



Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropeni Atakları Sırasında Alınan Burun Kültürlerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Nasal Cultures in Patients with Hematological Malignancies During Febrile Neutropenic Episodes

Mehmet Uluğ, Celal Ayaz*, Mustafa Kemal Çelen*

Özel Ümit Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Eskişehir, Türkiye

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Febril nötropeni, kanser tedavisinin en yaygın komplikasyonlarından biridir. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır. Bu çalışmada, febril nötropeni olgularında nazal *S. aureus* taşıyıcılığının sıklığı ile bu kökenlerde metisilin direncinin araştırılması ve bu olgularda eş zamanlı alınan kan ve burun kültürü sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Hematolojik malignitesi olan 51 hastanın febril nötropeni atakları sırasında kan ve burun kültürleri alındı. Tüm *S. aureus* ve Gram-negatif izolatlarının oksasilin ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılıkları NCCLS önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmada, Mart 2006 ile Eylül 2006 tarihleri arasındaki döneme ait kan ve burun kültürleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Olgularda genel nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı %23.5 olarak tespit edildi. Kan kültüründen ise dokuz hastada (%17.5) üreme saptanırken, olguların %87.5'inde bakteri izole edilemedi. Olguların kan ve burun kültürlerinden izole edilen etkenlerde genel benzerlik oranı %17.5 iken, kökenlerin çalışılan antibiyotiklere direnç durumları göz önüne alındığında bu oran %11.7 olarak bulundu.

Sonuç: Febril nötropenili hasta gruplarında dönem dönem yapılacak sürveyans kültürlerinin, etken patojenin tespit edilemediği olgularda, tedavisini düzenleyen hekime olası etkenler hakkında fikir verebileceğini düşünmekteyiz. (*Haseki Tıp Bülteni* 2012; 50: 136-41)

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, nazal taşıyıcılık, *Staphylococcus aureus*, sürveyans kültürü

Abstract

Aim: Febrile neutropenia is a common complication in patients receiving cancer treatment. According to the results of several investigations, bacterial infections are the most common causes of morbidity and mortality in these patients. In this study, we aimed to determine the prevalence of nasal carriage of *S. aureus* in patients with febrile neutropenia, to assess the frequency of methicillin resistant *S. aureus*, and to compare the blood and nasal cultures in these patients.

Methods: Nasal and blood cultures were performed in 51 patients with hematological malignancies during febrile neutropenic episodes. Antimicrobial susceptibilities of all *S. aureus* and Gram-negative strains were evaluated by disc diffusion method according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) for oxacillin and several other antibiotics.

Results: In this study, blood and nasal cultures obtained between March 2006 and September 2006 were evaluated retrospectively. The overall nasal *S. aureus* carriage rate was 23.5%. On the other hand, of all blood cultures performed in 51 patients, nine (17.5%) were positive and the bacteria were not isolated in 87.5% of patients. The overall compliance rate of strains isolated from both blood and nasal cultures was 17.5%, while it was 11.7% when considering the status of strains resistant to antibiotics studied.

Conclusion: It is concluded that, the surveillance cultures made occasionally in patients with febrile neutropenia may give an idea to the physicians in cases in which the causative pathogen cannot be determined. (*The Medical Bulletin of Haseki 2012; 50: 136-41*)

Key Words: Febrile neutropenia, nasal carriage, *Staphylococcus aureus*, surveillance culture

Giriş

Günümüzde kanser tedavisinde çok ilaçlı kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve daha yüksek dozların kullanılması

bir taraftan tedavi başarısını artırmakta diğer taraftan da gelişen nötropeni tablosu, hastaları ağır ve atipik seyirli enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir (1). Febril nötropeni (FEN); Ulusal Febril Nötropeni Derneği Çalışma Gurubu'nun hazırladığı

Bu çalışma, XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 25–29 Mart, 2009, Lara, Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Uluğ

Özel Ümit Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Eskişehir, Türkiye

E-posta: mehmetulug21@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 03 Mayıs 2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25 Temmuz 2012

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

kılavuzda, ateşin oral veya aksiller olarak bir kez 38.3 °C'den yüksek veya 1 saat süre ile 38-38.2 °C olması ve nötrofil sayısının 500/mm³'den az olması veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen şartların birlikteliği olarak ifade edilmektedir (2). Özellikle nötropenin derin (<100/mm³) ve süresinin uzun olması (>10 gün) enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Bunun yanı sıra bu hastalarda fagositik savunma işlevlerindeki bozukluklar, hücrel ve humoral immün yanıt bozukluğu, çeşitli nedenlerle anatomik bariyerlerde ortaya çıkan bozukluklar, primer hastalığa bağlı obstrüktif olaylar, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, hastalara uygulanan çeşitli medikal tedaviler ve aletsel girişimler de enfeksiyon gelişimi açısından önemli risk faktörleridir (3). FEN'li olgularda ateşin %75-85 oranında nedeni enfeksiyonlar olup, Gram-pozitif etkenlerin çoğunluğunun endojen flora kaynaklı olduğu belirtilmektedir (4,5). FEN tablosundan sorumlu tutulan başlıca etkenler şunlardır: Gram-pozitif olarak koagülaz-negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklar; Gram-negatif olarak ise *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. *Candida* ve *Aspergillus* gibi etkenlerin neden olduğu fungal enfeksiyonlar ise nötropenin uzadığı daha ileri dönemlerde gözlenmektedir (6).

Nazal *S. aureus* taşıyıcılığının (NSAT) prevalansı; diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve kronik dermatit gibi kronik hastalıklar ile yaş, ırk, bölgesel farklılıklar, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatma gibi birçok parametreden etkilenmektedir (7). NSAT otoenfeksiyonlara yatkınlık sağlamakla birlikte bakterinin ortama yayılmasına ve metisiline dirençli kökenlerin oluşmasına neden olmaktadır (8). Bununla birlikte, hastaneye yatan hastaların %20-30'u ilk 5-10 gün içinde o hastanede yaygın olan köken ile kolonize olmaktadır (9). Dolayısıyla NSAT'nın belirlenmesi ve tedavisi, enfeksiyon kontrol yöntemlerinin temel basamaklarından biri olup, bu bakterilerin etken olduğu hastane enfeksiyonlarının sıklığını da azaltmaktadır.

Bu çalışma, literatür verileri ışığında ülkemizde FEN olgularında atak sırasında NSAT taramasının yapıldığı ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmada, bu olguların kan ve burun kültürlerinden izole edilen etkenlerin karşılaştırılıp, uyum analizinin yapılması ve bunların çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Mart 2006 ile Eylül 2006 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile Hematoloji servislerinde yatan, hematolojik malignitesi olan 51 hastanın febril nötropeni atakları sırasında alınan kan ve burun kültürleri geriye dönük

olarak değerlendirildi. Nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olan ya da 500-1000/mm³ arasında olduğu halde hızla 500/mm³'ün altına düşme eğilimi gösteren hastalarda ateşin bir kez 38.3 °C'nin üzerine çıkması ya da en az bir saat 38 °C'nin üzerinde kalması FEN olarak tanımlandı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar, FEN atağı öncesinde profilaktik amaçla ya da başka bir enfeksiyon nedeniyle antibiyotik almamaktaydı.

FEN tablosunda olan her hasta için 30 dakika arayla en az iki şişe kan kültürü alındı. Santral venöz kateteri olan hastalardan, biri kateterden olmak üzere farklı periferik venlerden üç şişe kan kültürü alındı. Kan kültürü için üremeyi sinyalle saptayan otomatize BACTEC-9240 (Becton-Dickinson, Maryland, USA) sistemi kullanıldı. Burun sürüntü örnekleri ise, her iki taraf burun konkasının 1/3'lük ön kısmından steril serum fizyolojikle ıslatılmış pamuklu eküvyonlarla sağa ve sola birkaç kez çevirmek suretiyle alındı. Alınan örnekler %5 koyun kanlı agar ve EMB (Eosin Metilen Blue) agara azaltma yöntemi ile taze ekim yapılarak, etüvde 37 °C'de 24-48 saat inkübe edildi. Besiyerlerinde 10 koloniden fazla üreme olanlar anlamlı olarak kabul edildi, daha az sayıda koloni üreyen örnekler değerlendirilmeye alınmadı. Bakteri tanımlanmasında ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesinde Sceptor (Becton-Dickinson, Maryland, USA) mikrodilüsyon sistemi ile konvansiyonel yöntemler kullanıldı. Kanlı agar ve EMB agarda üreyen bakterilerin koloni morfolojisi ve üreme özellikleri incelendi. Daha sonra Gram boyama yapıldı. Gram negatif olan bakterilere oksidaz testi uygulanırken, Gram pozitif koklar ise hemoliz reaksiyonu, katalaz ve koagülaz testinin sonucuna göre identifiye edildi. İzole edilen kökenler Mac Farland 0,5 bulanıklık standardına göre süspansiyon haline getirilip, %4 NaCl içeren Mueller-Hinton besiyerine ekilerek, NCCLS M2-A7 ve M100-S11 standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle metisilin (1 µg oksasilin içeren disk ile) ve bazı antibiyotiklere (penisilin G, eritromisin, ampicilin-sulbaktam, klindamisin, rifampisin, gentamisin, siprofloksasin, fusidik asit, trimetoprim-sülfametoksazol, teikoplanin, seftriakson, seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve imipenem) duyarlılıkları araştırıldı (10,11). Duyarlılık testleri için ticari olarak hazırlanan diskler (Oxoid, UK) kullanıldı. Yirmi dört saatlik inkübasyondan sonra inhibisyon zon çapları ölçüldü ve metisilin duyarlılığı için oksasilin inhibisyon zon çapı 13 mm'den büyük olanlar duyarlı, 13 mm'den küçük olanlar (orta derece duyarlı olanlar dâhil) dirençli olarak kabul edildi (7).

Bulgular

Çalışmaya alınan 51 hastanın 30'u (%58.8) erkek, 21'i (%41.2) kadın olup, yaş ortalaması 42.6±17.3 yıl (yaş aralığı 17-72) olarak tespit edildi. Olguların altta yatan hematolojik

hastalıkları Tablo 1’de belirtilmiş olup, bu olguların %37.2’si (n=19) akut miyelositer lösemi, %15.7’si (n=8) Hodgkin lenfoma ve %11.8’i (n=6) akut lenfositer lösemi tanısı almış idi.

Tablo 2’de de görüldüğü gibi, FEN atakları sırasında alınan kan kültürlerinde dokuz olguda (%17.5) üreme saptanırken, olguların %87.5’inde bakteri izole edilememiştir. Bu olguların beşinde metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS), ikisinde *P. aeruginosa* ve birer olguda *E. coli* ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izole edilmiştir. Olgulardan alınan burun kültürlerinin ise %76.6’sında (39/51) stafilocok kökenleri tespit edilirken, bu kökenlerden %30.7’si (12/39) *S. aureus* olarak tanımlanmış ve *S. aureus* kökenlerinin %33.3’ünde (4/12) metisiline direnç görülmüştür. Stafilocok kökenlerinde genel

metisilin direnci ise %51.3 (20/39) olarak saptanmıştır. Olgularda genel NSAT oranı ise %23.5 (12/51) olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, *E. coli* (n=2), *P. aeruginosa* (n=2) ve *Klebsiella pneumoniae* (n=1) izole edilen Gram-negatif bakteriler olup, bir olguda da *Candida albicans* izole edilmiştir. Hastaların %11.8’inin (n=6) burun kültüründe ise üreme olmamıştır. İzole edilen Gram-negatif bakterilerin tümü genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kökenler olarak belirlenmiş olup, stafilocok kökenlerinin ve Gram-negatif bakterilerin diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 1. Olgularda saptanan hematolojik malignitelerin oranları

	n	%
Akut miyelositer lösemi	19	37.2
Hodgkin lenfoma	8	15.7
Akut lenfositer lösemi	6	11.8
Multipl myelom	5	9.8
Kronik lenfositer lösemi	3	5.9
Kronik miyelositer lösemi	3	5.9
Non-Hodgkin lenfoma	3	5.9
Miyelodisplastik sendrom	2	3.9
Saçlı hücreli lösemi	2	3.9

Tablo 2. Olguların kan ve burun kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar

	Burun		Kan	
	n	%	n	%
MRKNS	16	31.4	5	9.8
MSKNS	11	21.6	-	-
MSSA	8	15.7	-	-
MRSA	4	7.9	1	1.9
<i>P. aeruginosa</i>	2	3.9	2	3.9
<i>E. coli</i>	2	3.9	1	1.9
<i>K. pneumoniae</i>	1	1.9	-	-
<i>C. albicans</i>	1	1.9	-	-
Üreme yok	6	11.8	42	82.5

(n= Olgu sayısı, MSSA= Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA= Metisiline dirençli *S. aureus*, MSKNS= Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok, MRKNS= Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok)

Tablo 3. Olguların kan ve burun kültürlerinden izole edilen etkenlerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

	MSSA (n=8)	MRSA (n=5)	MSKNS (n=11)	MRKNS (n=21) n (%)	<i>E. coli</i> (n=3)	<i>P. aeruginosa</i> (n=4)	<i>K. pneumoniae</i> (n=1)
SAM	4 (50)	5 (100)	5 (45.4)	15 (71.4)	3 (100)	4 (100)	1 (100)
Eritromisin	6 (75)	4 (80)	5 (45.4)	15 (71.4)	-	-	-
Fusidik asit	1 (12.5)	1 (20)	3 (27.2)	6 (28.6)	-	-	-
Gentamisin	6 (75)	3 (60)	6 (54.5)	15 (71.4)	2 (66.6)	4 (100)	1 (100)
Klindamisin	4 (50)	3 (60)	5 (45.4)	14 (66.6)	-	-	-
Penisilin G	7 (87.5)	5 (100)	9 (81.8)	21 (100)	-	-	-
Rifampisin	1 (12.5)	1 (20)	0	5 (23.8)	-	-	-
Siprofloksasin	3 (37.5)	3 (60)	5 (45.4)	11 (52.4)	2 (66.6)	2 (50)	1 (100)
Teikoplanin	0	0	0	0	-	-	-
TMP-SXT	0	1 (20)	0	9 (42.8)	2 (66.6)	4 (100)	1 (100)
Ampisilin	-	-	-	-	3 (100)	4 (100)	1 (100)
Amikasin	-	-	-	-	1 (33.3)	0	1 (100)
Seftazidim	-	-	-	-	3 (100)	4 (100)	1 (100)
Seftriakson	-	-	-	-	3 (100)	4 (100)	1 (100)
PIP-TAZ	-	-	-	-	3 (100)	4 (100)	1 (100)
İmipenem	-	-	-	-	0	0	0

(n= Olgu sayısı, MSSA= Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA= Metisiline dirençli *S. aureus*, MSKNS= Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok, MRKNS= Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok, SAM= Ampisilin-sulbaktam, TMP-SXT= Trimetoprim-sülfametoksazol, PIP-TAZ= Piperasilin-tazobaktam)

Olguların kan ve burun kültürlerinden izole edilen etkenler, çalışılan antibiyotiklere direnç durumları göz önüne alınarak karşılaştırıldığında, olguların %11.7'sinde (6/51) aynı direnç oranlarına sahip etkenler izole edilmiştir. Bu etkenler MRKNS (n=3), *P. aeruginosa* (n=2) ve MRSA (n=1) olarak saptanmıştır.

Tartışma

Son yıllarda destek tedavilerindeki gelişmeler nedeniyle kanser hastalarının yaşam sürelerinde önemli düzelmeler sağlanmış olmakla birlikte, enfeksiyonlar kemoterapiye bağlı FEN gelişen hastalarda morbidite ve mortalite nedeni olarak hala önemini korumaktadır (12,13). Bu hastalarda enfeksiyonların gelişiminde etkili faktörlerden bahsederken en çok göz ardı edilen faktör, insanın normal deri ve mukoza florasıdır (14,15). İnsanın hayatı boyunca genelde durağan kalan bu mikroorganizma topluluğu kimi zaman zararlı patojenlerle yarışarak bağışıklık sistemine yardım etmekte, kimi zaman ise hastalığı başlatan esas neden olabilmektedir. Bu hastalarda en önemli enfeksiyon kaynağı kemoterapiye bağlı mukozal hasar oluşan gastrointestinal sistemdir. Kateter varlığı veya sık enjeksiyon nedeni ile deri bütünlüğün bozulması da mikroorganizmaların deri yolu ile vücuda girişine olanak hazırlar. Bununla birlikte, bu hastalarda ağız ve boğaz, solunum sistemi, deri, yumuşak doku, perianal bölge ve üriner sistem de enfeksiyon odağı olabilir (14).

FEN tanısı konulan hasta en kısa sürede enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmeli ve enfeksiyon kaynağını ortaya koymak için mikrobiyolojik dökümantasyona yönelik incelemeler yapılmalıdır. Bu hastalarda enflamasyona ait semptom ve bulgular görülemeyebilir (3). Bu duruma örnek olarak da pnömonili bir hastada akciğer dinleme bulgularının olmaması, üriner sistem enfeksiyonunda idrarda lökosit görülmemesi ve menenjitli hastalarda serebrospinal sıvısının normal bulunması verilebilir. FEN'li hastaların %20-25'inde bakteriyemi, %25'inde bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, %25'inde klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ateşin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (5). Ancak hastaların önemli bir bölümü ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavisine cevap verdiğinden, ateşin nedeni klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen enfeksiyona da bağlı olabilir. Hastaların %5-10'unda ise ateş nedeni ilaç kullanımı, kan ürünleri transfüzyonu ve tümör nekrozu gibi enfeksiyon dışı sebepler de olabilir (15). Bununla birlikte, akut lösemili hastalarda, kantitatif ve fonksiyonel nötropeni sonucunda ağır Gram-negatif bakteri enfeksiyonu riski artmışken, kronik lenfositler lösemi ve multipl miyelom vakalarında stafilkoklar, streptokoklar ve özellikle pnömokoklar gibi invazif bakterilere

karşı duyarlılık artmıştır. Bunun tersine lenfoma hastalarında ise hücrel immünite hasarlı olduğundan viral ve fungal enfeksiyon riski artmıştır (17). Sunulan çalışmada da olguların %17.5'inde bakteriyemi tespit edilmiş olup, bu oran literatür ile uyumlu bulunmuştur (4,14,15).

FEN'li hastalarda enfeksiyonların epidemiyolojisi ve başlıca enfeksiyon etkenleri sürekli değişmekte ve bakteriyel direnç oranı da artmaktadır (14). Yetmişli yıllarda FEN'li hastalarda Gram-negatif bakteriler daha sık enfeksiyonlara neden olurken, seksenli yıllarda koagülaz negatif stafilkoklar başta olmak üzere Gram-pozitifler ön plana çıkmıştır. Doksanlı yılların sonlarında Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler benzer oranlarda izole edilirken 2000'li yılların başında tekrar Gram-negatif etkenler ön plana çıkmıştır (18). Diğer taraftan kanserli hastalarda mikrobiyal kolonizasyonda değişikliklere de sıklıkla rastlanmaktadır. Bu bağlamda, Willke ve arkadaşları (19) ile Çetin ve arkadaşlarının (20) çalışmalarında, FEN'li hastalarda orofaringeal bakteriyel kolonizasyonun yüksek oranda görüldüğü ve bunun sıklıkla Gram-negatif etkenlerle olduğu, Bergmann'ın çalışmasında (21) ise bazı hastalarda normal flora elemanları saptanamaz hale gelirken bazılarında da *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Enterococcus faecalis* ve *Candida* türlerinin oral mikroflorada kantitatif olarak baskın hale geldikleri gösterilmiştir. Sunulan çalışmada da normal burun florasının %9.8 oranında Gram-negatif etkenlerle ve %23.5'inin ise *S. aureus* kökenleri ile kolonize olduğu saptanmıştır.

FEN'li hastalarda ataklardan önce yapılan sürveyans kültür çalışmalarıyla gerçek enfeksiyon etkenlerinin %85'i izole edilebildiği belirtilmekle birlikte, daima sistemik enfeksiyon ve bakteriyemi habercisi olan *P. aeruginosa* dışında, sürveyans kültürlerinden elde edilen bakterilerin önemini belirlemek zordur (4). Celkan ve arkadaşlarının (5) çalışmasında, çocuk hastalarda daha önce boğazda saptanan mikroorganizmaların genellikle bakteriyemilerde saptananlarla aynı olduğu görülmüşken, Kramer ve arkadaşlarının (22) yaptıkları bir sürveyans çalışmasında, 271 kanser hastasının 652 nötropenik ateş epizodunda, burun, boğaz, idrar ve gaita kültürleri değerlendirilmiş ve enfeksiyon etkeni olabilen organizmalarla hastaların %62'sinin kolonize olduğu bulunmuştur. Bu bulguları destekleyen benzeri çalışmalar da olduğu gibi (19,20,23), sürveyans kültürlerinin klinik kullanılabilirliğinin sınırlı olduğunun belirtildiği çalışmalar da bulunmaktadır (24,25). Bununla birlikte, enfeksiyon için yordayıcı herhangi bir vücut bölgesi yoktur ve her zaman potansiyel enfeksiyon etkeni olabilecek başka mikroorganizmalar da bu kültürlerden izole edilebilmektedir. Bu nedenle gerçek etkeni ayırt etmek zordur; gerçek etken, kontamine olmayan kan kültürlerinde üreyen etkenlerdir (4). Penack ve arkadaşlarının (26) çalışmasında atak dışı ve atak döneminde alınan kan kültürlerinde olguların %6.7'sinde,

sunulan çalışmada ise olguların %11.7'sinde kan ve burun kültürlerinden aynı etkenler izole edilmiştir. Bu çalışmada iki hastanın kan ve burun kültürlerinden aynı antibiyotik direnç özelliklerine sahip *P. aeruginosa* türlerinin izole edilmesi anlamlı bulunmuştur. Ancak çalışmamızda, etkenlerin aynı kökenden olup olmadığı konusunun antibiyotik duyarlılıkları göz önüne alınarak belirlenmesi, bir başka deyişle genotiplendirmenin yapılmamış olması, çalışmanın eksik tarafı olarak gözükmektedir.

Kronik hastalıkların varlığı NSAT oluşumunda önemli bir faktördür. Kronik hastalıklar nedeniyle vücudun savunma sisteminin zayıflaması, bu hastalıkların tedavisi ve kontrolü amacıyla sık sık hastane ortamına girilmesi ve hastane ortamında yoğun antibiyotik kullanımına bağlı dirençli kökenlerin gelişmesi kronik hastalığı olanlarda burun taşıyıcılığı riskini artırmaktadır (27). NSAT oranı; incelenen topluma, hastaneye ve hatta aynı hastane içinde üniteden üniteye göre değişebilmektedir. Genel olarak toplumda NSAT oranları %10-40 arasında değişirken (7), sunulan çalışmadaki hasta grubunda bu oran %23.5 olarak saptanmış olup, görülme sıklığı toplumla benzer bulunmuştur. NSAT, *S. aureus*'a bağlı gelişen enfeksiyonlarda anahtar rol oynamaktadır. NSAT olanlar sıklıkla ellerinde de aynı etkeni taşıdıkları için insanlarda enfeksiyonlara neden olan stafilokokların kaynağı yine insanların kendileridir (9). Dolayısıyla hematolojik maligniteli hastaların dönem dönem NSAT yönünden taranmaları ve pozitif olanların uygun yöntemlerle tedavi edilmelerinin bu hasta grubunda sıklıkla izlenen *S. aureus* enfeksiyonlarının prevalansının azalmasına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

FEN'li hastalarda giderek artan boyutta sorun oluşturan bir diğer mikroorganizma grubu da funguslardır. Hastalarda uzun süren ciddi nötropenik ataklar ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı fungal kolonizasyona ve enfeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır. En sık etken olan funguslar ise, *Candida* ve *Aspergillus* kökenleridir (15). Sunulan çalışmada da bir hastanın burun kültüründen *C. albicans* izole edilmiştir ancak fungus açısından kan kültürü dışındaki kültürlerin pozitif oluşunun gerçek enfeksiyonu yansıtmadığı ve kolonizasyona bağlı olabileceği göz önüne alınarak (14), bu sonuç kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, bu hastalarda özellikle paranasal sinüsler üzerindeki ağrı hissi ve kanlı burun akıntısı, fungusların etken olduğu bir sinüziti düşündürmeli ve cerrahi küretajla örnek alınarak tanı doğrulanmalıdır (28).

Sonuç olarak, her ne kadar sürveyans kültür incelemeleri rutin olarak önerilmese de, FEN'li hastaların takibinin yapıldığı kliniklerde bu çalışmaların sürdürülmesi ve elde edilen verilerin dökümanite edilmesi, özellikle *P. aeruginosa* başta olmak üzere olası etkenlerin tahmini ve ampirik tedavilerinin seçiminde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Genç S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. *Klimik Derg* 1999;12:32-5.
2. Rabin S. Febril nötropenik hastalarda değerlendirme. In: Akova M, Akan H, eds. *Febril Nötropeni*, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi, 2010:97-102.
3. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology* 2010;1:115-22.
4. Büyükkelik A, Demirkazık A. Kemoterapi alan maligniteli hastalarda boğaz florasının değerlendirilmesinin önemi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002;55:321-4.
5. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, ve ark. 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Derg* 2006;20:4-9.
6. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen enfeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2006;20:98-102.
7. Uluğ M. Ameliyathane ve yoğun bakım personelinde nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması. *Haseki Tıp Bülteni* 2012;50:48-52.
8. Şenol G, Öztürk T. Bir eğitim hastanesinin cerrahi ve ameliyathane personelinde *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:47-51.
9. Çetinkaya-Şardan Y. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hastane İnfeksiyon Derg* 2000;4:205-17.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests*, 7th ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A7. Pa: NCCLS, 2000.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 11th Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11. Villanova, Pa: NCCLS, 2001.
12. Çelebi H, Turgut M, Yücel İ. Akut lösemili hastalarda febril nötropeni ataklarının klinik ve mikrobiyolojik özellikleri. *OMÜ Tıp Derg* 2003;20:167-71.
13. Özden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyanık MH, Parlak M. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *EAJM* 2007;39:194-7.
14. İskender G, Sayılır K, Oğan MC, Çimentepe M, Yenigün A, Batı S. Kanserli hastalarda febril nötropeni sırasında alınan kültürlerin değerlendirilmesi. *Acta Oncologica Turcica* 2010;43:55-8.
15. Sarı R, Bayraktar M, Aydoğdu İ, Şavlı H, Sevinç A, Bayraktar N. Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin hematoloji kliniğindeki febril nötropenik ataklarda haftanın enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000;7:30-3.
16. Çağatay AA, Pınar M, Nalçacı M, et al. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klimik Derg* 2001;14:7-9.
17. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, et al. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri. *Klimik Derg* 2009;22:88-91.

18. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Derg* 2007;29:376-80.
19. Willke A, Dinçol D, Demirkazık A, et al. Kanser hastalarında infeksiyon ataklarının, infeksiyon düşündüren dönemlerin ve mikrobiyal kolonizasyonların değerlendirilmesi. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 1992;2:162-8.
20. Çetin ES, Örsal A, Dolapçı İ, Tekeli A, Özsan M. Kemoterapi alan maligniteli hastalarda boğaz florasının değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002;55:17-20.
21. Bergmann OJ. Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1988;26:2105-9.
22. Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ, Witesbsky F, Wesley R. Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:561-8.
23. Sahagún Pareja J, Castillo FJ, Andrés R, et al. Surveillance of commensal flora evolution and infections in neutropenic cancer patients submitted to chemoprophylaxis. *Rev Esp Quimioter* 2005;18:32-8.
24. de Jong PJ, de Jong MD, Kuijper EJ, van der Lelie H. The value of surveillance cultures in neutropenic patients receiving selective intestinal decontamination. *Scand J Infect Dis* 1993;25:107-13.
25. Feld R. The role of surveillance cultures in patients likely to develop chemotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer* 1997;5:371-5.
26. Penack O, Keilholz U, Thiel E, Blau IW. Value of surveillance blood cultures in neutropenic patients- A pilot study. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:171-3.
27. Poyraz Ö, Öztop Y, Özyazıcı S. Kronik hastalığı olanlarda *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı ve antibakteriyellere duyarlılığının araştırılması. *C.Ü. Tıp Fak Derg* 2000;22:201-6.
28. Gürler N. Febril nötropenili çocuklarda mikrobiyolojik tanı yaklaşımı. *ANKEM Derg* 2001;15:500-7.