle kültür sonucu beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Bu hastalarda başlangıç antimikrobiyal tedavinin uygunluğu ile gelişen enfeksiyonun mortalitesi arasında yakın ilişki vardır. Çalışmamızın amacı, febril nötropenili hasta grubunda enfeksiyon etkenlerini ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin saptanarak ampirik antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde yardımcı olabilmektir. →

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTIMİKROBİYAL DUYARLILIK PROFİLİ

Tablo 2: Gram negatif bakteri izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (R/n)													
	AML	AMC	AK	CN	IMP	TZP	KF	FEP	CAZ	CRO	SCF	CIP	SXT
<i>E. coli</i> (n=62)	23/28	39/56	12/59	16/34	7/62	19/56	26/42	13/51	34/62	16/38	3/40	32/43	25/32
<i>Klebsiella spp.</i> (n=7)	7/7	3/7	0/4	0/3	0/7	0/4	0/2	0/3	0/7	-	3/4	1/7	2/4
<i>P.aeruginosa</i> (n=6)	-	-	0/5	1/5	1/6	4/6	-	1/6	6/6	4/6	3/6	0/6	4/6
<i>A. baumannii</i> (n=3)	-	-	1/3	0/2	1/3	1/3	-	0/3	3/3	3/3	2/3	1/3	1/3
<i>Enterobacter spp.</i> (n=1)	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1	-	-	1/1	0/1
<i>Salmonella spp.</i> (n=1)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	0/1

AML: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulonik asit, AK: Amikasin, CN: Gentamisin, IMP: Imipenem, TZP: Piperasillin-tazobaktam, KF: Sefalekssin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, SCF: Sefoperazon- Sulbaktam, CIP: Ciprofloksasin, SXT: Trimetoprim- Sulfametoksazol.

MATERYAL ve METOD

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında yatan nötropenik hastalardan gönderilen kan kültür örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BACTEC (Becton Dickinson, USA) kan kültürü sistemlerinde pozitiflik saptanan kan kültürleri değerlendirmeye alınmıştır. Febril nötropeni atağı gelişen 89 erkek, 92 kadın hastadan gönderilen ve 196 kültür pozitifliği saptanmış kan kültürü örneği çalışmaya alınmıştır. Patojen kabul edilen izolatların konvansiyonel yöntemlerle identifikasyonu yapılmış, identifikasyonu yapılamayan bakteriler Phoneix TM 100 (Becton Dickinson, USA) ile tanımlanmıştır. Clinical Laboratory Standards Institute kriterlerine göre disk-diffüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir.⁵

BULGULAR

İncelenen 196 izolatın 101'i (%51) Gram pozitif kok, 80'i (%41) Gram negatif çomak ve 15'i (%8) maya olarak tanımlanmıştır. Tablo 1'de kan kültürü örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar, Tablo 2'de Gram negatif bakteri izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, Tablo 3'de Gram pozitif bakteri izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları belirtilmiştir.

En sık izole edilen Gram negatif bakteri *E.coli*'dir. *E.coli* suşlarında antibiyotik direnç oranları sırasıyla ampisilin %82 (23/28), trimetoprim- sulfametoksazol %78 (25/32), siprofloksasin %74 (32/43), amoksisilin-klavulonik asit %69 (39/56), sefalekssin %61 (26/42), seftazidim %54 (34/62), gentamisin %47 (16/34), seftriakson %42 (16/38), piperasillin-tazobaktam %33 (19/56), sefepim %25 (13/51), amikasin %20 (12/59), imipenem %11(7/62), sefoperazon- sulbaktam %7(3/40) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada karbapeneme dirençli suşların artmaya başladığı ve bu suşların hastane kaynaklı çoklu dirençli Gram negatif bakteriler olduğu göze çarpmaktadır.

Gram pozitif koklar arasında koagülaz negatif stafilokok izolatlarının (KNS) %40'ı, *S. aureus* izolatlarının %17'si oksasiline dirençli bulunurken, glikopeptid direnci tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Nötropenik hastalardaki ölümcül infeksiyonların yarından çoğu bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda Gram negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak Gram pozitif mikroorganizmaların infeksiyon etkeni olma sıklığı giderek artmaktadır.^{4,6} Gram pozitif infeksiyonların sıklığının artış nedenleri prospektif çalışmalarda gösterilememiştir. Ancak yüksek olasılıkla bu durumdan hastalarda kalıcı IV kateterlerin artan kullanımı, başlangıçtaki ampirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun Gram pozitiflere zayıf etki göstermesi ve ciddi oral mukozit ve diyareye yol açan kemoterapötik ajanların kullanımı sorumlu tutulmaktadır.⁷ Gram pozitif bakteremilerin yaklaşık olarak %80-85'ine KNS, viridans streptokoklar, *S. aureus*, enterokok türleri neden olmaktadır. Kalan %15-20'lik kısımdan ise *S.pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri ve bazı anaerobik bakteriler sorumludur.

Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda Celkan ve ark.⁸ febril nötropenik hasta hemokültürlerinin %16'sında, Savaş ve ark.⁹ 238 febril nötropenik hastada yaptıkları çalışmada %10 kan kültüründe üreme saptamışlar.

Gram negatif basil ve Gram pozitif kokların sıklığını Savaş ve ark.⁹ sırasıyla %22,7, %68,2, Bakır ve ark.¹⁰ sırasıyla %40,3 ve %31,7, Dikici ve ark.¹¹ sırasıyla %43,7 ve %56,3, Akan ve ark.¹ %56,8 ve %43,2 olarak bildirmişlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda Gram negatif basillerin tekrar ilk sırayı aldıkları görülmektedir. Chen ve ark.¹² Gram negatifleri %57, Gram pozitifleri %32, Cattaneo ve ark.¹³ sırasıyla %54,7 ve %45,3 oranında saptamışlardır. Malezya da Baskaran ve ark. (14) 2004-→

2005'de yaptıkları retrospektif çalışmada 67 hastada 116/120 febril atakta %43,1 bakteriyemi saptamışlardır. Gram negatifler %60,3 üremiş ve en sık üreyen Gram negatif *E.coli* iken, Gram pozitifler %23 oranında ürediği ve en sık üreyen bakterinin KNS olduğu saptanmıştır. Gram negatif bakteriyemilerin hastalarda neden olduğu mortalitenin Gram pozitiflere kıyasla çok daha yüksek olduğu dikkate alındığında, febril nötropenik hastaların yattıkları merkezin epidemiyolojik etken-direnç verilerine göre Gram negatif bakterilere yönelik antibiyotiklerle tedavinin kaçınılmaz bir zorunluluk olduğu ortaya çıkmaktadır.

MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) çalışmaları (1994-2005) Gram negatif basil sıklığını %33,6, *E. coli* %41, *P. aeruginosa* %24, *Klebsiella* spp. %11 ve Gram pozitif kokların sıklığını %56,7, KNS %50, streptokok %27, *S. aureus* %9 olarak bildirmiştir.¹⁵

Nötropenik hastaların kan kültürlerinde en sık izole edilen Gram pozitif bakteri olan KNS'leri *S.aureus* takip etmektedir.^{3,4,16} Gram negatif bakterilerde en önemli etkenler *E. coli*, *K.pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gelmektedir.^{4,17-19} Yapılan değişik çalışmalarda Butt ve ark. KNS, *S.aureus*, *E.coli*,⁴ Escanda ve ark. KNS, *E.coli*, *S.aureus*,²⁰ Mortlock ve ark. KNS, *E.coli*,²¹ Özyay ve ark. ise *E.coli*, KNS ve *Klebsiella*,³ Dikici ve ark. *S.aureus*, *E.coli*¹¹ izolatlarını en sık izole edilen bakteriler olarak sıralamışlardır. Çalışmamızda nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen patojenler içinde KNS'ler ilk sırada yer alırken, bunu *E.coli* ve *S.aureus* takip etmektedir. Mortlock çalışmasında KNS'lerin ilk sıralarda olduğunu, ikinci sırayı *E.coli* aldığını belirtmişti.²¹

Febril nötropenik hastalar için çeşitli ampirik tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Ancak, bu protokollerin her bölgeye özgü düzenlenmiş olması gereklidir. Zira, bölgeden bölgeye patojen profili ve antimikrobiyal duyarlılık spektrumu farklılık gösterebilmektedir. Hastanemizdeki hematoloji kliniği ampirik tedavide öncelikli olarak piperasillin-tazobaktam, sefepim, sefoperazon- sulbaktamla monoterapiyi tercih etmişler-

dir. Eğer kateter infeksiyonu düşünülüyorsa glikopeptidle kombinasyon tedavisi verilmektedir.

Çalışmamızda *E.coli*'de antibiyotik direnç oranları sırasıyla ampisilin %82, trimetoprim-sulfametoksazol %78, siprofloksasin %74, amoksisilin-klavulonik asit %69, sefalekssin %61, seftazidim %54, gentamisin %47, seftriakson %42, piperasillin-tazobaktam %33, sefepim %25, amikasin %20, imipenem %11, sefoperazon- sulbaktam %7 olarak belirlenmiştir. Direnç oranlarına bakıldığında ampirik tedavide doğru bir yaklaşım olduğu ancak direnç oranı bakımından sefoperazon-sulbaktamın tercih edilmesinin daha faydalı olacağı ortaya çıkmaktadır.

Özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sentezi bazı penisilin ve sefalosporin türevlerine karşı direnç geliştirmesi nedeniyle bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Kinolon profilaksisinin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde bu ilaçlara dirençli *E. coli* ile infeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir. Ayrıca, kinolon profilaksisi hiç kullanılmayan merkezlerde de Gram negatif bakterilerde kinolon direncinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.^{13,22} Bizim hastanemizde de kullanılmamasına rağmen %74 oranında siprofloksasin direnci mevcuttur.

Celkan ve ark.⁸ non-fermentatiflerin sırasıyla piperasillin-tazobaktam'a %77, seftazidim'e %70, netilmisin'e %63 duyarlılık gösterdiğini belirtmişlerdir. Velasco ve ark.²³ *Acinetobacter* izolatlarında seftazidim direncini %40 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda üreyen nonfermentatif bakteri sayısı az olsa da *P.aeruginosa* ve *A. baumannii*'de sırasıyla imipenem'e (1/6) ve (1/3), sefepim'e (1/6) ve (0/3), piperasillin-tazobaktam'a (4/6) ve (1/3), sefoperazon-sulbaktam'a (3/6) ve (2/3) oranında direnç saptanırken tüm suşlarda seftazidim direnci saptanmıştır. *P.aeruginosa*'da kinolon direnci saptanmazken, *A. baumannii*'de (1/3)'de saptanmıştır. Piperasillin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam'a nonfermentatiflerin direnç oranlarının gittikçe yükselmekte olduğu gözlenmiş ve hematoloji kliniğinin ampirik tedavi protokolünde olmaları→

Tablo 3: Gram pozitif bakteri izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (R/n)

	P	OX	VA	TEC	DA	SXT	E	CN	CIP	LZD	TE	RIF	C
MSKNS (n=52)	42/52	0/52	0/52	0/52	14/21	11/21	18/41	2/9	12/44	0/52	1/17	3/29	5/34
MRKNS (n=34)	29/34	34/34	0/34	0/34	8/15	6/12	8/14	9/14	10/26	0/34	4/14	8/25	15/23
MSSA (n=10)	9/10	0/10	0/10	0/10	0/5	0/1	5/9	0/1	0/10	0/10	0/7	0/9	2/7
MRSA (n=2)	0/2	2/2	0/2	0/2	1/1	-	1/1	-	1/2	0/2	1/1	0/2	0/2
<i>E. fecalis</i> (n=3)	3/3	-	0/3	0/3	-	-	-	-	2/2	0/3	2/3	-	-

MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafylokok, MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafylokok, MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*.
P: Penisilin, OX: Oksasilin, VA: Vankomisin TE: Teikoplanin, DA: Klindamisin, SXT: Trimetoprim- Sulfametoksazol, E: Eritromisin, CN:Gentamisin, CIP:Ciprofloksasin, LZD: Linezolid, TE: Tetrasiklin, RIF: Rifampisin, C:Kloramfenikol.

neniyle kullanırken dikkatli olmaları gerektiğine karar verilmiştir.

Velasco ve ark.²³ KNS'lerin %77,5'i, *S.aureus* izolatlarının %18,7'si oksasiline dirençli olarak saptamışlar ve bu oranların hastaların daha önce antibiyotiklere maruz kalıp kalmamaları ve hastanede yatış süreleri ile ilgili olarak değişebileceğini belirtmişlerdir. Celkan ve ark.⁸ *S.aureus* izolatlarının %50'sini ve KNS izolatlarının %18'ini metisilin dirençli olarak saptamışlardır. Çalışmamızda KNS'lerin %40'ı, *S. aureus* izolatlarının %17'si oksasiline dirençli bulunurken, glikopeptid direnci tespit edilmemiştir.

Febril nötrojenik hastada infeksiyon etkenine yönelik hızlı ve erken tedaviye başlanması yaşamsal öneme sa-

hiptir. Laboratuvarlara düşen görev, doğru sonuçların hızlı bir şekilde çıkartılarak kliniklere ulaştırılmasıdır. Bu olgularda, antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi artıracak için mikrobiyolojik sonuçlar beklenmeksizin ampirik tedavi başlanıp yakın gözlem gerekmektedir. Ampirik tedavilerin seçimine karar verebilmek için, bakteriyemisi olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen etkenlere ilişkin verilerin sürekli olarak izlenmesi ve ampirik tedavi protokollerinin belirlenmesinde o hastaneye özgü lokal özelliklerin yansıtılması mutlak gereklidir.

Sonuçların farklılığı, her merkezin kendi mikroorganizma florasını ve hijyenik durumunu yakından izleyerek tedavi protokolü oluşturması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Süreyya Gül Yurtsever İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR sgul71@yahoo.com
✓	GÖNDERİĞİ TARİHİ: 07 / 03 / 2010 • KABUL TARİHİ: 05 / 04 / 2010

KAYNAKLAR

- 1 Akova M. Febril Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Tedavisi. Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi 2004; 2: 174-178.
- 2 Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases 2009; 9: 97-107.
- 3 Akan ÖA. İbn-i Sina Hastanesi'nde febril nötrojenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. Turk J Haematol 2003; 20: 227-231.
- 4 Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. J Ayub Med Coll Abbottabad 2004; 16: 18-22.
- 5 Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement, M100-S18. CLSI, Wayne, PA, USA, 2008.
- 6 de Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 3090.
- 7 Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 377-382.
- 8 Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötrojeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. ANKEM Dergisi 2006; 20: 4-9.
- 9 Savaş L, Yıldırım T, Önen Y, ve ark. Febril ve afebril nötrojenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. KLİMİK Dergisi 2005; 19: 32-35.
- 10 Bakır M, Yalçın N, Dökmetaş İ, Boz M. Sepsis: 104 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni 1995; 29: 189-194.
- 11 Dikici N, Ural O. Febril nötrojenik olgularda bakteriyemi. İnfeksiyon Dergisi 2002; 16: 11-16.
- 12 Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. J Formos Med Assoc 2004; 103: 526-532.
- 13 Cattaneo G, Quaresmini, S. Casari, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with hematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 721-728.
- 14 Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. International Journal of Infectious Diseases 2007; 11: 513-517.
- 15 Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. International journal of antimicrobial agents 2007; 30: 51-59.
- 16 Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004; 3: 7.
- 17 Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. Cancer Treat Res 1995; 79: 1-30.
- 18 Akova M. Febril nötrojenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak Gram negatif bakterilerin dönüşü. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu, 22-25 Şubat 2001 Antalya. Kongre kitabı, 0-13.
- 19 Aksu G, Ruhi MZ, Akan H, et al. Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 201-205.
- 20 Escande MC, Herbrecht R. Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. Support Care Cancer 1998; 6: 273-280.
- 21 Mortlock S. Bacteraemia among patients attending a cancer hospital in Lahore, Pakistan. Br J Biomed Sci 2000; 57: 119-125.
- 22 Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Flora 2004; 9: 5-28.
- 23 Velasco E, Byington R, Martins CS, et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 542-549.