

Febril Nötropenide “Yeni” Etkenler ve Antimikrobiklere Karşı Direnç

Dr. Recep Öztürk

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Nötropenik ve kanserli hastalarda infeksiyonlara neden olan bakterilerin spektrumunda son yirmi yıl içinde önemli değişiklikler olmuştur. Febril nötropenik hastalarda empirik tedavinin ilk uygulamaya başlama döneminde bakteremi %20 oranında saptanmakta idi ve çoğu merkezde etkenlerin %60-70’ini *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella spp.* gibi gram negatif çomaklar oluşturmaktaydı; *Staphylococcus aureus* ile oluşan infeksiyonlar da sıklıkla vardı. Son zamanlarda bu etkenlerin sıklığında kısmen bir azalma olmakla birlikte, adı geçen mutad etkenlerde antimikrobik maddelere karşı değişik mekanizmalarla kazanılan direnç ve özellikle çoklu ilaç direnci önem kazanmıştır.

Özellikle son dekatta EORTC ve değişik merkezlerce saptandığı gibi bu etken profilinde önemli değişiklikler olmuş, febril nötropenik hastaların baskın etkeni olan gram negatif çomaklarda oran olarak azalma saptanmış ve gram pozitiflerin sıklığı %50-70 oranlarına ulaşmıştır. Özellikle *Enterococcus spp.*, viridans streptokok ve diğer streptokok infeksiyonlarında artışlar kayıt edilmiştir.

Febril nötropenik hastaların flora ve etkenlerinde gram pozitif bakterilerin artmasından değişik faktörler sorumlu tutulmuştur: sitozin arabinosid gibi güçlü kemoterapötik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit, derin ve uzun süreli nötropeni, uzun süre kalıcı damar içi kateterler, florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi, antiasit ve histamin2 blokerlerin kullanılması.

Yapılan metaanalizler kinolon profilaksisinin nötropenik ve kanserli hastalarda gram negatif çomak bakteremilerini azalttığını, ama gram pozitif organizma bakteremilerini önleyemediğini ortaya koymuştur.

Artan kateter uygulamaları koagülaz negatif stafilokok bakteremilerinde artışa neden olmuştur.

Nötropenik ve kanserli hastalarda infeksiyonların değişen etken spektrumu yanında antibiyotiklere direnç durumunda da çok önemli değişiklikler olmuştur. Van-komisine dirençli enterokoklar; viridans streptokokaklara penisiline karşı dirençte artış; gram negatif fermentatif ve nonfermentatif çomaklarda değişik mekanizmalara bağlı çoklu direnç tedavide ciddi sorunlar oluşturmaktadır.

Mantarların da oranında ve saptanan cins/tür sayısında artışlar olmuş ve mantar direnci de son dönemde önem kazanmıştır.

Aşağıda her bir mikroorganizma ayrı ayrı ele alınıp, direnç konusu da organizmaya özgül olarak işlenmiştir.

Gram pozitif mikroorganizmalar

Febril nötropenik hastalarda infeksiyonlara neden olabilen gram pozitif mikroorganizmalar tablo 1'de gösterilmiş olup, bunlardan nötropenik hastalarda etken olarak son yıllarda önem kazananlar (yeni olanlar) bu yazıda ele alınacaktır. Ele alınacak bakterilerin bazısı normal florada da bulunduğundan özellikle kan kültürlerinde üretilince kontaminant mı etken mi oldukları birden fazla kültürde üreme ve klinik durum dikkate alınarak dikkatle değerlendirilmelidir.

Tablo 1. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni Gram-pozitif bakteriler

Koagulaz pozitif stafilocoklar (*Staphylococcus aureus*)
Koagulaz negatif stafilocoklar (*Staphylococcus epidermidis* vd)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Viridans streptokoklar (*S.mitis*, *S.milleri*)
Enterococcus faecalis/faecium
Corynebacterium spp(*C.jejkeium*, *C.urealyticum*)
Rhodococcus equi
Bacillus spp.
Clostridium spp (*C.septicum*, *C.tertium*)
Listeria monocytogenes
Rothia mucilaginosa
Lactobacillus rhamnosus
Leuconostoc spp.

Vankomisine dirençli enterokoklar

Vankomisine dirençli enterokoklar(VRE)'in, hem kolonizasyon hem de infeksiyon etkeni olarak sıklığında son yıllarda önemli artışlar olmuştur. Hematoloji-onkoloji üniteleri (özellikle nötropenik hastalar) VRE kolonizasyon ve infeksiyonları açısından riskli ünitelerdir ve buralarda VRE ilişkili salgınlar olabilmektedir. Nötropenik hastalarda VRE bakteremi/sepsislerinde mortalite yüksektir(%76).

Enterokoklarda tedavide kullanılan antimikrobiklere karşı direnç gelişimi önemli bir sorundur. Gentamisine ve diğer aminoglikozidlere yüksek düzey direnç, beta-laktamaz pozitif suşların saptanması, *E. faecium*'da penisilin bağlayıcı proteinlerin değişmesi yoluyla yüksek düzey penisilin direnci ve glikopeptidlere karşı direnç gelişmiş direnç örnekleri olup bunlar arasında özellikle glikopeptid direnci önemlidir.

VRE'nin değişik direnç fenotipleri (Van A-E) olmakla birlikte, özellikle Van A hem vankomisin, hem de teikoplanine direnç sağlar.

Türkiye’de ilk kez 1998 yılında Antalya’da bildirilen VRE infeksiyonları, şu anda pek çok hastaneden bildirilmiş olup, bir çoğunda sorun devam etmektedir.

VRE kolonizasyonu için daha önce uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik (seftazidim, vankomisin, metronidazol) kullanımı, uzun süre hastanede yatmak, konağın bağışıklık sisteminde sorunlar bulunması, kemoterapi, kemik iliği transplantasyonu, nötropeni risk faktörleri arasında olup bu durumlar hematoloji-onkoloji birimlerinin VRE için önemli bir odak olduğuna işaret etmektedir.

Viridans streptokoklar

İki dekat önce febril nötropenilerde etken olarak sık rastlanmayan viridans streptokokların, son zamanlarda sıklığında ve bunların antimikrobik maddelere karşı direnç oranlarındaki artış dikkati çekmektedir. Direnç oranları ülkeler, bölgeler ve hastaneler arasında farklılık arz etmektedir

Viridans streptokok (VS) bakteremisi olan febril nötropenik hastaların genel olarak kinolon veya kotrimoksazol profilaksisi alan hastalar olduğu ve bu hastaların çoğunda ARDS dahil ciddi sepsis bulguları geliştiği rapor edilmiştir.

VS’larda penisiline karşı direnç beta-laktamaz yapımına bağlı değildir; direnç pnömoklarda olduğu gibi hücre duvarındaki penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler ile ilgilidir.

Viridans grup streptokoklar, beta-laktam antibiyotikler, makrolidler, tetrasiklinler, ve aminoglikozidler dahil antibiyotiklerin çoğuna karşı duyarlı idi. Son yıllarda antibiyotiklere karşı direnç gelişimi önemli oranda artmıştır. Direncin nozokomiyal kökenler ve immun düşkün hasta örneklerinde daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Değişik ülkelerden bildirilen viridans streptokokların penisiline direnç (orta ve yüksek seviye) oranları %13-54 arasındadır.

ABD’de yapılan bir çalışmada, siprofloksasin profilaksisi yapılan nötropenik hastalardan elde edilen viridans streptokoklarda penisiline %38, seftazidime %54 ve siprofloksasin ve ofloksasine %95 karşı direnç saptanmıştır.

Kliniğimiz laboratuvarında üretilen viridans streptokoklarda penisiline karşı yüksek düzey direnç saptamazken, %50 gibi önemli oranda orta düzeyli bir direncin gelişmiş olması dikkat çekicidir.

Leuconostoc spp

Leuconostoc spp, vankomisine dirençli, yavaş üreyen, kanlı agarda üretilince viridans streptokoklara veya enterokoklara koloni olarak benzeyen gram pozitif koktur. Nötropenik hastalarda bakteremi, kateter ilişkili sepsis, gastroenterit veya kolit ve menenjit yapabilmektedir.

Glikopeptidlere dirençlidir, penisilinlere ve birinci kuşak sefalosporinlere karşı orta derece duyarlı olabilir; karbapenemler, minosiklin, kloramfenikol, klindamisin ve aminoglikozitlere genellikle duyarlıdır.

Tedavisinde penisilin ve klindamisinin kombine kullanımı klinik başarı sağlayabilir.

Rothia mucilaginosa

Eskiden yeniye doğru Staphylococcus mucilaginosus, *Micrococcus mucilaginosus*, *Stomatococcus mucilaginosus* ve *Rothia mucilaginosa* isimleriyle bilinen bu bakteri “slime” oluşturan, katalaz oluşumu değişken, oksidaz negatif, hemoliz yapmayan gram pozitif bir koktur; gri renkli mukoid koloniler oluşturan bu bakteri % 5 sodyum klorurlu ortamda üremez. Ağız florasında normal olarak bulunabilir; bakteremileri mukozitle ilişkilidir. *R.mucilaginosa*, derin nötropenik hastalarda kateter ilişkili bakteremilere de neden olur. İnfeksiyonları genellikle kotrimoksazol ve kinolon profilaksisi alan nötropenik hastalarda görülmektedir. Yaptığı fulminan infeksiyonlarda tedavi sonrası nüks olabilir. Vankomisin tedavisine cevap yavaş olabilir; ama tedavisinde glikopeptidler ve penisilinler ilk tercih edilen antibiyotiklerdir.

Corynebacterium spp

Corynebacterium jeikeium: Nötropenik hastalarda özellikle kombine antibiyotik tedavisi kullanılanlarda aksilla, deri ve rektumda kolonize olan bakterilerden biridir.

Kokobasiler bir bakteri olup, kanlı agarda hemoliz yapmaz ve metalik parlaklık gösteren gri renkli koloniler oluşturur.

Nötropenik hastalarda iki dekat önce etken olduğu bildirilmişti. Günümüzde nötropenik hastalarda sepsis, endokardit, deri lezyonları, nodüler akciğer infiltratları ve kateter ilişkili bakteremilerde etken olarak saptanmaktadır.

Çok ilaca direnç gösteren etkenler arasındadır.

Tedavisinde vankomisin kullanılması ve kateter ilişkili infeksiyonlarda kateterin de çıkarılması önerilmektedir.

Corynebacterium urealyticum: Katalaz pozitif, ureaz yapan bir bakteridir. Son zamanlarda nötropenik hastalarda skrotumda nekrotik yumuşak doku infeksiyonu yaptığı bildirilmiştir. Vankomisine duyarlı olan *C.urealyticum*, penisilinler, aminoglikozitler, seftazidime dirençlidir.

Rhodococcus equi

Daha önce *C.equi* olarak bilinen bu bakteri hareketsiz, pleomorfik gram pozitif bir çomaktır; Lowenstein Jensen besiyerinde üretilince aside dirençli boyanabilir.

Toprakta ve gübrede doğal olarak bulunur. Ciddi nötropeni ve AIDS’li hastalarda abseleşen süpüratif pnömoni etkeni olarak rapor edilmiştir.

R. equi, kloramfenikol, makrolidler, glikopeptidler, aminoglikozitler, rifampin ve sulfonamidlere duyarlıdır, ama penisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere dirençlidir.

Bacillus spp

Bacillus cinsi bakteriler nütropenik hastalarda kontaminant ve bazen de etken olarak üretilebilir. Lösemik ve lenfomalı hastalarda *B. cereus* ve daha az oranda *B. subtilis* infeksiyonları bildirilmiştir. Bu hastalarda nütropeni önemli bir predispozan faktördür. Bakteremi ve hematogen yayılımla oluşan *Bacillus* pnömonileri bildirilmiştir.

Gram pozitif sporlu bir bakteri olan *B. cereus* nütropenik hastalarda ciddi infeksiyonlara (pnömoni, kateter ilişkili sepsis, menenjit, yara infeksiyonu, nekrotizan fasiit) neden olur. *B. cereus*, sıklıkla ilkbahar ve yaz aylarında tipik olarak parmaklar veya kollarda eritemli bir vezikül veya püstül veya akıntılı bir yara olarak beliren lezyonlara neden olabilir. Bu lezyonlardan yapılan kültürlerde basil genellikle üretilir; bakteremi sık değildir.

B. cereus, penisilinler, sefalosporinler ve kotrimoksazole dirençli, vankomisin, klindamisin, aminoglikozitler, kloramfenikol ve eritromisine duyarlı olup; vankomisin ilk tercih edilecek antibiyotiktir.

Gram negatif çomaklar

Febril nütropenik hastalarda infeksiyonlara neden olabilen gram negatif mikroorganizmalar tablo 2'de gösterilmiş olup bunlardan nütropenik hastalarda etken olarak son yıllarda önem kazananlar (yeni olanlar) bu yazıda ele alınacaktır.

Tablo 2. Febril nütropenik hastalarda infeksiyon etkeni olan Gram negatif bakteriler

<i>Escherichia coli</i>	<i>Kingella spp</i>
<i>Klebsiella spp</i>	<i>Shigella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Erwinia spp</i>
<i>Enterobacter spp</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Proteus spp</i>	<i>Hafnia spp</i>
<i>Salmonella spp</i>	<i>Flavimonas oryzihabitans</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
<i>Acinetobacter spp</i>	<i>Edwardsiella spp</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Providencia spp</i>
<i>Citrobacter spp</i>	<i>Morganella spp</i>
<i>Flavobacterium spp</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Chromobacterium spp</i>	<i>Capnocytophaga spp</i>
<i>Pseudomonas spp (P. aeruginosa dışında)</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Legionella spp</i>	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
<i>Neisseria spp</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Moraxella spp</i>	<i>Methylobacterium spp</i>
<i>Eikenella spp</i>	

Mutad gram negatif febril nötropeni etkenlerinde direnç artışı

Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*, febril nötropenide oran olarak nispi azalmaya rağmen halen mutad etkenler arasındadır. Daha önceki dekatlara göre bu bakterilerde artan direnç oranları dikkati çekmektedir.

Klebsiella pneumoniae ve *E.coli*'de genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapımı son yıllarda önem kazanan direnç tiplerinin başında gelmektedir. Febril nötropenik hastalardan üretilen *K.pneumoniae* kökenlerinde %20 -50 oranında GSBL saptanmıştır; *E.coli* kökenlerinde GSBL daha düşük oranlardadır. GSBL üreten bakteriler sıklıkla çoklu ilaç direncine de sahiptir.

GSBL yapan kökenlerde etkili olan karbapenemlere karşı da son yıllarda direnç geliştiren kökenlerle karşılaşılmaktadır.

Hastalarda santral venöz kateter kullanılması ve daha önce antibiyotik (seftazidim, aztreonam) kullanmış olmak GSBL gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasındadır. *E. coli* ve *Klebsiella* türlerine ait GSBL üreten suşlar penisilin, sefalosporin ya da aztreonam terapisine in vitro duyarlı gözükseler bile klinik olarak dirençli olabilir. Seftazidime dirençli *K.pneumoniae* sepsislerinde duyarlı olanlara göre mortalite anlamlı olarak yüksektir(%50/%13).

E.coli kökenlerinde giderek önem kazanan florokinolonlara karşı artan direnç, febril nötropenik hasta kökenlerinde de gözlenmektedir. Febril nötropenik hastaların bakteremi kökenlerinde florokinolon direnci ulusal ve uluslar arası yayınlarda %0-35 oranlarında bildirilmektedir. Bu direnç artışında değişik protokollerde kinolon profilaksisine yer verilmesinin önemi vardır; ayrıca toplumda da kinolon sık kullanılmakta ve toplum kökenlerinde de florokinolon direnci artmaktadır.

Paeruginosa da değişen direnç mekanizmalarıyla beta-laktam, aminoglikozit ve kinolonlara karşı direnç geliştirebilmekte hatta panrezistan kökenlerle karşılaşılmaktadır.

Paeruginosa, çoklu ilaç direnci profili sergileyebilir. Bu dirence ilişkin mekanizmalar arasında dış membranda meydana gelen porin mutasyonları, ilaç eflüks pompalarının ekspresyonu ve antimikrobiyal parçalayıcı enzimler yer almaktadır.

Acinetobacter baumannii ve *Serratia marcescens* hematoloji onkoloji ünitelerinde infeksiyonlara bazen de salgınlara neden olan çoklu antibiyotik direnci gösteren diğer önemli bakteriler arasında hatırlanmalıdır.

Stenotrophomonas maltophilia

Nozokomiyal pnömoni, bakteremi, üriner sistem infeksiyonları ve diğer infeksiyonlara neden olabilen bir bakteridir. Nötropeni varlığı, santral venöz kateter kullanılması, kinolon profilaksisi, daha önce aminoglikozitler, sefalosporinler veya karbapenemlerin veya antineoplastik ilaçların tedavide kullanılmış olması, belirle-

nen risk faktörleri arasındadır. Mortalite, malinite, nötropeni ve immun yetmezlikle yakın ilişkilidir.

Klinik örneklerden üretilince bu bakterinin özellikle solunum yollarında sıklıkla kolonize olduğuna dikkat edilmelidir.

S.maltophilia kinolonlar, kotrimoksazol, seftazidim, tikarsilin klavulanik asit, doksisiklin ve minosikline duyarlı olabilir. Son yıllarda bu antimikrobiklere karşı direnç gelişimi bildirilmektedir. Kinolon ve aminoglikozit direnci mutasyon sonucu dış membran proteinlerinde meydana gelen değişikliğe bağlıdır.

Ciddi infeksiyonlarda tikarsilin klavulanik asit ve kotrimoksazol veya minosiklin kombinasyonu önerilmektedir.

Chryseobacterium meningosepticum

Eski adıyla *Flavobacterium meningosepticum* olarak bilinen bu bakteri, lösemi ve kemik iliği transplant hastalarında bakteremi ve pnömoni etkeni olarak izole edilmiştir. Bu mikroorganizma sefalosporinler, makrolidler, klindamisin ve aminoglikozitlere dirençlidir; kotrimoksazol, kinolonlar(sprafloksasin ve levofloksasin siprofloksasinden daha aktif), minosiklin ve rifampine duyarlıdır. Gram negatif bir bakteri olmakla birlikte bu bakteriyile oluşan menenjitlerde vankomisin ve rifampin kombinasyonu önerilmektedir.

Burkholderia cepacia

Daha önce *Pseudomonas cepacia* olarak bilinen, biofilm oluşturan gram negatif bakterilerden biridir. *B.cepacia*, santral venöz kateter ilişkili sepsislere neden olur. Povidon iyodur, benzalkonium klorid gibi dezenfektanlar, heparin yıkama solüsyonlarını kontamine edebilmektedir.

Genel olarak, tikarsilin ve antipsödomonal aminoglikozitlere karşı dirençlidir; karbapenem direnç verileri değişkenlik gösterir(meropenem daha etkilidir); antipsödomonal üçüncü kuşak sefalosporinler(sefoperazon, seftazidim), piperasilin, siprofloksasin, kloramfenikol, minosiklin ve kotrimoksazole duyarlıdır.

Capnocytophaga spp

Ağız, sindirim sistemi ve vaginanın normal florasının bir üyesi olan bu bakteri cinsinde yedi tür (*C.ochracea*, *C.canimorsus*,...) bulunur; daha önce DF(dysgonic fermenter)-1 ve DF-2 olarak bilinmekteydi.

Capnocytophaga spp, kapnofilik, fakültatit anaerop gram negatif bakteri olup, katalaz, oksidaz ve indol negatiftir. Glukoz, sukroz, laktoz ve mannozu fermente eder.

Özellikle ciddi ağız patolojisi olan kemik iliği transplant hastalarında bakteremi etkeni olarak bildirilmiştir.

Beta-laktamlar, klindamisin, kloramfenikol, makrolidler, tetrasiklin ve kinolonlara genel olarak duyarlıdır. Beta-laktamaz yapan kökenler de bildirilmiştir, bu tip kökenler beta-laktam-betalaktamaz inhibitör kombinasyonlarına duyarlıdır. Bu bakteri aminoglikozitler ve trimetoprima dirençlidir.

Alcaligenes (Achromobacter) xylosoxidans

Nonfermenter, gram negatif, su kaynaklarında bulunan bir bakteridir. Hematoloji-onkoloji birimlerinde kateter ilişkili bakteremilerden üretilmiştir.

Genel duyarlılık paterni önceden tahmin edilemez, her kökenin duyarlılığı araştırılmalıdır.

Aminoglikozitler, ampicilin, dar ve geniş spektrumlu sefaloporinler, kloramfenikol, kinolonlar ve tetrasikline dirençli; genel olarak karbapenemlere, antipsödomanal spektrumlu penisilinlere(piperasilin, tikarsilin klavulanat) ve kotrimoksazole duyarlıdır.

Panrezistan kökenler de bildirilmiştir.

Anaeroplara

Febril nötropenik hastalarda anaeroplara toplam içinde yüksek bir oran oluşturmaz(%1-4). Ancak ağız ve sindirim sisteminin normal florası olmaları nedeniyle her zaman potansiyel bir patojen olarak genellikle polimikrobiyal infeksiyon yaptıklarını hatırlatır tutmak gerekir. Klinik örneklerde saptanan etkenler tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni anaerop bakteriler

Bacteroides spp
Clostridium spp
Fusobacterium spp
Propionibacterium spp
Peptococcus spp
Veillonella spp
Peptostreptococcus spp

Nötropenik hastalarda son yıllarda değişen epidemiyoloji ekseninde saptanan anaerop patojenler arasında *Clostridium septicum* ve *Clostridium tertium* dikkat çekmektedir. Bu bakteriler nekrotizan jinvit ve perianal sellülit gibi mikst infeksiyonlara neden olurlar. *C.septicum* malin kolon hastalıkları ve nötropenik enterokolitin (olası olarak bunun oluşumunda önemli bir role sahiptir) bir komplikasyonu olarak bakteremiye neden olabilir.

C.tertium direnç açısından genel olarak diğer *Clostridium*'lara benzemez; pek çok beta-laktam antibiyotige, klindamisin ve metronidazole dirençlidir; vankomisin, kotrimoksazol ve siprofloksasine duyarlıdır.

Nötropenik hastalarda *Fusobacterium nucleatum* bakteremi, ulseratif farenjit ve nodüler akciğer infiltrasyonları(olası septik emboli sonucu) yapabilmektedir. *F.nucleatum*, beta-laktamaz yapabilmektedir.

Ciddi ağız ve/veya sindirim sistemi mukoza lezyonu olan, ileri düzey kanserli ve lösemik hastalarda bakteremi etkeni olabilen diğer bir etken *Leptotrichia buccalis*'dir. Bu bakteri vankomisin, florokinolonlar, aminoglikozit ve makrolidlere dirençli; penisilinler, klindamisin, metronidazol ve tetrasikline duyarlıdır.

Diğer bakteriyel etkenler

Febril nötropenik hastalarda mikobakteri infeksiyonları da dikkate alınmalıdır. Tüberkülozun değişik klinik şekilleri ile karşılaşılabilir. Bu bağlamda *M.tuberculosis*'de artan direnç, özellikle çoklu ilaç direnci hatırdta tutulmalıdır.

Atipik mikobakterilerden *M.fortuitum*, *M.chelonae*, *M.avium-intracellulare* ile de infeksiyonlar gelişebilmektedir. *M.fortuitum* ve *M.chelonae* kateter çıkış yeri ve tunel ile akciğer infeksiyonlarına neden olabilir.

Ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu ülkelerde, ampirik tedaviye cevap alınamayan durumlarda bruselloz ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Mantarlar

Nötropenik hastalarda *Aspergillus spp* ve *Candida albicans* infeksiyonları bilinen etkenler arasındadır.

Son yıllarda nötropenik hasta infeksiyonlarında *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Trichosporon spp*, *Fusarium spp*, *Geotrichum candidum*, *Pseudoallescheria boydii*, *Penicillium marnefei* gibi etkenler de üretilmektedir.

C.glabrata, *Candida* infeksiyonlarının %10-15'inden sorumludur. Flukonazole dirençlidir(%40) ve flukonazol profilaksisi esnasında araya giren fungemiler yapmaktadır.

C.krusei, flukonazole %95 oranında direnç gösterir.

Mantarlar arasında en ciddi infeksiyon yapanlardan biri *Fusarium spp*'dir; vezi-külleşebilen ağırlı nekrotik deri nodülleri ve yaygın infeksiyon yapabilir. İmidazoller ve triazollere dirençlidir; ancak vorikonazol ve amfoterisin B'ye cevap verir.

Sonuç olarak, febril nötropenide değişik yeni etkenlerle karşılaşma ve bu etkenlerin değişik antimikrobiklere karşı dirençli olma olasılığı tanı, tedavi ve izlemede dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, Peng LH. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int J Infect Dis.* 2000;4:21-5.
2. Beebe JL, Koneman EW. Recovery of uncommon bacteria from blood: association with neoplastic disease. *Clin Microbiol Rev.* 1995 ;8:336-56.
3. Bilgrami S, Bergstrom SK, Peterson DE, Hill DR, Dainiak N, Quinn JJ, Ascensao JL. *Capnocytophaga* bacteremia in a patient with Hodgkin's disease following bone marrow transplantation: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1992;14:1045-9.
4. Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother.* 2001 ;7:1-9.
5. Carratala J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, et al. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: Increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1169-73.
6. Cooper CD, Vincent A, Greene JN, Sandin RL, Cobian L. *Lactobacillus* bacteremia in febrile neutropenic patients in a cancer hospital. *Clin Infect Dis.* 1998 ;26:1247-8.
7. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Haematologica.* 2000 ;85:88-93.
8. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res.* 2000 ;31:388-92.
9. Gençer S, Özer S. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olan bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. 4. Febril Nötropeni Sempozyumu(22-25 Şubat 2001, Antalya), Program ve Özet Kitabı, P-14:126.
10. Gomez L, Garau J, Estrada C, Marquez M, Dalmau D, Xercavins M, Marti JM, Estany C. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer.* 2003 ;15:97:419-24.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:730-51
12. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulker S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol.* 2000 ; 17:111-6.
13. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, Kapil A, Dhawan B. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol.* 2002;19:267-72.
14. McWhinney PH, Yates M, Prentice HG, Thrussell M, Gillespie SH, Kibbler CC. Infection caused by *Mycobacterium chelonae*: a diagnostic and therapeutic problem in the neutropenic patient. *Clin Infect Dis.* 1992 ;14:1208-12.
15. Mete B, Murtezaoğlu A, Öztürk R, Tabak F, Mert A, Hondur N, Aktuğlu Y. Hemokültürlerde üretilen viridans streptokokların penisiline direnç durumu. X. Türk Klinik ve Mikrobiyoloji Kongresi 15-19 Ekim 2001, Adana, Program Kitabı, P10/55.
16. Murray PR (editor in chief). *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed, ASM Press, Washington, D.C., 2003 (kitabın değişik bölümlerinden yararlanılmıştır)
17. Oethinger M, Jellen-Ritter AS, Conrad S, Marre R, Kern WV. Colonization and infection with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among cancer patients: clonal analysis. *Infection.* 1998 ;26: 379-84.

18. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41, Suppl D:7-11.
19. Öztürk R., Öngören Ş, Aygün G, Acıbe Ö, Koçak F, Mert A, Mete B, Yılmaz M, Tabak F, Başlar Z, Soysal T, Ferhanoglu B (Cerrahpaşa FEN Grubu adına). Febril nötroopenik hastalarda etkenler ve duyarlılıkları-cerrahpaşa deneyimi. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu (22-25 Şubat 2001, Antalya), Program ve Özet Kitabı, P-16:128.
20. Sari R, Buyukberber N, Sevinc A, Bayindir Y, Buyukberber S. Brucellosis in the etiology of febrile neutropenia: case report. *J Chemother.* 2002;14:88-91.
21. Speirs G, Warren RE, Rampling A. *Clostridium tertium* septicemia in patients with neutropenia. *Infect Dis.* 1988 ;158:1336-40.
22. Şenol E, Güzel O, Çağlar K, Acar K, Haznedar R. Prevalence of extended pectrum beta-lactamases (ESBLs) and inducible beta-lactamases (IBLs) in clinical strains of gram negative rods isolated from neutropenic cancer patients , 6th International Symposisum on Febrile Neutropenia , Brussels, Dec 17-19, 2003: 28 LI.
23. Valtonen M, Sivonen A, Elonen E. A cluster of seven cases of *Clostridium tertium* septicemia in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990 ;9:40-2.
24. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ;37:1847-9.
25. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999 ;29:490-4.