

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Hastalarına Ait Klinik Örneklerden İzole Edilen Bakterilerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi

Arzu AKÇAY *, Özden TÜREL **, Deniz TUĞCU *, Gönül AYDOĞAN *, Selcen KAZANCI *, Ferhan AKICI *, Zafer ŞALCIOĞLU *, Nagihan ÖZLÜ ***, Hülya ŞEN *, Önder ULUCAKLI ***, Rengin ŞİRANECİ **

* S.B. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Ünitesi

** S.B. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

*** S.B. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji Ünitesi

ÖZET

Amaç: Çocuk Hematoloji-Onkoloji Servisi'ndeki yatan hastalardan bir yıl süresince alınan materyallerin kültür üremelerini değerlendirerek, bakteriyel etkenlerin dağılımı ve antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi.

Yöntemler: Çalışmamızda Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında hastalardan ateş varlığında ve/veya enfeksiyon şüphesiyle alınan kan, idrar, yara sürüntüsü, balgam, gaita, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve boğaz kültürü sonuçları ve üreyen bakterilerin antibiyotik direnç durumu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: İncelenen 650 örneğin 48'inde (% 7,3) anlamlı bakteri üremesi mevcuttu. Kan kültürlerinin 37'sinde (% 8,2), idrar kültürlerinin 7'sinde (% 5,9), yara yeri kültürlerinin ise 4'ünde (% 40) üreme olurken gaita, balgam, boğaz ve BOS kültürlerinde ise üreme gözlenmedi. Kan kültürü üremelerinin % 70'i Gram pozitif bakterilerden oluşmaktaydı. Toplam olarak elde edilen 52 izolatın arasında en sık koagülaz negatif stafilokoklar (% 25), Klebsiella pneumoniae (% 17,3), Escherichia coli (E.coli) (% 15,3) ve enterokoklar (% 15,3) yer almaktaydı. Stafilokok izolatlarının % 90'ı penisilin ve klindamisine dirençli iken, hiçbirinde vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci gözlenmedi. Kan kültüründen izole edilen 7 Enterococcus spp.'nin birinin vankomisine dirençli (VRE) olduğu belirlendi. Gram negatif mikroorganizmalar arasında E.coli'lerin % 37,5'inde, K.pneumoniae kökenlerinin ise % 35'inde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi mevcuttu. Bir hastadan 2 kez izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşunda çoklu ilaç direnci saptandı.

Sonuç: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar sık görülmekte olup, tedavi başarısı açısından antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: pediatrik hematoloji onkoloji kliniği, bakteriyel etkenler, kültür, antibiyogram

SUMMARY

Bacteria Isolated From Pediatric Hematology Oncology Clinic Patients and Their Antibiotic Susceptibility Patterns

Objective: Evaluation of culture results of patients hospitalized at the Pediatric Haematology and Oncology Wards during one year period and to determine the bacterial etiology and antibiotic resistance patterns.

Methods: Cultures (blood, urine, wound, stool, sputum, cerebrospinal fluid, and nasopharyngeal swab) taken from patients hospitalized during January 2007 and January 2008 due to fever and/or suspicion of infection were evaluated for bacterial etiology and antibiotic resistance, retrospectively.

Results: Significant bacterial growth was detected in 48 (7.3 %) of 650 cultures. Blood, urine and wound cultures were positive in 8.2 %, 5.9 % and 40 % of specimens, respectively. Sputum, nasopharyngeal, stool and cerebrospinal fluid cultures did not reveal any growth. Gram positive cocci were the leading bacterial pathogen in blood cultures (70 %). Among 52 isolates, coagulase negative staphylococci (25 %), Klebsiella pneumoniae (17.3 %), Escherichia coli (E. coli) (15.3 %) and enterococci (15.3 %) were most commonly detected. Among 7 Enterococcus spp. isolated from blood one was vancomycin resistant (VRE). 90 % of staphylococci isolates were resistant to penicilline and clindamycin while all were sensitive to vancomycin, teicoplanin and linezolid. 37.5 % of E. coli isolates and 35% of K.pneumoniae isolates were extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positive. Pseudomonas aeruginosa isolates detected twice from one patient was multi drug resistant.

Conclusion: Bacteria are a common cause of infection in immunosuppressed patients. Knowledge about antibiotic susceptibility pattern is important for appropriate therapeutic approach.

Key words: pediatric haematology-oncology wards, bacterial infections, antibiotic susceptibility

Alındığı tarih: 06.04.2011

Kabul tarihi: 02.05.2011

Yazışma adresi: Uz. Dr. Arzu Akçay, S.B. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Ünitesi, Bakırköy, İstanbul

e-posta: arzuakçay@yahoo.com

GİRİŞ

Son yıllarda kanser tedavisinde yaşanan ilerlemelere paralel olarak daha çok sayıda hasta hastanede yatarak tedavi görmektedir. Uzun süreli hastane yatışları tüm hastalarda olduğu gibi kanserli hastalarda da enfeksiyon gelişimi riskini artırmaktadır. Enfeksiyonlar, özellikle altta yatan hematolojik malignitesi olan ve kemoterapi alan nötropenik hastalarda başlıca morbidite ve mortalite nedenidir ^(1,2). Enfeksiyonun başlangıcında genellikle bakteriyel etken bilinmemektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda etkenlerin sıklığını bilmek, büyük önem taşımaktadır. Nötropenik hastalarda enfeksiyon kaynağı saptanmasa bile bu hastalara hemen, en uygun ampirik antibiyotik tedavisinin başlanmasının mortaliteyi azalttığı bilinmektedir ⁽³⁾. Bu nedenle merkezlerin olası enfeksiyon etkenlerinin türü, yaygınlığı ve antibiyotik direnç paternleri gibi lokal epidemiyolojik verilere sahip olması, ampirik tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmada, hastanemiz Pediatrik Hematoloji-Onkoloji servisinde yatarak tedavi gören hastalar arasında ateş ve/veya enfeksiyon şüphesi varlığında alınan materyallerin kültür sonuçları değerlendirilerek enfeksiyona neden olan bakteriyel etkenlerin dağılımının ve antibiyotik direnç durumlarının araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında çocuk hematoloji-onkoloji servisinde yatarak tedavi edilen hastalardan, ateş varlığında ve/veya enfeksiyon şüphesiyle alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen bakteriler değerlendirmeye alındı. Kan kültür örnekleri Bactec 9240 (BD) otomatik kan kültür cihazında inkübe edildi. Bakterilerin

tanımlanması amacıyla kolonilerin morfolojileri, üreme ve Gram boyanma özellikleri incelendi. Tiplendirilemeyen bakteriler ise yarı otomatize (API NE, API E) yöntemi ile isimlendirildi. Tanımlanan bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları CLSI (Clinical Laboratory Standarts Institute) önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. Verilere hasta dosyaları, mikrobiyoloji laboratuvarı kayıt defteri ve bilgi işlem merkezi aracılığıyla ulaşıldı. Kültürlerde mikroorganizma üreme oranı, üreyen mikroorganizmaların cinsi ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Bir yıllık sürede yatarak tedavi gören 118 hastanın; 91'inden [Akut lenfoblastik lösemi (ALL): 56, Hodgkin lenfoma (HL):11, akut miyeloblastik lösemi (AML): 9, nöroblastom (NRB): 7, Hodgkin dışı lenfoma (HDL): 6, Wilms' tm: 4, diğer: 25] alınan 650 örnekten (kan:447, idrar: 118, gaita: 70, yara: 10, balgam: 2, boğaz: 2, BOS:1) kültür için ekim yapıldı. Hasta başına alınan kültür sayısı 1-38 (ortalama: 6,1 - ortanca: 6) idi. Kan kültürlerinin 37'sinde, idrar kültürlerinin 7'sinde ve yara yeri kültürlerinin 4'ünde anlamlı bakteri üremesi tespit edildi. Kan kültürlerindeki üreme oranı % 8.2, idrar kültürlerindeki üreme oranı % 5.9 ve yara kültürlerindeki üreme oranı % 40 iken, gaita, bal-

Tablo 1. Bir yıllık sürede kültür incelemesi yapılan örneklerde tespit edilen üreme oranları.

Materyaller	Materyal sayısı	Üreme olan materyal sayısı	Üreme oranı (%)
Kan	447	37	8.2
İdrar	118	7	5.9
Gaita	70	0	0
Yara	10	4	40
Balgam	2	0	0
Boğaz	2	0	0
BOS*	1	0	0
Toplam	650	48	7.3

* Beyin omurilik sıvısı

gam, boğaz ve BOS kültürlerinde üreme saptanmadı. Kültür için alınan materyallerin çeşitleri ve üreme oranları Tablo 1’de sunuldu.

Tüm üremelerin % 75’i kan kültürlerinde, % 13.5’i idrar kültürlerinde ve kalan % 11.5’i yara kültürlerinde oldu. Kan kültürü üremelerinin 26’sı (% 70) Gram pozitif bakterilerden oluşuyordu. Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakteri sayısı 52 olup, bu etkenlerin 13’ü koagülaz negatif stafilocok (KNS), 9’u *Klebsiella* spp, 8’i enterokok, 8’i *E.coli*, 7’si *Streptococcus* spp ve 2’si *Pseudomonas* spp, idi. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Enfeksiyon etkeni olarak tespit edilen bakterilerin dağılımı.

Üreyen bakteriler	Sayı	%
Kan: 37	39	75
Gram pozitif	26	
Stafilokok epidermidis	12	
Streptokok türleri *	3	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	
Enterokok türleri**	7	
Gram negatif	13	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	
<i>Escherichia coli</i>	5	
Tanımlanamayan	3	
İdrar: 7	7	13,5
Gram negatif		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	
<i>Escherichia coli</i>	2	
<i>Proteus</i> spp	1	
Yara: 4	6	11,5
Gram pozitif	2	
Enterokoklar	1	
MRKNS***	1	
Gram negatif	4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	
<i>Escherichia coli</i>	1	
Tanımlanamayan	1	

*Alfa hem. *Streptococci*:2, *strep spp*:1

** VRE:1

***Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok

İzole edilen bakterilerin antibiyotik direnç durumları değerlendirildi. Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) için penisilin, klindamisin, metisilin/oksasilin, vankomisin, teikoplanin ve linezolid dirençlerine bakıldı, penisilin ve klindamisin direnci ortalama % 90, metisilin/oksasilin direnci ise % 60’ın üzerinde gözlendi. Enterokoklar arasında ise yalnızca bir suşta vankomisin direnci tespit edildi (Tablo 3).

Gram negatif organizmalar için ise amikasin, seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, meropenem ve siprofloksasin dirençleri incelendi. *E.coli* suşlarında seftiazkson ve sefepim dirençleri sırasıyla % 75 ve % 50 şeklinde iken, seftazidim direnci % 37.5 idi. *Klebsiella* suşlarında seftazidim direnci % 44, sefepim direnci %33 bulundu. *E.coli*’nin % 37.5’inde, *K.pneumoniae* kökenlerinin ise % 35’inde GSBL üretimi mevcuttu. Tek hastadan üretilen *Pseudomonas* suşu seftazidim, ciprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve meropeneme dirençliydi. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında meropenem ve ciprofloksasin direncine rastlanmazken tiplendirilemeyen Gram negatif bakterilerin %50’si meropeneme, % 25’i ise ciprofloksasine dirençli idi. Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4’te gösterildi.

TARTIŞMA

Hematoloji-onkoloji kliniklerinde tedavi gören olgular altta yatan hastalıkları ve kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak enfeksiyon-

Tablo 3. Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotikler	Stafilokok türleri Duyarlı/toplam	Streptokok türleri Duyarlı/toplam	Enterokok Duyarlı/toplam	Duyarlılık %
Linezolid	13/13	(-)	8/8	100
Vankomisin	13/13	7/7	7/8	96
Teikoplanin	13/13	7/7	7/8	92
Eritromisin	3/13	5/7	2/7	38
Penisilin G	2/13	3/7	2/8	25
Klindamisin	1/12	3/7	(-)	20
Oksasilin-metisillin	2/12	(-)	(-)	(-)

Tablo 4. Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotikler	<i>K.pneumonia</i> * Duyarlı/toplam	<i>E.coli</i> ** Duyarlı/toplam	<i>P.aeruginosa</i> *** Duyarlı/toplam	Tanımlanamayan Duyarlı/toplam	Duyarlılık %
Piperasilin-tazobactam	7/7	8/8	0/2	4/4	90,4
Levofloksasin	6/6	8/8	0/2	4/4	90
Meropenem	7/7	6/8	0/2	2/4	76
Amikasin	7/7	7/8	0/2	3/4	76
Sefoksitin	5/7	8/8	0/2	2/4	66,6
Siprofloksasin	6/6	7/8	0/2	3/4	66,6
Netilmisin	5/7	5/8	0/2	2/4	66,6
Gentamisin	7/7	4/8	0/2	0/4	57
Sefepim	6/9	2/6	0/2	0/4	50
Seftriakson	5/6	5/8	0/2	1/4	44,4
Seftazidim	2/6	3/8	0/2	0/4	35
Piperasilin	3/7		0/2	1/4	33,3

**Klebsiella pneumonia*

***Escherichia coli*

****Pseudomonas aeruginosa*

lara meyillidirler. Bu hastalarda enfeksiyon belirti ve bulguları silik olabileceğinden tanı koymak güç olabilir, ancak erken tedavi oldukça önemlidir. Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktör nötropenidir ve enfeksiyonların büyük çoğunluğu bakteriler tarafından oluşturulmaktadır^(1,2). İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, hematolojik malignitesi nedeniyle hastaneye yatırılmış 104 hastanın, 238 febril nötropeni atağında yalnızca % 10 oranında kan kültürlerinde üreme tespit edilmiştir⁽³⁾. Çalışmamızda 448 kan kültürününün 39'unda anlamlı bakteri üremesi tespit edildi (% 8.2). Hastalarımızın tümü nötropenik olmayıp, örnekler ateş ve/veya enfeksiyon şüphesi varlığında alınmıştır.

Daha önceleri Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlar ön planda iken, son yıllarda Gram pozitif etkenler artış göstermiştir⁽⁴⁻⁶⁾. Özden ve ark.'nın çalışmasında; hematoloji hastalarından üç yıllık sürede izole edilen etkenlerin % 56'sı Gram pozitif bakteri olarak bildirilmektedir. Araştırmamızda kan kültürü üremelerinin % 70'i, tüm kültürlerin ise % 54'ü Gram pozitif bakterilerden oluşmaktaydı. Koagülaz-negatif stafilkoklar (KNS), başta *S.epidermidis* olmak üzere son yıllarda tüm dünyada önemi artan nazokomiyal patojenlerdir. KNS'ler, kateter ilişkili

bakteriyeminin yanı sıra yenidoğan ve nötropenik hastalardaki sepsislerin önde gelen etkenleri arasındadır⁽⁷⁾. Hacettepe Üniversitesi hastane enfeksiyonları sürveyans verilerine göre nozokomiyal enfeksiyonlarda KNS sıklığı 1990 ve 1995 yılları arasında % 6'dan %13'e yükselmiştir⁽⁸⁾. Çalışmamızda tüm kültür üremelerinin %25'ini stafilkoklar oluşturmaktaydı.

Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS)'da metisilin/oksasilin direnci ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da çok merkezli SENTRY programının sonuçlarına göre *S.aureus*'ta metisilin/oksasilin direnci % 26, KNS'lerde ise % 57 civarındadır^(9,10). Çalışmamızda stafilkok izolatlarında metisilin/oksasilin direnci % 83 bulundu. Enterokok enfeksiyonları hem nozokomiyal hem toplum kökenli enfeksiyonlarda giderek artan bir öneme sahiptir. Enterokoklarda ilk kez 1986'da tespit edilen vankomisin direnci yıllar içerisinde artarak 1989-1993 yılları arasında % 0.3'ten % 7.9'a, yoğun bakım ünitelerinde ise %0.4'ten %13.6'ya yükselmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda kandan izole edilen toplam 7 enterokok suşundan birinde vankomisin direnci tespit edildi.

Gram negatif bakteri enfeksiyonları nötropenik hastalarda hızlı ilerleyerek mortaliteyi artırır-

maktadır. İzole edilen etkenler merkezlere göre değişebilmekle birlikte *E.coli*, *Pseudomonas* spp, *Klebsiella* spp ve *Enterobacter* spp. en sık görülen Gram negatif bakterilerdir ^(12,13). Çalışmamızda *Klebsiella* spp (% 17.3) ve *E.coli* (15.3) en sık izole edilen Gram negatif bakterilerdi. İdrar kültürü üremelerinin % 100'ünde, kan kültürü üremelerinin ise % 30'unda Gram negatif bakteriler izole edildi. Üreyen Gram negatif bakterilerin % 65'i seftazidime, % 50'si sefepime dirençli bulunurken direncin en az görüldüğü antibiyotikler piperasilin-tazobaktam, levofloksasin, meropenem ve amikasindi. Belçika'da yapılan bir çalışmada yoğun bakım ve hematoloji hastalarından alınan klinik izolatlarda sefepim, imipenem ve piperesalin-tazobaktam duyarlılıkları sırasıyla % 93, % 90 ve % 81 olarak bulunmuştur ⁽¹⁴⁾. Öte yandan Chong ve ark. hematolojik maligniteli hastalarda nötropenik ateş nedeniyle alınan kültürlerde üreyen Gram negatif bakterilerin % 35.3'ünün sefepime dirençli olduğunu bildirmiş ve bu direncin 2007 yılından sonra arttığına dikkat çekmişlerdir ⁽¹⁵⁾. Bu çalışmada sefepim dirençli izolatların % 60'ında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Servisi'nde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak tespit edilen *K.pneumoniae* suşlarının % 46'sında, *E.coli* suşlarının ise % 54'ünde GSBL pozitif olarak saptanmıştır ⁽¹⁶⁾. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 51 *K.pneumoniae* kökeninin % 47'sinde GSBL pozitifliği bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾. Ünitimizde *E.coli* suşlarının % 37.5'unda, *K.pneumoniae* izolatlarının ise % 35'inde GSBL pozitifliği tespit edildi. *Klebsiella* suşlarındaki GSBL üretiminin kısmen daha düşük olması diğer iki çalışmanın yalnızca hastane kökenli bakterileri içermesi nedeniyle açıklanabilir. *Paeruginosa* nozokomiyal enfeksiyonlara neden olması ve çabuk gelişebilen ilaç direnci sebebiyle önem taşıyan bir bakteridir. Günümüzde çoklu ilaç direnci gösteren *Paeruginosa* türlerine de sık rastlanmaktadır

(18). Bu açıdan *Paeruginosa* sürveyansı ampirik tedavi rejimlerinin belirlenebilmesi için önem kazanmaktadır. Hastanemizde ektima gangrenozum tanılı bir hastada çoklu ilaç direnci gösteren bir *Paeruginosa* enfeksiyonu tespit edildi.

SONUÇ

Hematoloji-onkoloji servisleri gibi konak bağışıklık sisteminin bozulduğu ünitelerde karşılaşılabilecek enfeksiyonlarda ampirik olarak başlanacak antibiyotiklerin uygunluğu mortalite üzerine önemli etkiye sahiptir. Ayrıca akılcı antibiyotik kullanımı gelişebilecek antibiyotik direncinin önlenmesi yoluyla da katkı sağlayacaktır. Bu nedenle her merkezde enfeksiyon etkenlerinin sürveyansı düzenli olarak yürütülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 1988;21:71.
2. Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. Br J Haematol 1998;102:879-888.
3. Çağatay A, Punar M, Nalçacı M ve ark. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. Klimik Dergisi 2001;14(1):7-9.
4. Jackson MA, Svanson DS. Infectious complications in the neutropenic patient. Seminars in Pediatric Infectious Diseases 2000;11:90-96.
5. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sánchez-Cortes E ve ark. Microbiological Findings in Febrile Neutropenia. Archives of Medical Research 2000;31:388-392.
6. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F ve ark. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2006;23(3):217-229.
7. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 1994;19:231-235.
8. Ünal S. Hastane enfeksiyonlarında direnç problemi. Ankem Derg 1996;10:160-167.
9. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV ve ark.

- Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1762-1770.
- 10. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ ve ark.** Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000;30:454-460.
- 11. Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH ve ark.** Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect* 2003;53:159-171.
- 12. Gençer S, Salepci T, Ozer S.** Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003;47:65-72.
- 13. Al -Tonbary YA, Soliman OE, Sarhan MM ve ark.** Nosocomial infections and fever of unknown origin in pediatric hematology/oncology unit: a retrospective annual study. *World J Pediatr* 2011;7:60-64.
- 14. Vanpoucke H, Claeys G, De Grauwe E, Verschraegen G.** Comparative in vitro activity of cefepime against strains isolated from intensive care and haematology patients. *Acta Clin Belg* 2000;55:16-21.
- 15. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T.** Cefepime-resistant Gram-negative bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis* 2010;14:171-175.
- 16. Soysal A, Toprak D, Yavuz B ve ark.** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Servisinde 2004 Yılı Nozokomiyal enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2006;10:2.
- 17. Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E.** Hastane enfeksiyonu etkeni gram-negatif çomaklarda geniflemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık özellikleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2001; 31:41-45.
- 18. Rosolini GM, Mantengoli E.** Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:17-32.