

Erişkin Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Ünitelerinde Yatan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gelişen Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının İncelenmesi¹

Besim ÇAM*

Ayşegül ULU KILIÇ**

*Doktora Öğrencisi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ORCID: 0000-0003-1582-4494

**Doç. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ORCID: 0000-0002-4454-374X

ÖZET

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hastanesi hematoloji ve kemik iliği transplantasyonu ünitelerinde 2013-2017 yılları arasında yatmış olan hematolojik malignite tanısı alan ve kan dolaşım enfeksiyonu gelişen (KDE) yetişkin hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Bu çalışmada, hastalarda KDE etkeni olan bakterilerin; türü, sıklığı, antibiyotik dirençleri, hastaların nötropeni durumları, hematolojik malignite tipleri ve oranları, kök hücre transplantasyonu durumu ve yedi günlük mortalite oranlarının araştırılması amaçlanmıştır. Toplam 430 hastanın yaş medyanı 50 (18-86) ve % 61.6'sı erkek idi. En yaygın malignite; %43.9 ile akut myeloblastik lösemi olarak belirlenmiştir. Toplam yedi günlük mortalite oranı % 10.5 bulunmuştur. Hastaların % 57.9'u derin nötropenik olduğu, %26.7'sine kök hücre nakli yapıldığı belirlenmiştir. Enfeksiyonlarda etken gram-negatif mikroorganizmalarda başlıca E.coli % 27.6, gram-pozitif mikroorganizmalarda ise S.epidermidis % 17.2 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda en sık gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Gelişen enfeksiyonların daha çok dirençli mikroorganizmalar kaynaklı olması dikkat çekicidir. Tedavide uygulanacak antibiyotiklerin mikroorganizma direnç paternleri göz önüne alınarak uygulanması açısından bulunan sonuçlar önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hematolojik malignite, kan dolaşım enfeksiyonu, antibiyotik direnci, nötropeni

Investigation of Bloodstream Infections Among Patients With Hematological Malignancies Hospitalized at Adult Hematology and Bone Marrow Transplant (BMT) Units

ABSTRACT

This is a retrospective study of adult patients who were diagnosed with a hematological malignancy and hospitalized at the hematology and bone marrow transplant units of the Erciyes University Hospital between 2013-2017. The aim of this study was to investigate the type, frequency, and antibiotic resistance status of the bacterial BSI agents as well as the neutropenia status, types and percentages of hematological malignancies, presence of stem cell transplant, and seven-day mortality rates of the inflicted patients. A total of 430 patient's median age of the patients was 50 (18-86) and 61.6% were male. The most common malignancies were: acute myeloblastic leukemia detected in 43.9% patients. Overall seven-day mortality rate was 10.5% patients. Deep neutropenia (ANC<100/mm³) were detected in 57.9% patients. Identification of infectious agents revealed E.coli 27.6% was the most common gram-negative microorganism and S.epidermidis 17.2% was the most common gram-positive microorganism. Based on our results, gram negative bacteria were the most frequently isolated microorganisms of note, infections were mostly caused by resistant microorganisms. The results found are important in terms of the application of antibiotics to be applied in the treatment, considering the resistance patterns of microorganism.

Keywords: Hematological malignancy, bloodstream infection, antibiotic resistance, neutropenia

¹Bu çalışma Erciyes üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD yüksek lisans programı bitirme tezi olarak hazırlanmıştır.

GİRİŞ

Enfeksiyonlar, özellikle altta yatan hematolojik malignitesi bulunan ve kemoterapi alan hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda immünsupresif ilaçların yaygın kullanımı, tanı ve tedavi amaçlı invazif girişimlerdeki artış enfeksiyon hastalıkları riskinin de artmasına sebep olmuştur (Demirkaya ve ark., 2017. Pittet ve ark., 1997). Enfeksiyon epidemiyolojisini etkileyen faktörler; nötropeni şiddeti ve süresi, kortikosteroid veya sitotoksik ajan kullanımı seçilen antineoplastik tedavi, konağa bağlı faktörler, kemoproflaksi ve ampirik antibiyotik tedavisi, santral venöz katater kullanımı, çevresel faktörler, hastanede kalma süresi olarak kabul edilmektedir (Sünnetçioğlu ve ark., 2015. Alıcı ve ark.,2008). Hematolojik maligniteli hastalarda başta nötropeni olmak üzere beslenme bozuklukları, mukozal lezyonlar, anatomik bariyerlerin bozulması (invazif girişimler, operasyonlar, yabancı cisimler vb.) gibi pek çok faktör de enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur (Hamidi ve ark., 2009. Yaylacı ve ark.,1996). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyona yol açabilecek patojenlerin yelpazesi oldukça geniştir. Hematolojik maligniteli hastalarda, hastalığın prognozunu önemli şekilde etkileyen enfeksiyonlarda, etken mikroorganizmaların bilinmesi, tedaviye erken dönemde ve uygun antibiyotik ile başlanması hastalığın prognozu açısından önemlidir (Sünnetçioğlu ve ark., 2015). Febril nötropeni ataklarının yarısından fazlasında etken izole edilemediğinden, enfeksiyon kaynağı saptanmasa bile bu hastalara hemen, en uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasının mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (Çağatay ve ark., 2001. Demiraslan ve ark., 2007). Nötropenik hasta grubunun takip ve tedavilerinin yapıldığı kliniklerin olası enfeksiyon etkenlerinin türü, yaygınlığı ve antibiyotik direnç paternlerinin iyi bilinmesi ampirik tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olacaktır (Özden ve ark., 2007).

Ayrıca günümüzde farklı sınıflardan antibiyotiklere karşı kazanılmış ilaç direnç mekanizmaları, bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların giderek yaygınlaşması, bu enfeksiyonların kontrolünü ciddi olarak zorlaştırmaktadır. Dirençli bakteriler ve klinik sonuç arasındaki ilişki iyi dökümanite edilmiş olup, direncin erken laboratuvar tanısının; ciddi enfeksiyonlarda tedaviyi doğru yönlendirerek morbidite ve mortaliteyi azaltmada, hastanede yatış süresini kısaltmada ve tedavi masraflarını düşürmede önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Bhattacharya, 2013.Nordmann, Poirel, 2013). Bu enfeksiyon hastalıkları içerisinde kan dolaşım enfeksiyonları; tanı, tedavi ve prognoz açısından son derece önemlidir. Mikroorganizmaların çeşitliliği ve direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu enfeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyredebilmektedir. Bakteriyemik hastalardaki mortalitenin, bakteriyemik olmayanlara oranla 12 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Bakteriyemilerin erken tanı ve doğru tedavisi mortalite oranlarını anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu nedenle kan dolaşım enfeksiyonlarında en uygun ampirik antibiyotigin seçiminde hastanın izlendiği birime özgü antibiyotik duyarlılık oranlarının bilinmesi yol gösterici olmaktadır (Demirkaya ve ark.,2017).

Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) mortalite ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur (Aydın ve ark.,2016). Nozokomiyal enfeksiyonlar içinde ise KDE'nin oranı, ülkelere göre farklılıklar göstermekle birlikte, Avrupa ülkelerinde % 13.4, Avrupa dışı ülkelerde % 19.1 olarak bildirilmiştir (Bouza ve ark.,1999). Ülkemizde bu oran % 16.7 olarak bulunmuştur (Akalin ve ark.,1997).

Sağlam bir bağışıklık sistemi; vücudu patojen mikroorganizmalardan koruyan karmaşık bir yapıdan oluşur. Bu karmaşık yapı; granülosit, makrofaj, antikor, kompleman sistemi, hücrel ve humoral özgün yanıt, fiziksel bariyerler gibi birçok alt birimden oluşur (Willke-Topçu ve ark., 2017).

Bu karmaşık yapıda genetik nedenlerle (primer) ya da sonradan farklı nedenlerle (kazanılmış) yetmezlik gelişebilir. Hematolojik malignite gibi bazı hastalık gruplarında bu karmaşık yapının bazı kademelerinde alınan tedavi yöntemleri, uygulanan girişimsel uygulamalar ile aksama, bozulma enfeksiyon riskini artırır. Hematolojik maligniteler, transplantasyon, otoimmün hastalıklar, human immunodeficiency virus(HIV) enfeksiyonu gibi hastalık gruplarıdır (Donnley ve ark., 2010. Marr ve ark.,2012).

Tıp biliminde gelişen teknoloji, yeni tedavi yöntemleri (medikal tedavi, cerrahi girişim, kemoterapi, radyoterapi, transplantasyon vb.) farklı mekanizmalarla bağışıklık sistemini bozmakta ve hastalarda enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadır. Ayrıca tedavi amacıyla kullanılan birçok farmakolojik ajan ya da teknolojik girişim bir zamanlar patojen olmayan ve saprofitik olarak adlandırılan bazı mikroorganizmalara hastalık oluşturma potansiyeli kazandırmıştır. Enfeksiyon gelişiminin nedeni sadece mikroorganizmaların virulans faktörleriyle ilgili olmadığı aynı zamanda konağın bağışıklık durumundaki yetmezliğin ve/veya bariyerlerindeki bozulma bu tabloda önemli rol oynadığıdır (Viscoli ve ark., 2005).

Granülositopeni enfeksiyon riskini arttıran en önemli faktör ise de bunun yanında konak immün sisteminin mukozal bariyerlerinde oluşan hasarlanma gibi birçok alt basamaktaki hasarlanma ya da aksama enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir.

Bakteriyemik hastalarda, uzun yıllar Gram-negatif bakteriler ön planda iken; son iki dekatta tanı ve tedavi amaçlı invazif girişimlerin artmasıyla birlikte, Staphylococcus aureus, koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklar gibi gram-pozitif bakterilerin daha sık etken olduklarını görülmektedir. Aynı zamanda, birçok merkezde Kandida türleri de giderek artan sıklıkta etken olarak belirlenmektedir (Aydn ve ark.,2016).

Enfeksiyonları tedavi amaçlı kullanılan antibiyotiklere karşı zaman içinde yanlış ilaç yanlış doz gibi unsurlara bağlı olarak mikroorganizmalar tarafından direnç gelişmiştir. Bu mikroorganizmaların kazandığı ilaç direnç mekanizmaları ve bazı bakterilerin geliştirdiği çoklu ilaca direnç mekanizmaları mikroorganizmaların birbirleri arasında aktarılabilir. Bu mikroorganizmalar ise ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu direnç mekanizmaları elde kalan az sayıdaki etkin antibiyotikleri de kapsamaya endişe duyulacak boyutlara gelmiştir. Bu süreç enfeksiyonlara bağlı hastanede yatış süresini, maliyeti, morbidite ve mortalite oranını arttırmaktadır. İlaç direncine sahip bu mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlarda alınan kültürlerin bir an önce laboratuvar çalışmasının yapıp direnç durumunun belirlenmesi, tedaviyi doğru yönlendirip morbidite ve mortalitede düşüşe yol açmada, hastanede yatış süresini kısaltmada ve tedavi masraflarını düşürmede önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca hastaların dirençli bakterilerle kolonizasyonunun takibinin de ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyallerin doğru seçimi ve ilaç direncinin diğer bakterilere yayılımının önlenmesinde etkin olduğu bilinmektedir (Bhattacharya, 2013.Nordmann&Poirel, 2013).

Bu çalışmada Hematoloji ve KİT kliniğinde hematolojik malignite nedeniyle yatan hastalarda gelişen kan dolaşım enfeksiyonlarının, epidemiyolojisi, 7 günlük mortalitesi ve morbidite için risk faktörlerinin belirlenmesi ve araştırma sonuçlarının kan dolaşım enfeksiyonlarını önlemede yardımcı olması ve hem ampirik hem de hedefe yönelik tedavinin düzenlenmesinde katkıda bulunması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hastanesi (ERÜH) hematoloji ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) ünitelerinde 2013-2017 yılları arasında yatmış olan 18 yaşın üstündeki hematolojik bir malignitesi olup kan dolaşım enfeksiyonu saptanan toplam 430 hastada retrospektif olarak yapıldı. Enfeksiyon Kontrol Kurulunun (EKK) Enfeksiyon Kontrol Programı gereği rutin olarak yapılan sürveyans verileri ve ERÜH otomatize bilgi sistemi kullanıldı. Hastaların % 50.7'si hematoloji servisinde, % 49.3'ü KİT ünitesinde yatmaktaydı.

Hastaların demografik ve diğer verileri sürveyans takip formu ve ERÜH otomatize bilgi sisteminden alındı. Bunlar adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, dosya numarası, hastaneye yatış tarihi, enfeksiyon üreme tarihi, tanısı, hematolojik malignite türü, allojenik KHN, otolog KHN, graft versus host hastalığı (GVHH) varlığı, nötrofil düzeyi, yedi günlük mortalite durumu, yattığı ünite adı, yatışı ve enfeksiyon üreme tarihi arasındaki süre, hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü, mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç durumu, alt hastalıklar (böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon), H2 reseptörü kullanımı, kortikosteroid kullanımı, immünoşüpresif ajan kullanımı, invaziv girişimler (santral venöz kateter, diyaliz kateteri, hickman kateter, periferik venöz kateter), diyaliz öyküsü ve enfeksiyon türünü içeriyordu.

Her hasta çalışmaya bir kez alındı. Bazı hastaların aynı tarihli kan kültürlerinde üreyen birden fazla mikroorganizma durumunda aynı hastanın ikinci üremesi olarak alındı. Nötrofil düzeyleri, hematolojik malignite türleri, hastaların kök hücre nakli öyküsü, hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), hastaların klinik özellikleri (komorbid durumları, uygulanan girişimsel işlemler, immün sistemi baskılayan ajanların kullanımı), GVHH varlığı ile mortalite arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç oranları belirlendi.

Veriler bilgisayar ortamında istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Nitel değişkenlerin karşılaştırılması analizi için Ki-kare veya Fischer exact testi kullanıldı. Nicel değişkenlerde ise normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlı değişkenler çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (confidence interval, CI % 95). *p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızın herhangi bir kısmında mali katkı veya çıkar çatışması yoktur. Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (2018/292).

BULGULAR

Epidemiyolojik ve klinik özellikler

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Buna göre hastaların yaş medyanı 50 (18-86) yıl ve hastaların % 61.6'sı erkektir. Toplam hastaların % 43.9'u akut myeloblastik lösemi (AML), %

16.5'i kronik myeloid lösemi (KML), % 16.5'i non-hodgkin lenfoma olarak bulunmuştur. Hastaların %10.5'i multiple myeloma, % 2.6'sı aplastik anemi ve % 4.6 diğer başlığı altında değerlendirilen tanılarla hematoloji ve KİT ünitelerinde yatmaktaydı.

Hastaların % 26.7'sine kök hücre nakli yapılmıştır. Bu hastaların % 41.7'sine otolog kök hücre nakli (otolog KHN), % 58.3'üne allojenik kök hücre nakli (allojenik KHN) yapılmıştır. Hastaların % 1.2'sinde graft versus host hastalığı (GVHH) varlığı belirlenmiştir (Tablo 1). Toplam 430 hasta ve 471 KDE'u etkeni mikroorganizma incelenmiştir. Bu üremeler, hastaların % 91.4'ünde monobakteriyel, % 8.6'sında polibakteriyel üreme olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri (n=430)

Değişkenler	Median (Min-Max)
Yaş	50 (18-86)
	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	265 (61.6)
Kadın	165 (38.4)
Tanı	
Akut Myeloblastik Lösemi (AML)	189 (43.9)
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	71 (16.5)
Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)	1 (0.2)
Kronik Myeloid Lösemi (KML)	1 (0.2)
Hodgkin lenfoma	21 (4.8)
Nonhodgkin lenfoma	71 (16.5)
Multiple myeloma	45 (10.5)
Aplastik anemi	11 (2.6)
Diğer	20 (4.6)
Kök hücre nakli	115 (26.7)
Otolog Kök hücre nakli	48 (41.7)
Allojenik Kök hücre nakli	67 (58.3)

Kan dolaşım enfeksiyonu görülen 430 hastanın % 68.8'inde kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (KİKDE), % 24.7 mukozal bariyer hasarlı kan dolaşım enfeksiyonu (MBH KDE), % 6.5 primer kan dolaşım enfeksiyonu geliştiği görülmüştür. Hematolojik maligniteli hastaların tedavilerinde enfeksiyon gelişimini etkileyen ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre enfeksiyon gelişen hastaların %37.4'ünde kortikosteroid kullanımı, % 81.6'sında immünoşüpresif ajan kullanımı belirlenmiştir. Kan dolaşım enfeksiyonu gelişen hastaların kan dolaşım enfeksiyonu sırasındaki nötrofil düzeyleri 100 mm³'ün altında olan hastalar % 57.9, 100-500 mm³ arasında olan hastalar % 11.2, 500 mm³'ün üstünde olan hastalar % 30.9 olarak belirlenmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri (n=430)

Değişkenler	Sayı (%)
Enfeksiyon türü	
Primer KDE	28(6.5)
KİKDE	296(68.8)
MBH KDE	106(24.7)
Uygulanan ilaçlar	
Steroid ilaçlar	161 (37.4)
İmmünoşüpresif ilaçlar	350 (81.6)
Nötrofil düzeyleri	
< 100 mm ³	249 (57.9)
100-500 mm ³	48 (11.2)
> 500 mm ³	133 (30.9)

Kan dolaşım enfeksiyonu gelişen hastalarda toplam 43 çeşit mikroorganizma belirlenmiştir. Başlıca etken olarak üreyen mikroorganizmalar gram-negatif, gram-pozitif mikroorganizmalar olarak ayrılmıştır ve Tablo 3'te

gösterilmiştir. Gösterilmeyen etkenler diğer başlığı altında birleştirilip ve üreme sayısı 85, oranı % 18.1 olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Kan dolaşım enfeksiyonu gelişen hastalarda saptanan başlıca bakteriler (n=471)

Etken	Sayı (%)
Gram negatif bakteriler	
E.coli	130 (27.6)
K.pneumoniae	45 (9.6)
P.aeruginosa	32 (6.8)
A.baumannii	12 (2.5)
Gram pozitif bakteriler	
S.epidermidis	81 (17.2)
Koagülaz negatif stafilokok	37 (7.9)
E.faecium	31 (6.6)
S. aureus	20 (4.2)

Hastalarda gelişen enfeksiyonların etken mikroorganizmalarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastalarda gelişen enfeksiyonların etken mikroorganizmalarının GSBL üretimi oranları (n=262)

	GSBL pozitif/toplam (%)
E.coli	27/130 (20.8)
K.pneumoniae	7/45 (15.6)
K.oxytoca	1/3 (33.3)

Kan dolaşım enfeksiyonlarında saptanan gram pozitif bakterilerin antibiyotik direnç durumları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kan dolaşım enfeksiyonlarında saptanan gram-pozitif bakterilerin antibiyotik direnç durumları

	S.aureus	Koagülaz negatif stafilokok	S.epidermidis	E.faecium
	Dirençli/ toplam (%)	Dirençli/ Toplam (%)	Dirençli/ Toplam (%)	Dirençli/ Toplam (%)
Ampisilin	-	-	-	27/30 (90.0)
Metisilin	2/20 (10.0)	18/22 (81.8)	32/44 (72.7)	-
Vankomisin	-	-	-	7/29 (24.1)
Teikoplanin	-	-	-	7/29 (24.1)

Kan dolaşım enfeksiyonlarında saptanan gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç durumları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kan dolaşım enfeksiyonlarında saptanan gram-negatif bakterilerin antibiyotik direnç durumları

	E.coli Dirençli/Toplam (%)	K.pneumoniae Dirençli/Toplam (%)	P.aeuruginosa Dirençli/Toplam (%)	A.baumannii Dirençli/Toplam (%)
Amikasin	6/130 (4.6)	9/45 (20.0)	2/32 (6.3)	9/12 (75.0)
Kolistin	4/4 (100.0)	3/6 (50.0)	-	2/11 (18.2)
Sefepim	46/113 (40.7)	18/35 (51.4)	2/26 (7.7)	11/11 (100.0)
Sefotaksim	41/110 (37.3)	19/41 (46.3)	-	4/4 (100.0)
Seftazidim	6/9 (66.7)	-	3/32 (9.4)	9/9 (100.0)
Siprofloksasin	81/129 (62.8)	16/44 (36.4)	1/27 (3.7)	12/12 (100.0)
Gentamisin	3/18 (16.7)	3/9 (33.3)	5/19 (26.3)	9/12 (75.0)
İmipenem	3/67 (4.5)	10/27 (37.0)	14/19 (73.7)	11/12 (91.7)
Levofloksasin	9/12 (75.0)	5/8 (62.5)	¼ (25.0)	11/11 (100.0)
Meropenem	4/41 (9.8)	7/17 (41.2)	11/18 (61.1)	11/11 (100.0)
Netilmisin	1/34 (2.9)	2/8 (25.0)	3/11 (27.3)	3/5 (60.0)
Trimetropim+ Sulfametoksazol	7/16 (43.8)	4/9 (44.4)	-	10/12 (83.3)
Tigesiklin	-	1/5 (20.0)	-	6/10 (60.0)

*Kolistin direnci E.coli'de sadece multi drug resistant (MDR) suşlar için bakılmıştır.

Kan dolaşım enfeksiyonu olan hematolojik maligniteli hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Hematolojik maligniteli hastalarda altta yatan yaygın komorbid durumları; diabetes mellitus (p=0.603), obezite (p=1.000), hipertansiyon (p=0.577), böbrek yetmezliği (p=0.009), kalp yetmezliği (p=0.160) ve KOAH (p=0.199) olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede sadece böbrek yetmezliği yedi günlük mortalite için risk faktörü olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.009). Ayrıca hastalarda GVHH gelişmesinin yedi günlük mortalite üzerine etkisi istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir risk olarak değerlendirilmemiştir (p=0.087) (Tablo 7).

Tablo 7. Komorbid durumların yedi günlük mortaliteye olan etkisi

Böbrek yetmezliği n=9	Yedi günlük mortalite (%) n=430		İstatistiksel değer *p
	Var (%)	Yok (%)	
Var	4 (8.9)	5 (1.3)	0.009
Yok	41 (91.1)	380 (98.7)	

*p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı idi.

Hematolojik maligniteli hastalarda en yaygın kullanılan ilaçlar kortikosteroid (p=0.020), immünosüpresif ajanlar (p=0.907) ve H2 reseptör (p=0.495) olarak belirlenmiştir. Bunlardan sadece kortikosteroid kullanımı yedi günlük mortalite için risk faktörü olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.020) (Tablo 8).

Tablo 8. Hematolojik maligniteli hastalarda kullanılan ilaçların yedi günlük mortaliteye etkisi

Kortikosteroid n=161	Yedi günlük mortalite (%) n=430		İstatistiksel değer *p
	Var (%)	Yok (%)	
Var	24 (56.3)	137 (35.6)	0.020
Yok	21 (43.7)	248 (64.4)	

*p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı idi.

Hematolojik maligniteli hastalarda tedavileri sırasında en yaygın kullanılan ve kan dolaşım enfeksiyonu için risk faktörü oluşturan girişimsel işlemler; santral venöz kateter (p=0.903), periferik venöz kateter (p=0.193), total parenteral nutrisyon (p=0.096), enteral beslenme (p=0.710), hemodiyaliz (p=0.197) ve kan transfüzyonu (p=0.329) olarak belirlenmiştir. Bu girişimsel işlemlerin hiçbiri yedi günlük mortalite için anlamlı bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (p>0.05). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yedi günlük mortaliteyi etkileyen faktörler; kortikosteroid kullanımı ve böbrek yetmezliği olarak belirlenmiştir. Bunlar içinde yedi günlük mortaliteyi, böbrek yetmezliği 8.063 kat, kortikosteroid kullanımı 2.145 kat arttırmakta olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Yedi günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi

Değişkenler	RR	% 95 CI	*p
Kortikosteroid kullanımı	2.145	(1.139-4.038)	0.018
Böbrek yetmezliği	8.063	(2.029-32.045)	0.003

RR: relatif risk, CI: confidence interval, *p: istatistiksel değer

TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli ve kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar enfeksiyon açısından riskli hasta gruplarıdır. Uzun yatış süreleri, alınan yoğun tedavi protokolleri, immünsüpresif ilaç kullanımı, radyoterapi kemoterapi alımı, uygulanan girişimsel işlemlerin çokluğu ve nötropeni, enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir. Bu enfeksiyon hastalıkları içinde kan dolaşım enfeksiyonu bu hastaların karşılaştığı en önemli enfeksiyonlardandır. Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen halen önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların geliştirdiği antibiyotik direnci tedaviyi oldukça zorlaştırmaktadır. Enfeksiyonla birlikte uzayan yatış süreleri hem mortalite oranlarını hemde oluşan maddi yükü arttırmaktadır. Mikroorganizmaların direnç paternlerinin bilinmesi gerek ampirik gerekse aktif tedavinin düzenlenmesinde oldukça etkilidir. Bu çalışmada hastanede yatan ve kan dolaşım enfeksiyonu gelişen hematolojik maligniteli ve kök hücre nakli yapılan hastalar incelenmiştir.

Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılları arasında tedavi gören, immünokompromize tanımına uyan ve bakteriyemi atağı geçiren 130 hasta ile yaptıkları tek merkezli bir çalışmada 167 bakteriyemi atağı incelenmiştir. Yüz altmış yedi bakteriyemi atağının % 52.1'i primer bakteriyemi, % 47.9'u sekonder bakteriyemi olarak belirtilmiştir. Tüm bakteriyemiler içinde primer kateterle ilişkisiz bakteriyemi % 36.5 ve primer kateterle ilişkili bakteriyemi % 15.6 olarak gösterilmiştir (Demirkaya ve ark., 2017). Munoz ve arkadaşlarının 2016-2017 yılları arasında hematolojik malignite ve solid tümörlü 496 hastayı kapsayan araştırmada solid tümörlü hastaların daha çok sekonder ve kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olduğu, hematolojik maligniteli hastaların ise primer ve mukozal bariyer hasarlı kan dolaşım enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Sekonder kan dolaşım enfeksiyonu % 45.8, primer kan dolaşım enfeksiyonu % 15.1, kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu % 31.5 ve mukozal bariyer hasarlı kan dolaşım enfeksiyonu % 7.7 olarak belirtilmiştir (Munoz ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda da primer kan dolaşım enfeksiyonu % 6.5, kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu % 68.8, mukozal bariyer hasarlı kan dolaşım enfeksiyonu ise % 24.7 olarak bulunmuştur. Sekonder kan dolaşım enfeksiyonu bulunmamıştır. Yapılan araştırmalarla bizim araştırmamızın sonuçları farklı bulunmuştur. Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları çalışmalarda daha az oranda saptanırken bizim çalışmamızda çoğunluğu oluşturmuştur. Primer kan dolaşım enfeksiyonu diğer çalışmalara göre az oranda bulunmuştur. Mukozal bariyer hasarlı kan dolaşım enfeksiyonu oranları ise Munoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre oranı yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni bizim hastanemizde çok fazla hastaya nakil yapılması ve bu hastaların nakil öncesinde ve sonrasında yüksek miktarda immünsüpresif tedavi almaları olarak düşünülmüştür.

Hamidi ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı ve 37 hastanın dahil edildiği çalışmada en çok bakteriyemiyle seyreden hematolojik malignitelerin başında akut myeloblastik lösemi (AML) olduğu belirtilmiştir (Hamidi ve ark., 2009). Piukovics ve arkadaşlarının 2005-2008 yılları arasında 469 hematolojik maligniteli hasta ile yaptıkları araştırmada, hastaların % 27.3'ü akut myeloblastik lösemi, % 18.1'i non-hodgkin lenfoma şeklinde

belirtilmiştir(Piukovics ve ark.,2015). Bizim çalışmamızda da en çok KDE gelişen malignite türleri akut myeloblastik lösemi % 43.9, akut lenfoblastik lösemi % 16.5, non-hodgkin lenfoma olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi akut myeloblastik lösemi ve non-hodgkin lenfoma hematoloji maligniteli hastalarda en çok karşılaşılan türlerdir.

Attman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, toplam 350 hastada mortalite oranının % 40 olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların % 8.8'i yedi gün içinde exitus olmuştur(Attman ve ark., 2015). Çalık ve arkadaşlarının 2011-2015 yılları arasında hematolojik maligniteli 164 hasta ile yaptıkları çalışmada yedi günlük mortalite oranları %21.6 olarak belirtilmiştir(Çalık ve ark.,2018). Mikulska ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında kan dolaşımı enfeksiyonu geçiren hematolojik maligniteli 149 hasta ile yapılan çalışmada yedi günlük mortalite oranı % 15 olarak belirtilmiştir(Mikulska ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda da yedi günlük mortalite oranı % 10.5 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızın sonucu Çalık ve arkadaşlarının yaptığı araştırma ve Mikulska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonuçlarından düşük, Attman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucundan yüksek bulunmuştur. Sonuçların farklı olmasının sebebi antimikrobiyal direncin ünitelere, bölgelere göre farklılık göstermesi, buna bağlı enfeksiyonların ağır seyirli yada hafif seyirli olması ve uygulanan tedavilerde alınan yanıtın artmasına yada azalmasına bağlanmıştır.

Chen ve arkadaşlarının 1996-2001 yılları arasında hematolojik maligniteli hastalardan alınan kan kültürlerinden izole edilen 738 mikroorganizma epizotuyla yaptıkları çalışmada mikroorganizmaların % 57'si gram-negatif, % 32'si gram-pozitif, % 7'si mantarlar olarak belirtilmiştir(Chen ve ark., 2004). Piukovics ve arkadaşlarının 2005-2008 yılları arasında 469 hematolojik maligniteli hasta ile yaptığı ve 812 febril nötropeni atağının incelendiği bir çalışmada, toplam 812 febril nötropeni atağının 430'unda enfeksiyon odağı saptanmış ve alınan 759 kan kültüründe üreme görülmüştür. Bunların % 67.1'inde gram pozitif bakteriler, % 32.9'unda gram negatif bakteri saptanmıştır(Piukovics ve ark., 2015). Aydın ve arkadaşlarının 2012-2013 yılları arasında yaptıkları çalışmada kan kültürlerinde üreyen toplam 95 mikroorganizmadan % 64.2'si gram-negatif bakteriler, % 21'i mantarlar ve % 15'i gram-pozitif bakteriler olarak belirtilmiştir(Aydın ve ark., 2016). Sengar ve arkadaşlarının 2014 ocak ve temmuz ayları arasında hematolojik maligniteli hastalardan alınan 3998 adet kan kültüründen 739 mikroorganizma izolatının incelendiği çalışmada, toplam kan dolaşım enfeksiyon etkenlerinin % 66'sı gram negatif mikroorganizmalar, gram pozitifler ise % 33.7 oranında belirtilmiştir(Sengar ve ark.,2014). Bizim çalışmamızda da etken mikroorganizma dağılımı % 55.7 gram negatif bakteriler, % 39.6 gram pozitif bakteriler ve % 4 mantarlar olarak bulunmuştur. Yıllar içinde gram negatif bakterilerde artış gözlenmiştir. Son yapılan çalışmalarda en yaygın etken gram negatif mikroorganizmalar olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın sonucuyla son yapılan çalışmaların sonuçları benzer bulunmuştur.

Hamidi ve arkadaşlarının 2009 yılında 37 hasta ve toplam 45 bakteriyemi atağı dahil edilen çalışmasında patojenlerin % 33'ü *E. coli*, % 31'i *K. pneumoniae*, % 16'sı koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), % 11'i *Staphylococcus aureus*, % 4'ü *Enterobacterspp.* olarak belirtilmiştir(Hamidi ve ark.,2009).Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılları arasında tedavi gören, immunokompromize tanımına uyan ve bakteriyemi atağı geçiren 130 hasta ile yaptığı ve 167 bakteriyemi atağı incelendiği tek merkezli bir çalışmada, en yaygın görülen etken mikroorganizmalar; % 30.8 *E.coli*, % 15.1 KNS, % 11 *A.baumannii*, % 10.2 *Klebsiella spp.*, % 7.8 *Pseudomonas spp.* olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da en yaygın mikroorganizmalar; % 27.6*E.coli*, % 17.2 *S.epidermidis*, % 9.6 *K.pneumoniae*, % 7.9 KNS, % 6.8 *P.aeruginosa*, % 6.6 *E.faecium* ve % 2.5 *A.baumannii* olarak bulunmuştur. Etken mikroorganizmalar yapılan çalışmaların sonuçlarıyla genel olarak benzer olmakla birlikte oransal farklılıklar vardır. Çalışmalarda genel olarak en yaygın mikroorganizma *E.coli* belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da en yaygın mikroorganizma etkeni *E.coli* olarak bulunmuştur.

Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılları arasında kan dolaşım enfeksiyonu gelişen hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları çalışmada bakteriyemi etkeni olan 53 *E.coli* etkeninin % 51'i, 17 *Klebsiella spp.*etkeninin % 17.6'sının genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) pozitif olduğu belirtilmiştir(Demirkaya ve ark.,2017). Yılmaz ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada 103 *K.pneumoniae* etkeninin % 62'sinde ve 25 *K.oxytoca* etkeninin % 48'inde GSBL tespit edilmiştir (Yılmaz&Uraz, 2011). Bizim çalışmamızda da GSBL pozitiflik oranları 45 *K.pneumoniae* etkeninin % 15.6'sı, 130 *E.coli* etkeninin % 20.8 ve 3 *K.oxytoca* etkeninin % 33.3'ü olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar genel olarak diğer sonuçlardan düşük bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni çalışmamızın uzun süreli bir çalışma olması olarak düşünülmüştür.

Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılları arasında yaptığı çalışmada gram-pozitif bakteriyemi etkenlerinin antibiyotik dirençlerine bakıldığında 18 enterokok etkeninin % 88.8'i ampisiline dirençli, % 55.5'i vankomisine dirençli bulunmuştur. 9 *S.aureus* etkeninin % 11.1'i, 26 KNS etkeninin % 84.6'sı metisiline dirençli olarak belirtilmiştir(Demirkaya ve ark., 2017). Şahin ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada KNS'lerde metisilin direnci % 54, *S.aureus*'larda metisilin direnci % 44 olarak belirtilmiştir(Şahin ve ark., 2013). Küçükateş ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direnci % 60,4

ve koagülaz negatif stafilkoklarda ise % 65.7, Enterokoklarda ise vankomisin, teikoplanin ve tigesiklin direncine rastlanmadığı belirtilmiştir(Küçükateş&Gültekin, 2016).Bizim çalışmamızda da gram pozitif mikroorganizmalarda direnç durumları enterokoklarda ampisilin direnci % 90, KNS'lerde metisilin direnci % 81.8, *S.aureus* metisilin direnci % 10 ve enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin direnci % 24.1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonucu Demirkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer bulunmuştur. Diğer çalışmalarda *S.aureus* metisilin direnci bizim çalışmamızdaki sonuçtan yüksek, KNS metisilin direnç oranları ve enterokoklarda ampisilin direnç oranları benzer bulunmuştur.

Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılında yaptıkları çalışmada *A.baumannii* etkenlerinde siprofiloksasin direnci % 84.2, (trimetropim + sulfametksazol) TMP-SXT direnci % 84.2, gentamisin direnci % 63.2, amikasin direnci % 73.7 olarak belirtilmiştir(Demirkaya ve ark., 2017). Akçay ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada *A.baumannii* etkenlerinde imipenem direnci % 92.9, meropenem direnci % 94.2, seftazidim direnci % 99.1, siprofiloksasin direnci % 98.2, gentamisin direnci % 63.1 olarak belirtilmiştir(Akçay ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da *A.baumannii* etkenlerinde imipenem direnci % 91.7, meropenem direnci % 100, seftazidim direnci % 100, siprofiloksasin direnci % 100, gentamisin direnci % 75 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda *A.baumannii* etkeninde direnç oranları diğer çalışmalarla benzer şekilde çok yüksek bulunmuştur. Hastanemizde karbapenem dirençli *A.baumannii* endemik olarak vardır ve antibiyotik dirençleri buna bağlı yüksek bulunmuştur.

Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılında yaptıkları çalışmada *Pseudomonas spp.* etkenlerinde karbapenem direnci % 38.4, siprofiloksasin direnci % 15.3, (trimetropim + sulfametksazol) TMP-SXT direnci % 76.9, gentamisin direnci % 16.7 olarak belirtilmiştir(Demirkaya ve ark., 2017). Şirin ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada *P.aeruginosa* etkenlerinde imipenem direnci % 45, meropenem direnci % 45, seftazidim direnci % 45, gentamisin direnci % 25 olarak belirtilmiştir(Şirin ve ark., 2017). Akçay ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada *P.aeruginosa* etkenlerinde imipenem direnci % 48.8, meropenem direnci % 46.1, seftazidim direnci % 53, gentamisin direnci % 31.8 olarak belirtilmiştir(Akçay ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da *P.aeruginosa* etkenlerinde imipenem direnci % 73.7, meropenem direnci % 61.1, seftazidim direnci % 9.4, gentamisin direnci % 26.3 olarak bulunmuştur. Siprofiloksasin direnci çok düşük bulunmuştur. Çalışmamızdaki *P.aeruginosa* etkenlerinde karbapenem direnci diğer çalışmalardaki sonuçlardan yüksek, seftazidim direnci düşük gentamisin direncide diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılında yaptıkları çalışmada *Klebsiella spp.* etkenlerinde karbapenem direnci saptanmadığı, siprofiloksasin direnci % 23.5, TMP-SXT direnci % 35.2 olduğu belirtilmiştir(Demirkaya ve ark., 2017). Akçay ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada *K.pneumoniae* etkenlerinde sefepim direnci % 79.9, sefotaksim direnci % 59.1, levofloksasin direnci % 77.2 olarak belirtilmiştir(Akçay ve ark., 2014). Şirin ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada *K.pneumoniae* etkenlerinde sefepim direnci % 46.6, sefotaksim direnci % 56.9 olarak belirtilmiştir(Şirin ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda da *K.pneumoniae* etkenlerinde imipenem direnci % 37, meropenem direnci % 41.2, sefepim direnci % 51.4, TMP-SXT direnci % 44.4, sefotaksim direnci % 46.3, levofloksasin direnci % 62.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki direnç oranları diğer çalışmalardaki karbapenem ve TMP-SXT direnci oranlarından yüksek, sefepim direnci Akçay ve arkadaşlarının buldukları sonuçtan düşük, Şirin ve arkadaşlarının sonuçları ile benzer bulunmuştur. Levofloksasin direnç oranı Akçay ve arkadaşlarının sonuçlarından düşük bulunmuştur. Antimikrobiyal dirençlerin aynı hastane içindeki farklı ünitelerde bile değişiklik gösterebildiği, ampirik dahil kullanılan tedavi yöntemlerinin bu oranları değiştirebildiği ve çalışmaların farklı bölgelerde yapıldığı için bu farklılıkların bundan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Demirkaya ve arkadaşlarının 2012-2013 yılında yaptıkları çalışmada *E. coli* etkenlerinde karbapenem direnci saptanmadığı belirtilmiştir. *E.coli* etkenlerinde siprofiloksasin direnci % 45.3,(trimetrum + sulfametksazol) TMP-SXT direnci % 66, gentamisin direnci % 22.6 olarak belirtilmiştir(Demirkaya ve ark., 2017). Akçay ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada *E.coli* etkenlerinde seftazidim direnci % 76.4, sefepim direnci % 61.8, levofloksasin direnci % 54.5, sefotaksim direnci %78.2 olarak belirtilmiştir(Akçay ve ark., 2014). Şirin ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada *E.coli* etkenlerinde seftazidim direnci % 44.6, sefepim direnci % 38.5, sefotaksim direnci % 47.7 olarak belirtilmiştir(Şirin ve ark., 2017). Çalışmalarda gram negatif bakterilerde kolistin direnci saptanmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da *E.coli* etkenlerinde colistin direnci % 100, seftazidim direnci % 66.7, TMP-SXT direnci % 43.8, sefepim direnci % 40.7, sefotaksim direnci % 37.3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda *E.coli* etkenlerinde kolistin direnci, diğer çalışmalarda belirtilmemesine rağmen %100 bulunmuştur. Bunun nedeni kolistin direnci *E.coli*'de sadece multi drug resistant (MDR) suşlar için bakılmıştır. Seftazidim ve sefepim direnci Akçay ve arkadaşlarının oranlarından düşük, Şirin ve arkadaşlarının buldukları orandan yüksek bulunmuştur. Sefotaksim direnci ise diğer çalışmalardan düşük bulunmuştur.

Çalık ve arkadaşlarının 2018 yılında hematolojik maligniteli hastalarla yaptıkları çalışmada altta yatan komorbid durumların yedi günlük mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir(Çalık, 2018). Tumbarello ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada akut böbrek yetmezliğinin mortalite üzerine anlamlı etkisinin bulunduğu belirtilmiştir(Tumbarello ve ark., 2012). Suarez ve arkadaşlarının 2016 yılında hematolojik maligniteli hastalarla yaptıkları çalışmada da akut böbrek yetmezliğinin mortalite ile olan ilişkisi anlamlı olarak belirtilmiştir(Suarez ve ark., 2016). Metan ve arkadaşlarının 2013 yılında hematolojik maligniteli hastalarla yaptıkları çalışmada akut böbrek yetmezliğinin mortalite ile olan ilişkisi anlamlı olarak belirtilmiştir(Metan ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da komorbid durumlar içinde sadece böbrek yetmezliğinin yedi günlük mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur (p=0.009). Bulunan bu anlamlı sonuç, böbrek yetmezliği durumunda hastanın tedavisi sırasında kullandığı ilaçların farmokokinetik ve farmokodinamik etkilerinden tam olarak faydalanamamasına yol açar. Hastada böbrek yetmezliğine bağlı sıvı elektrolit dengesinin bozulması ve oluşan yetmezlikle birlikte diğer organlarında etkilenmesi, buna bağlı olarak hastada çoklu organ yetmezliği oluşması ve tedavilerde kortikosteroid kullanımı var olan böbrek yetmezliğini derinleştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Marin ve arkadaşlarının 2015 yılında hematolojik maligniteli hastalarla yaptıkları çalışmada kortikosteroid kullanımının mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olduğu belirtilmiştir(Marín ve ark., 2015). Garcia-vidal ve arkadaşlarının 2018 yılında hematolojik maligniteli hastalarla yaptıkları çalışmada kortikosteroid kullanımının mortaliteye anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir(Garcia-Vidal ve ark., 2018). Metan ve arkadaşlarının 2013 yılında hematolojik maligniteli hastalarla yaptıkları çalışmada kortikosteroid kullanımının mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı belirtilmiştir(Metan ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da kortikosteroid kullanımının yedi günlük mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur (p=0.020). Genel olarak çalışmalarda kortikosteroid kullanımının mortalite ile bir ilişkisi olmadığı belirtilmiş olmasına rağmen, bizim çalışmamızda kortikosteroid kullanımının anlamlı bulunması, hastalarımızın çoğunda kortikosteroid kullanımı, uzun süreli kullanımına bağlı olarak immün sistemin aşırı derecede baskılanması ve kortikosteroid kullanımının başta böbrekler olmak üzere birçok organda yetmezlik oluşturabilecek olması olarak düşünülmüştür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada;

1. Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonları son yıllarda artış gösterdiği ve bizim çalışmamızda da benzer olarak gram negatif mikroorganizma oranları yüksek bulunmuştur.
2. Böbrek yetmezliği ve kortikosteroid kullanımının mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür.
3. Kateter ilişkili enfeksiyonların artması, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun artırılması gerektiğini göstermektedir.
4. Gelişen enfeksiyonların daha çok dirençli bakterilerden kaynaklanması, ampirik tedaviyi belirlerken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir bulgudur.

Bu sonuçlar doğrultusunda; risklerin azaltılmasına yönelik nefrotoksik ajanların kullanımından olabildiğince kaçınılması ve yeterli sıvı desteğinin sağlanması gibi önlemlerin alınması gerekmektedir. Antimikrobiyal tedavi düzenlenirken bulunan sonuçların dikkate alınması önerilir.

KAYNAKLAR

Akahn H, Özakin C, Erener B ve ark. BACTEC otomatize kan kültür sistemi ile 1993-96 yıllarında alınan sonuçların değerlendirilmesi. 8 Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 1997, Antalya. Kongre Program ve Özet Kitabı, s:505.

Akçay SS, İnan A, Cevan S, ve ark. Antibiotic Resistance Gram Negatif ve ICU J Infect Dev Ctries 2014; 8(5):597-604.

Alıcı Ö, Akbaş E, Alıcı S. Kansere Hastalarında Fırsatçı Enfeksiyonlar. Türk Onkoloji Dergisi 2008; 23(3):153-162.

Åttman E, Aittoniemi J, Sinisto M, et al. BSIs in hematology Leukemia & Lymphoma, December 2015; 56(12): 3370–3377.

Aydın M, Kaşıkçıoğlu C, Nergiz Koşucu S, Timurkaynak F, Arslan H. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Dirençleri Klinik Dergisi 2016; 29(2): 83-6.

B. Islas-Munoz, Volkov-Fernandes P, Gutierrez I, et al. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. International journal of infectious diseases 2018;71: 59-64.

- Bhattacharya S. Early Diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? *Virulence* 2013;4(2):172-184.
- Bouza E, Perez-Molina J, Munoz P. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 1-12.
- 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(7):526-32.
- Costa PO, Atta EH, Silva AR. Predictors of 7- and 30-day mortality in pediatric intensive care unit patients with cancer and hematologic malignancy infected with Gram-negative bacteria. *The Brazilian Journal Infectious Diseases* 2014;18(6):591-599.
- Çalık Ş, Arı A, Bilgir O, ve ark. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies *Saudi Med J* 2018; 39 (9):878-885.
- Çağatay A, Punar M, Nalcacı M, ve ark. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klimik Derg.* 2001; 14(1):7-9.
- Darmon M, Vincent F, Canet E et al. Acute kidney injury in critically ill patients with hematological malignancies: results of a multicentre cohort study from groupe de recherche en reanimation respiratoire en onco-hematologie. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(12):2006-13.
- Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, ve ark. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Derg* 2007; 29(5): 376-80.
- Demirkaya MH, Yeşilkaya A, Akcil-Ok M, Kurt-Azap Ö. İmmunokompromize Hastalarda Bakteriyemi Etkenleri *Klimik Dergisi* 2017; 30(1): 32-35.
- Donnelly JP, Blijlevens NMA, Pauw B. Infections in the immunocompromised host: general principles. IN mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia; Churchill-Livingstone Elsevier 2010:3781-3791.
- Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *Plos One* 2018;13(6):1-12.
- Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, Infectious Disease Society of America, Transplantation and America Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000;49(No:RR-103):1-125.
- Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, ve ark. Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyemi Etkeni Olabilecek Patojenler, Direnç Durumu ve Hastaların Özellikleri *Klimik Dergisi* 2009; 22(3): 88-91.
- Karchmer Adolf W. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clinical infectious diseases* 2000; 31(4): 139-143.
- Küçükateş E, Gültekin N. Kan Kültürlerinden Elde Edilen Mikroorganizmaların Duyarlılığı *Med Bull Haseki* 2016;54: 97-102.
- Marin M, Guidol C, Ardanuy C, et al. Prognosis of neutropenic cancer with bacteremia. *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21(6): 583-590.
- Marr AK et al. Approach to fever and suspected infection in the compromised host. In: Goldman's Cecil Medicine 2012;24: 1774-1780.
- Metan G, Demiraslan H, Kaynar LG, ve ark. Factors influencing early mortality in hematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteremia: a retrospective analysis of 154 cases. *Braz J Infect Dis* 2013;17:143-149.
- Mikulska M, Del Bono V, Bruzzi P, et al. Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Infection* 2012;40:271-278.
- Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(3):487-489.
- Özden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyanık MH, Parlak M. Hematolojik Maligniteli Hastalardan İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Profilleri *EAJM*: 2007;39:194-197.
- Pittet D, Li N, Woolson F, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24(6): 1068-1078.

Piukovics K, Terhos G, Lazar A, et al. Evaluation of bloodstream infections during chemotherapy-induced febrile neutropenia *European Journal of Microbiology and Immunology* 2015; 3: 199–204.

Sengar M, Kelkar R, Jain H, et al. Bacterial isolates and pattern of antimicrobial resistance in patients with hematological malignancies: A snapshot from tertiary cancer center 2014; 51(4): 456-458.

Suarez I, Böll B, Shimabukuro-Vornhagen A, et al. Mortality of hematology-oncology patients with neutropenia in intensivecare. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111(2):84-91.

Sünnetçioğlu M, Sünnetçioğlu A, Arvas G, Bayram Y. Kanserli Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalar Van Tıp Dergisi 2015; 22(4): 252-255.

Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, Yavuz M. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Düzce Medical Journal* 2013;15(2):11-14.

Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2017; 74(4): 269-278.

Tumbarello M, Treccarichi EM, Caira M, et al. Derivation and Validation of a Scoring System to Identify Patients with Bacteremia and Hematological Malignancies at Higher Risk for Mortality. *Plos one* 2012;7(12): e51612.

Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infection in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40 (14):240-245.

Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabı, özel konakta enfeksiyonlar bölümü 2017;649-668.

Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, ve ark. Febril nötropenik olgularda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları. *Klimik Derg* 1996; 9(2): 87-88.

Yılmaz E, Uraz G. *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* bakterilerinde kombine disk yöntemi ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamazın belirlenmesi SAÜ. *Fen Bilimleri Dergisi* 2011;15(1):41-45.