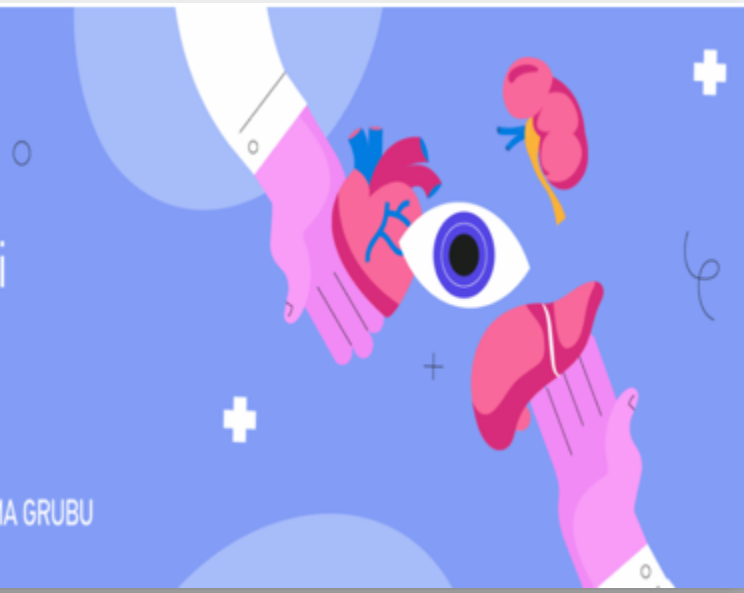


NAKİL İNFEKSİYONLARI KURSU 2026

Solid Organ ve Kemik İliğı Nakli
Alıcılarında İnfeksiyon Yönetimi

10-11 OCAK 2026 / The Ankara Hotel, Ankara

 **NIÇG** KLİMİK DERNEĞİ NAKİL
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

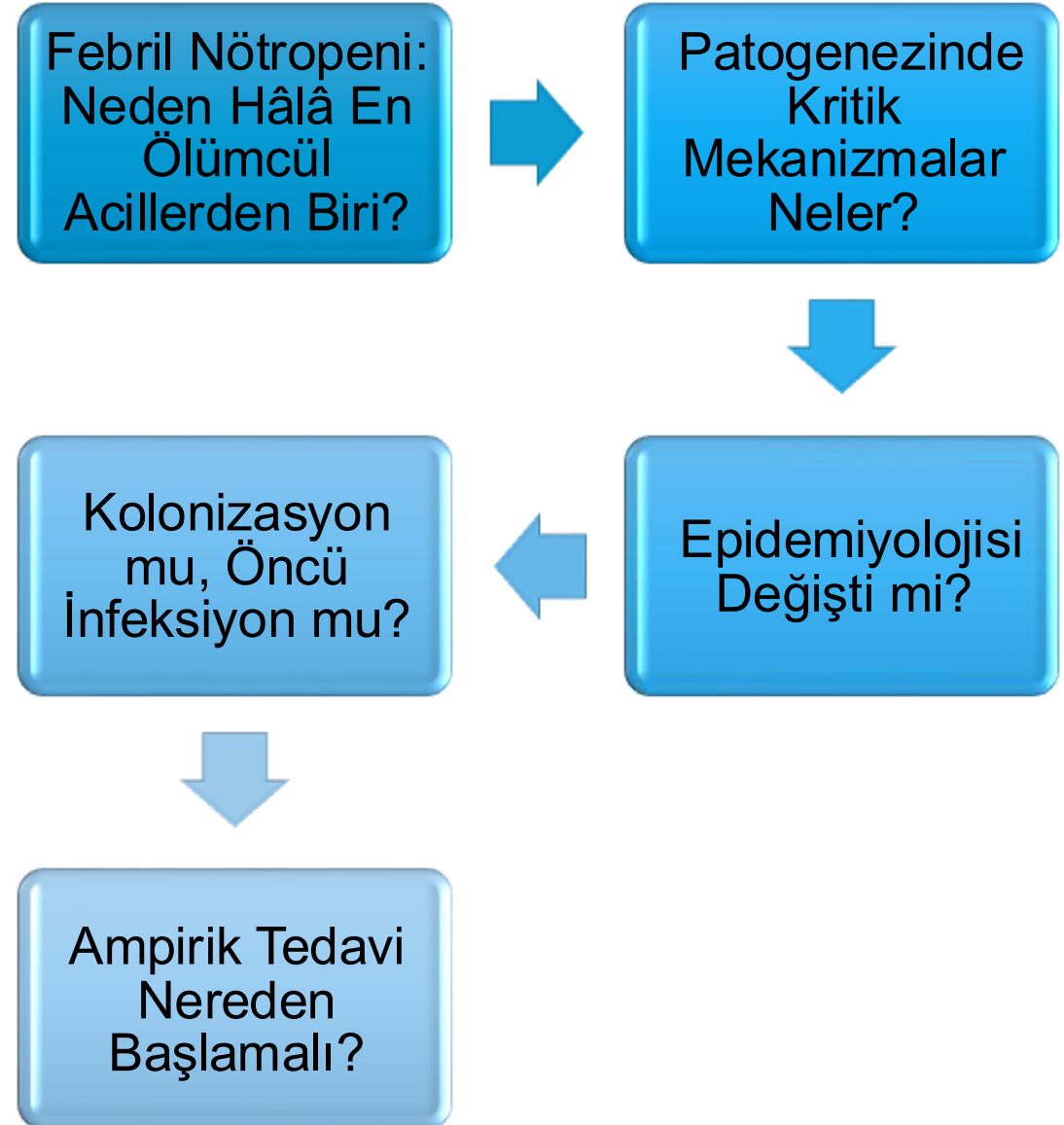


Güncel Epidemiyoloji ile Ampirik Tedavi Seçimi

Prof. Dr. Tuba Turunç

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Sunum Planı



Şanslıyım . Çünkü...



Doç Dr Tuğba Arslan Gülen



Doç. Dr.
Güle Çınar

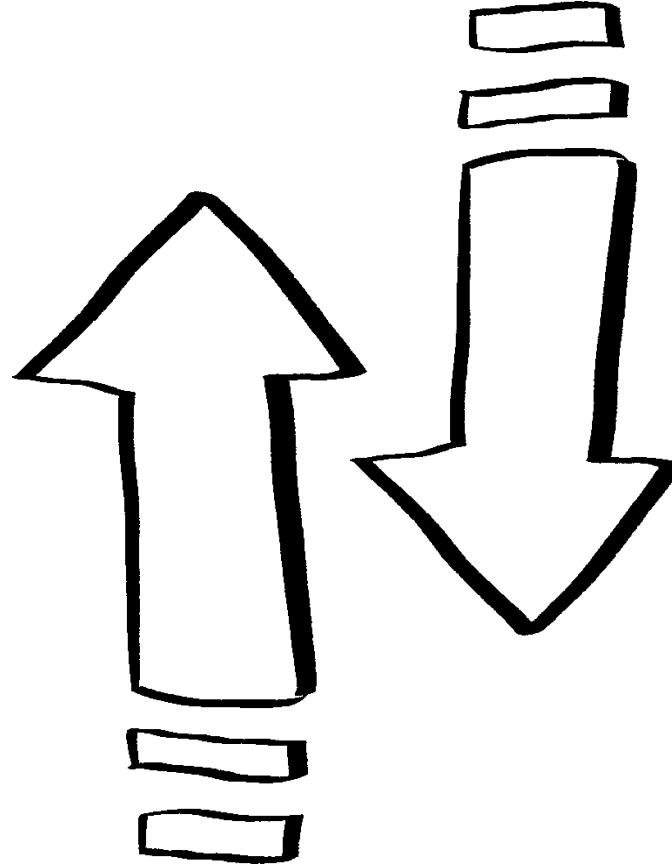
Yararlandığım Rehberler



Febril Nötropeniyi Nasıl Tanımlarız?

Ateş (Fever)

- Aşağıdakilerden **en az biri**:
- **Tek oral ölçüm $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$**
veya
- **$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 'nin en az 1 saat sürmesi**
(ya da ≥ 1 saat arayla iki ölçümde $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)



Nötropeni

Mutlak nötrofil sayısı (MNS)
 < 500 hücre/ mm^3
veya
MNS 500–1000 hücre/ mm^3
olup,
önümüzdeki 48 saat içinde
 <500 'e düşmesi bekleniyorsa

Tek bir ateş ölçümü bile FN
tanımı için yeterlidir
Derin nötropeni:
MNS $< 100/\text{mm}^3$
Uzamış nötropeni: >7 gün
sürmesi

Neden Bu Tanım Önemli?

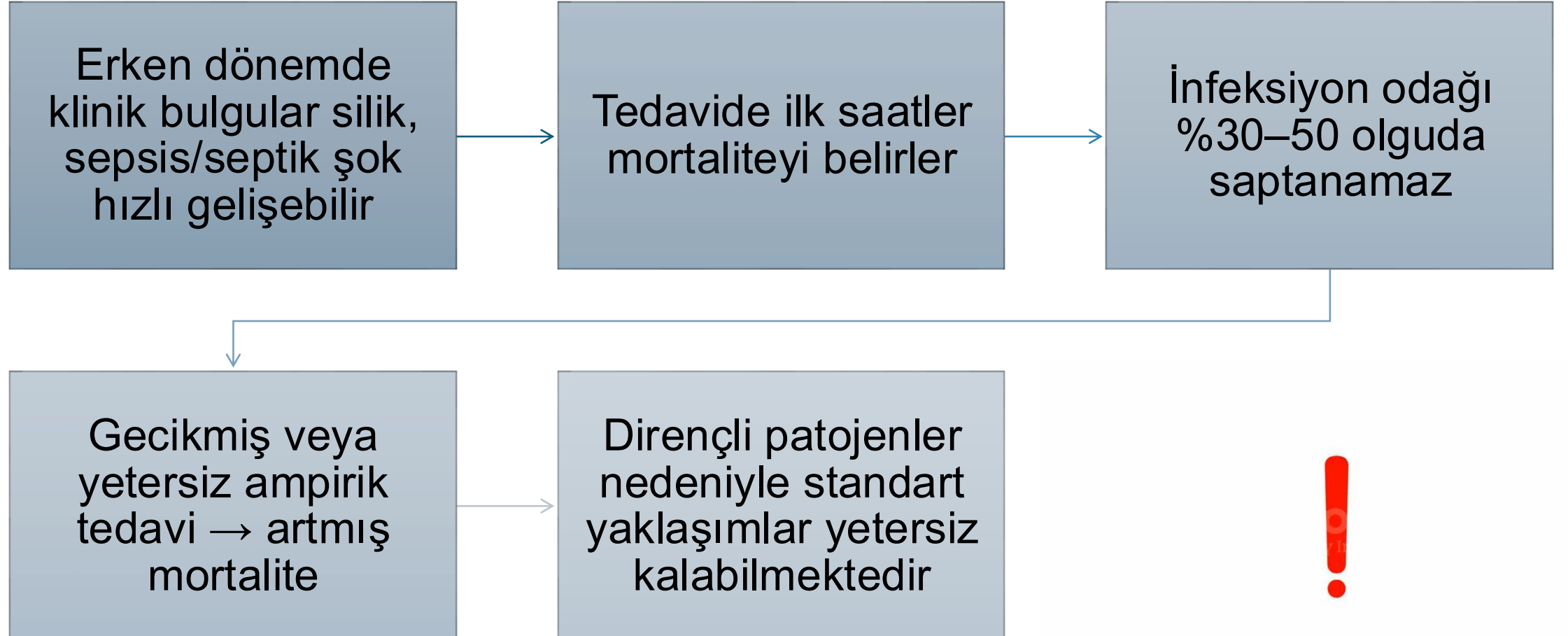
Enfeksiyon odağı saptanmasa bile

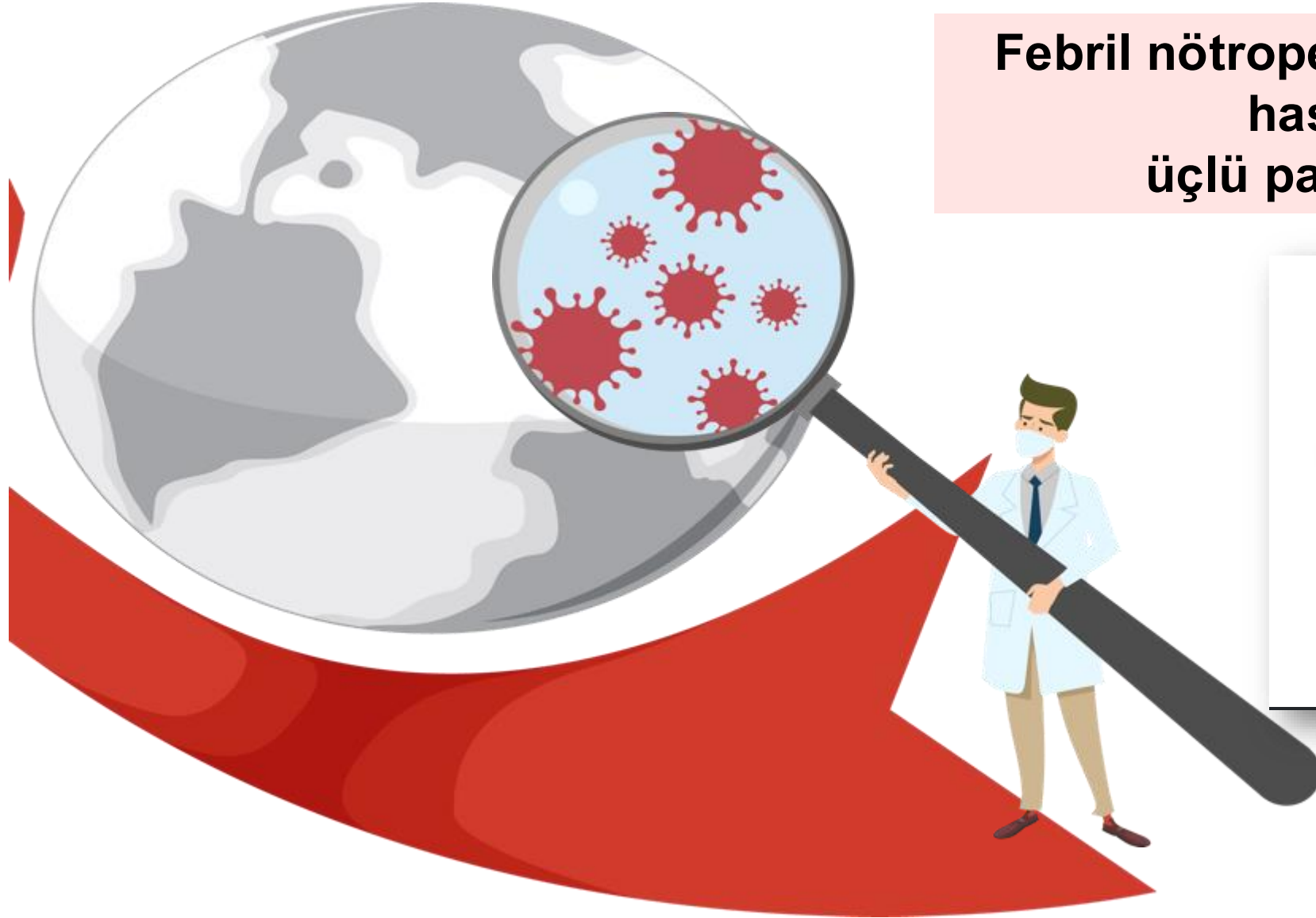


Ampirik antibiyotik başlanmalı

Erken tanı ve ilk 60 dakikada
antibiyotik ile mortalite azalır

Neden Hala En Önemli Acillerden Biridir?

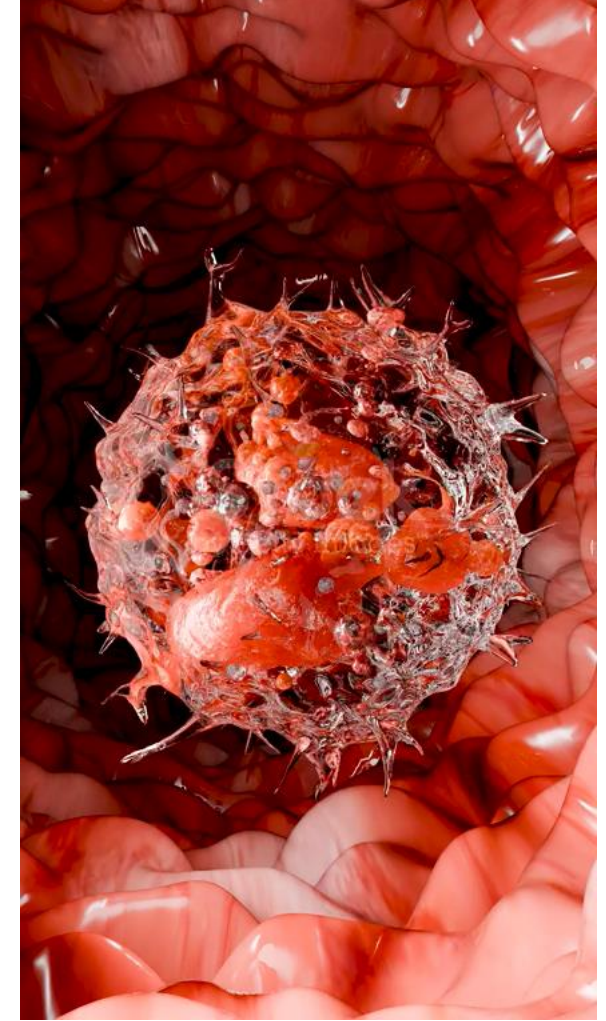
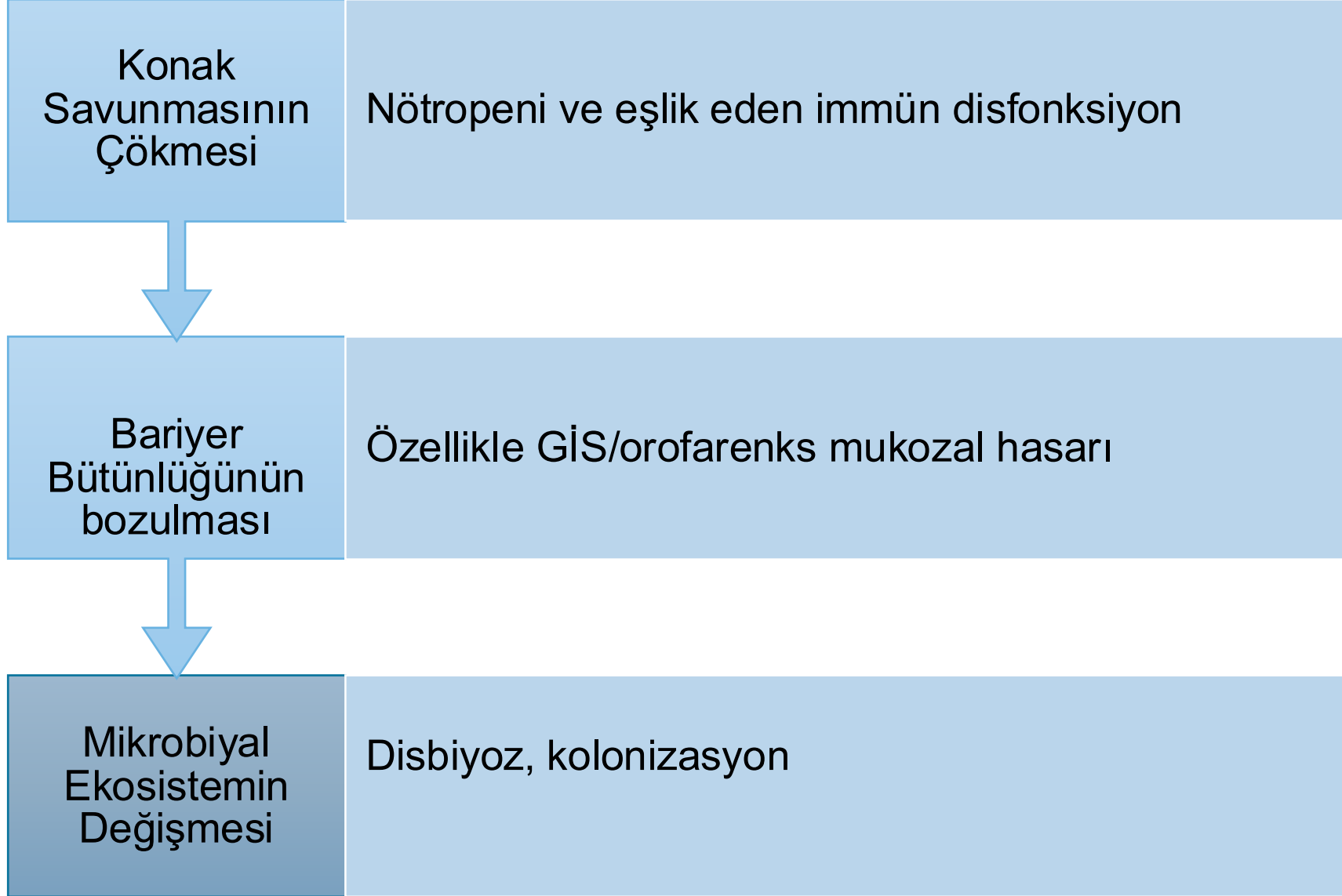




**Febril nötropeni : “tek mekanizma”
hastalığı değil
  l  patogenez eksenini**



Febril Nötropenide Patogenez Nasıl Gelişir?



Nötropeni Önemlidir Çünkü...

Fagositoz ve öldürme

- Oksidatif patlama, degranülasyon azalır

Erken inflamatuvar odaklanma bozulur

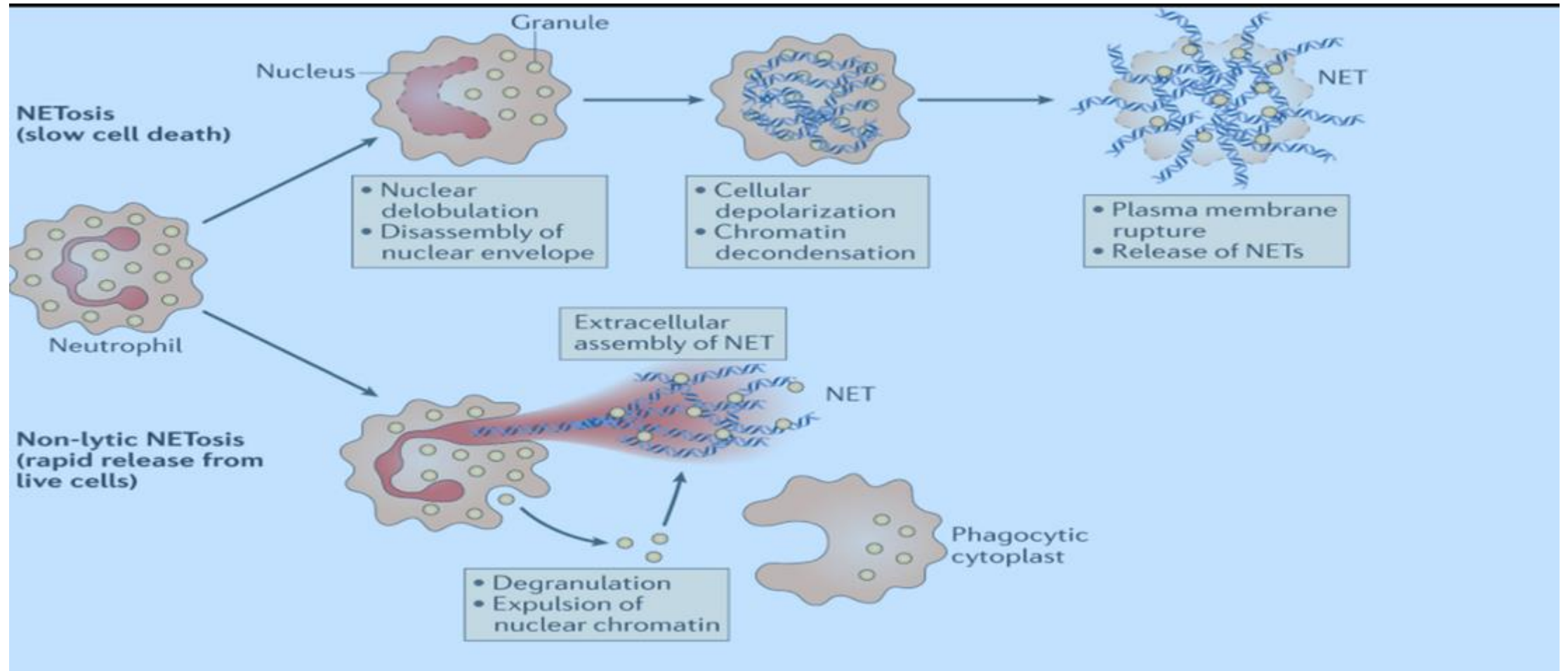
- Enfeksiyon hızla yayılabilir, lokal bulgular silik kalır.

NET (neutrophil extracellular traps)

- Damar içi mikrobiyal kontrol zayıflar özellikle bakteriyemi/fungemi riski artar.



NET (Neutrophil Extracellular Traps) Nedir?



NET'lerin Koruyucu Rollerini Nedir?

Mikroorganizmaları
fiziksel olarak
yakalar

Yayılımını sınırlar

Lokal mikrobiyal
yükü azaltır

Özellikle:

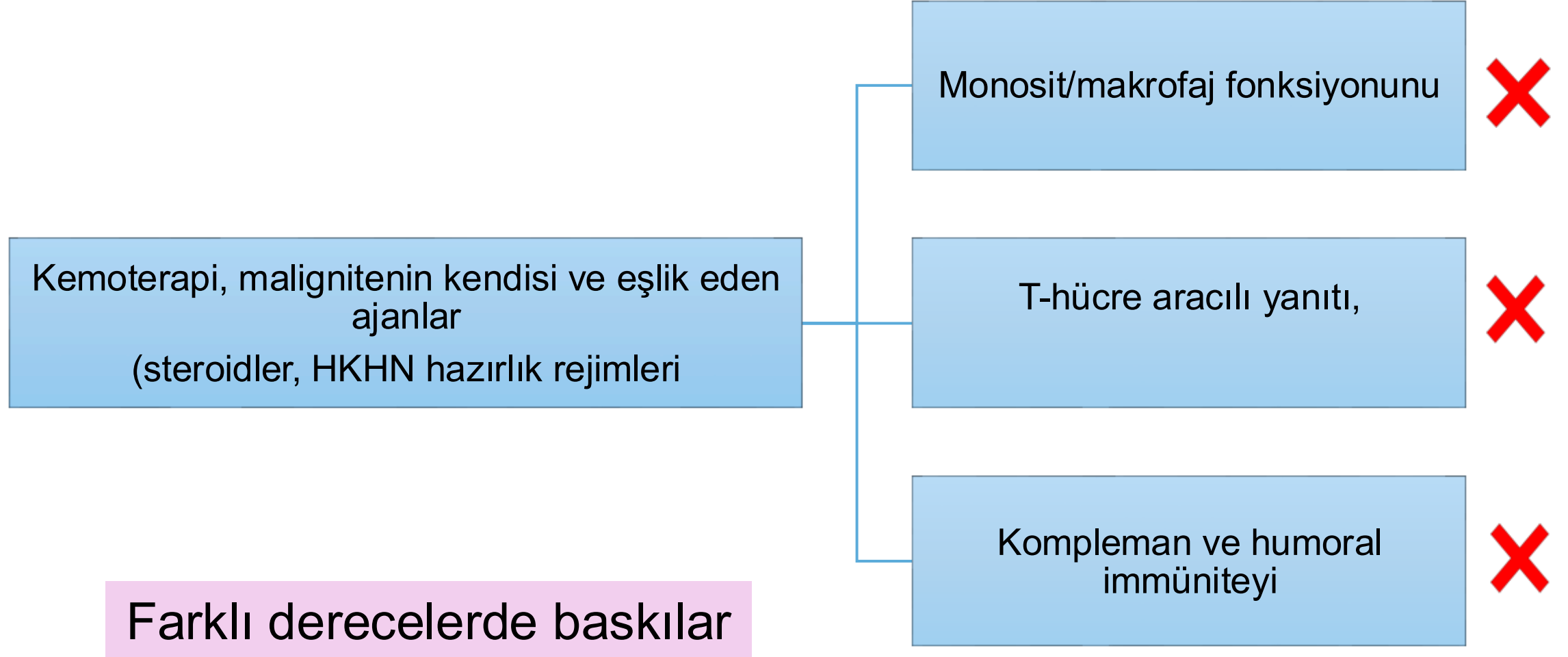
Gram-negatif
bakteriler

Candida spp.

Aspergillus
hifaları



Eşlik Eden İmmün Disfonksiyon Etkileri Nedir?



Mukoza Bariyer Hasarı Nasıl Oluşur?

Mukoza Bariyer Hasarı



Sitotoksik tedaviler:

Epitel
proliferasyonunu
baskılar,

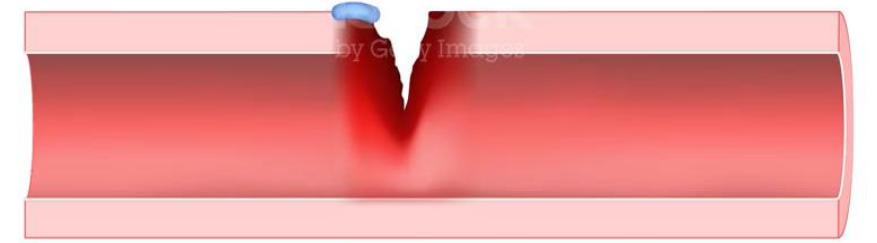
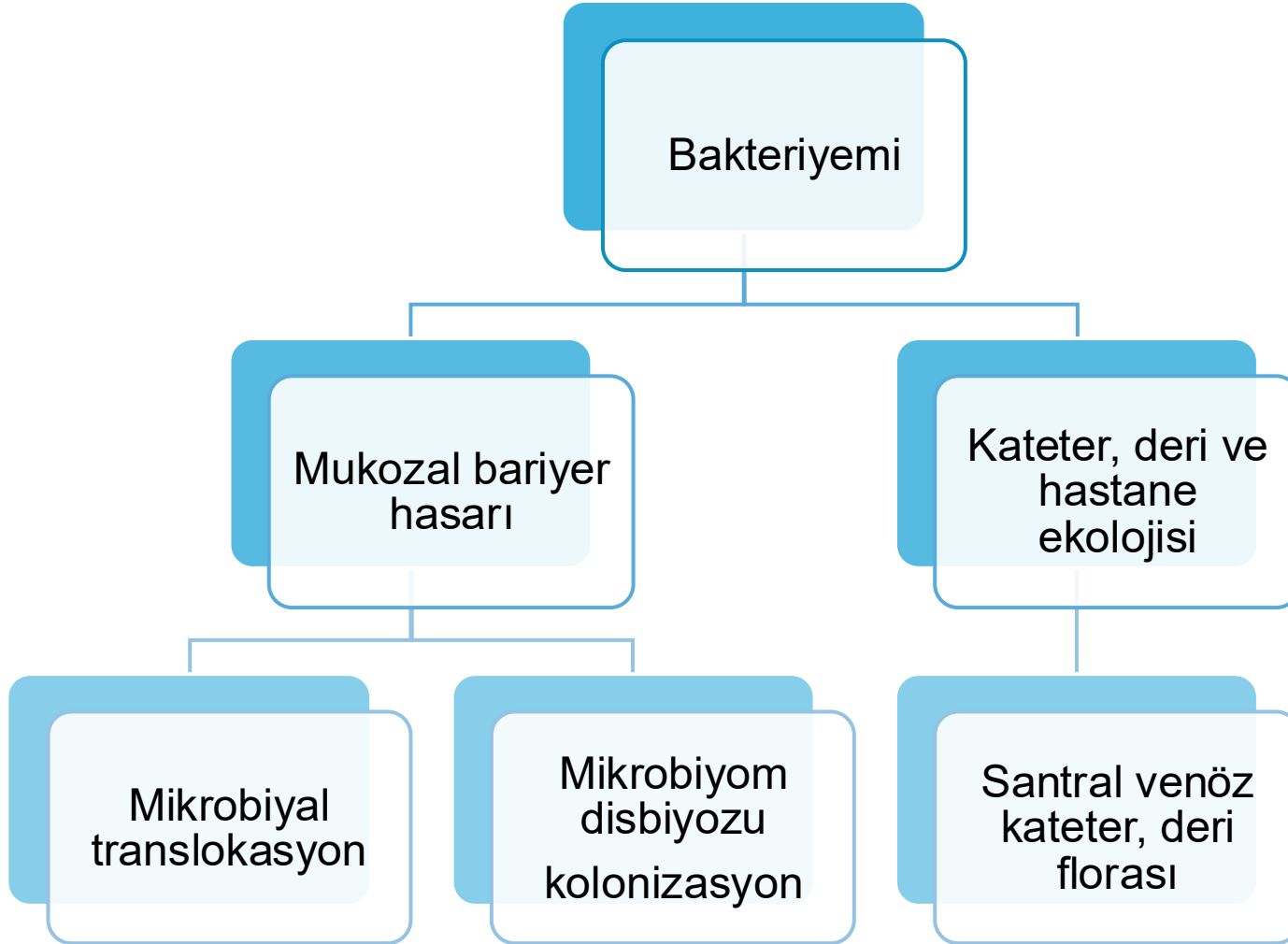
Mukus tabakasını
ve sıkı bağlantıları
zedeler

Epitelyal
apoptozu/nekrozu
artırır

Lokal inflamatuvar
yanıtı şiddetlendirir

GİS ve
orofarenks giriş
kapısı haline
gelir

Bakteriyeminin Kaynağı Nereleler?



Ampirik Tedavi Seçiminde Direnç Verileri Önemli mi?



Febril Nötropeni'de Temel Klinik Gerçek

Febril nötropeni olgularında ampirik tedavinin başarısı,
artık yalnızca rehber bilgisine değil...

**!! Bölgesel Antibiyotik direnç yükünü
doğru okumaya bağlıdır**

Her Febril Nötropeni Hastası Aynı Riskte Sahip mi?



MASCC ≥ 21 → DÜŞÜK RİSK
MASCC < 21 → YÜKSEK RİSK

Klinik stabil görünen ama gerçekte riskli
bazı hastaları kaçırabilir

Hematolojik malignite ve derin
nötropenide aşırı iyimser olabilir

Risk Temelli Değerlendirme Nasıl Olmalı?

Düşük Risk

Ayaktan tedavi düşünülebilir
Oral ampirik antibiyotik
Yakın takip
(24–48 saat içinde yeniden değerlendirme)

idite yok
kleniyor
(n)

Renal yetmezlik yok
MASCC ≥ 21 veya CISNE < 3





**Ampirik Tedavi Seçiminde
Direnç Sorun mu?**

Direnç Nasıl Yayılmakta?

Antibiyotik Direnci Küresel Ölçekte Kolayca Yayılır
Dirençli bakteri ve mantarlar; insanlar, hayvanlar ve ticari ürünler aracılığıyla ülkeler ve kıtalar arasında yayılabilir.

Her yıl bir milyar insan uluslararası sınırları geçmektedir.
Buna, **300'den fazla giriş noktasından** Amerika Birleşik Devletleri'ne gelen **350 milyon yolcu** da dahildir.



Dünyanın herhangi bir yerindeki dirençli bir tehdit, kısa sürede evde de bir tehdit hâline gelebilir.



Dirençli, Daha Dirençli, En Dirençli

Direnci Nasıl Raporlayım?

MDR, XDR veya PDR terimlerini kullanmak yerine, en ilgili direnç paterninin özgül tanımının kullanılması önerilmekte:

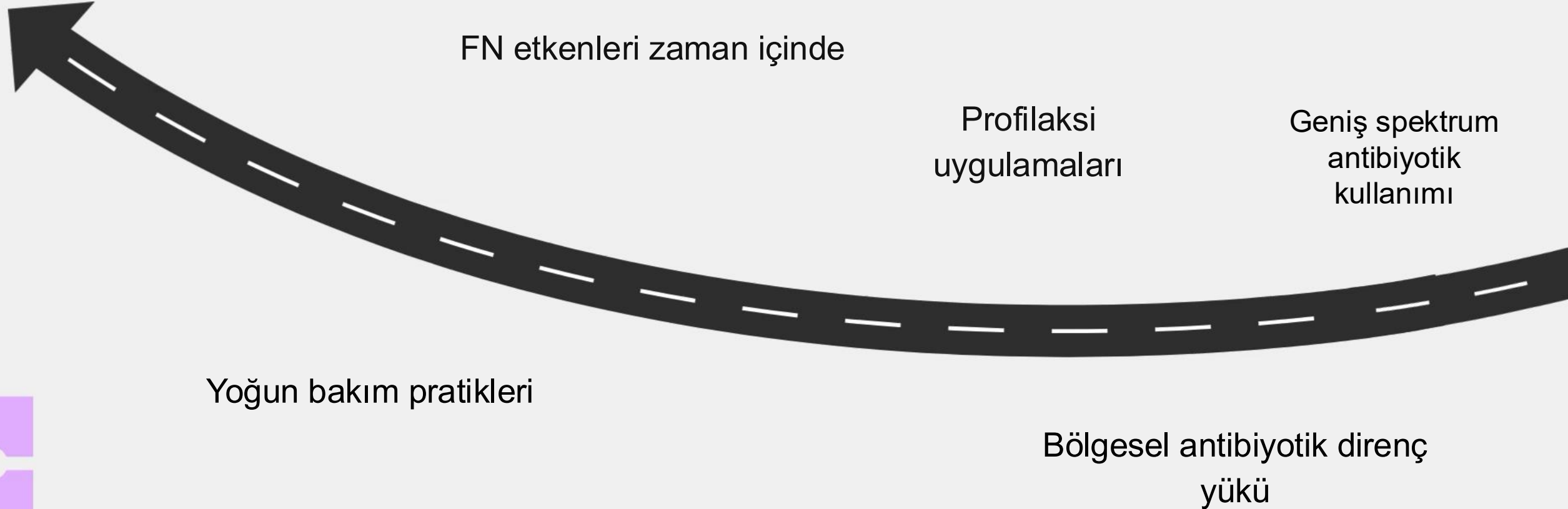
Gram-pozitif direnç

- *Stafilokoklar* için metisilin direnci veya *Enterokoklar* için vankomisin direnci gibi, ana direnç paterni raporlanmalı

Gram-negatif direnç için: ana ilgili direnç paterni raporlanmalı (ESCMID/IDSA kılavuzlarına göre)

- 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriaceae* (3GCephRE)
- Karbapenem-dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE); biliniyorsa enzimatik direnç mekanizmasını raporlayın
- Tedavisi zor direnç (DTR) gösteren *Pseudomonas aeruginosa* (DTR *P. aeruginosa*): tüm “eski” beta-laktamlara (piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin) ve kinolonlara (siprofloksasin ve levofloksasin) direnç. Mevcutsa MBL üretimini raporlayın
- Karbapenem-dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB)
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Enfeksiyon Spektrumu Neden Deđiřti?

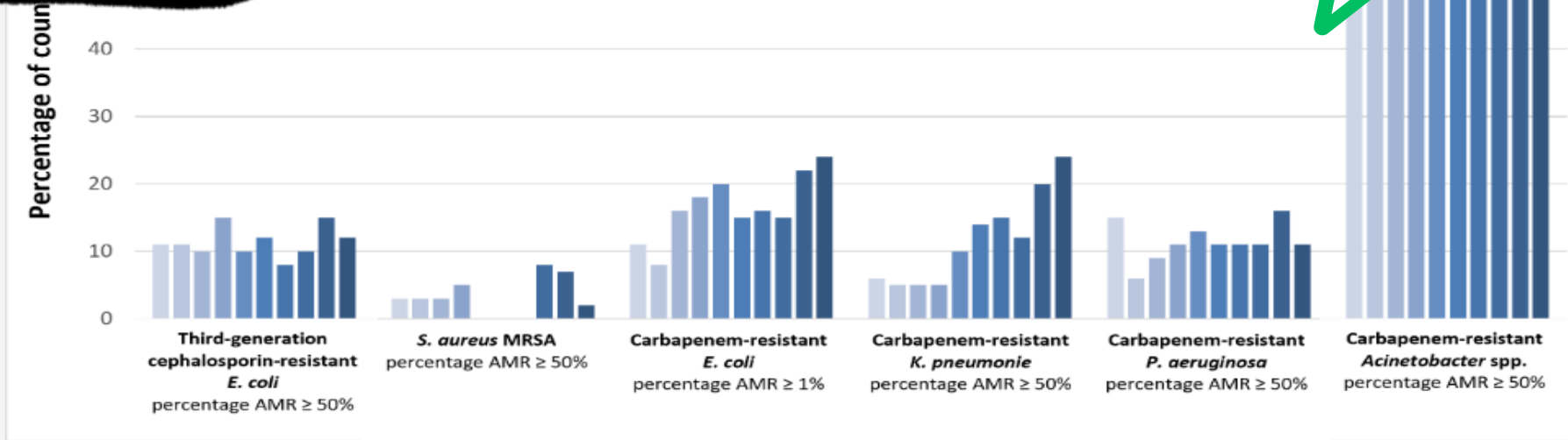


Avrupa'da Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı: 2024 Verileri (WHO–ECDC)

E. coli
Avrupa'da
en sık izole edilen invaziv
patojen
Karbapenem direnci
2020-2024 artış eğilimi

Klebsiella pneumoniae
Karbapenem direnci:
Bazı ülkelerde %50'nin üzerinde
2019–2024 arasında belirgin artış

Pseudomonas aeruginosa
Pip/Tazo ve seftazidim
direnci:
2020–2024 arasında
artış eğilimi
göstermiştir



Şekil. Belirli AMR göstergeleri için zaman içinde, belirtilen eşik değerin üzerinde AMR yüzdesine sahip ülkelerin yüzdesi. Çubuklar her gösterge için 2015-2024 yıllarını temsil etmektedir.

Ülkemiz Verileri Ne Diyor?

Tablo 3. Test edilen toplam invaziv izolat sayısı (n) ve direnç fenotipi gösteren izolatların yüzdesi (%)*, bakteri türüne ve antimikrobiyal grup/ajanına göre, 2020-2024.

Bakteri türleri	Antimikrobiyal grup/ajan	2020		2021		2022		2023		2024		Trend 2020- 2024 #
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>E. coli</i>	Aminopenisilin (amoksisilin/ampisilin) direnci	3561	76	4346	75	4707	77	5893	80	5629	81	↑
	Üçüncü nesil sefalosporin (sefotaksim/seftriakson/seftazidim) direnci	4340	53	4827	50	4822	53	5988	59	5916	61	↑
	Karbapenem (imipenem/meropenem) direnci	4345	4	4523	5	4728	3	5992	4	5940	4	-
	Florokinolon (siprofloksasin/levofloksasin/ofloksasin) direnci	4191	50	4683	51	4797	50	5480	52	5431	52	↑
	Aminoglikozit (gentamisin/tobramisin) direnci	4209	24	4540	25	4282	22	2591	21	2896	22	↓
	Üçüncü kuşak sefalosporinlere, florokinolonlara ve aminoglikozitlere karşı kombine direnç	4076	17	4370	16	4228	15	2521	15	2852	16	-
<i>K. pneumoniae</i>	Üçüncü nesil sefalosporin (sefotaksim/seftriakson/seftazidim) direnci	4499	77	4697	75	4822	78	6204	80	6566	81	↑
	Karbapenem (imipenem/meropenem) direnci	4515	48	4379	49	4697	52	6208	55	6429	59	↑
	Florokinolon (siprofloksasin/levofloksasin/ofloksasin) direnci	4274	69	4437	68	4786	69	5656	71	6231	73	↑
	Aminoglikozit (gentamisin/tobramisin) direnci	4403	47	4441	43	4150	43	2774	41	3477	48	-
	Üçüncü kuşak sefalosporinlere, florokinolonlara ve aminoglikozitlere karşı kombine direnç	4154	43	4162	39	4099	38	2746	35	3466	43	↓

Ülkemiz Verileri Ne Diyor?

		2020		2021		2022		2023		2024		Trend 2020- 2024 #
Bakteri türleri	Antimikrobiyal grup/ajan	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>P. aeruginosa</i>	kombine direnç											
	Piperasilin-tazobaktam direnci	1365	32	1744	32	1609	35	1920	41	2137	40	↑
	Sefazidim direnci	1468	27	1702	28	1600	27	1967	34	2151	36	↑
	Karbapenem (imipenem/meropenem) direnci	1547	36	1700	39	1671	36	1985	41	2125	42	↑
	Florokinolon (siprofloksasin/levofloksasin) direnci	1503	31	1716	33	1662	30	1975	34	2148	35	↑
	Aminoglikozit (tobramisin) direnci	769	16	1057	18	1042	15	715	22	752	21	↑
	Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, karbapenemler, florokinolonlar ve aminoglikozidler dahil olmak üzere ≥3 antimikrobiyal gruba karşı kombine direnç	672	28	941	28	971	26	676	33	726	33	↑
<i>Acinetobacter</i> türleri	Karbapenem (imipenem/meropenem) direnci	3162	93	3258	93	2703	91	3042	91	2584	90	↓
	Florokinolon (siprofloksasin/levofloksasin) direnci	3061	94	3210	95	2683	91	3018	91	2552	90	↓
	Aminoglikozit (gentamisin/tobramisin) direnci	3114	86	3381	85	2426	83	1558	87	1426	82	↓
	Karbapenemlere, florokinolonlara ve aminoglikozitlere karşı kombine direnç	3036	85	3067	85	2404	82	1536	86	1414	80	↓

Ülkemiz Verileri Ne Diyor?

												Trend 2020- 2024 #
		2020		2021		2022		2023		2024		
Bakteri türleri	Antimikrobiyal grup/ajan	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>S. aureus</i>	MRSA [†]	3589	33	3543	31	3516	31	4249	31	4371	35	-
<i>S. pneumoniae</i>	Penisilin vahşi tip olmayan [‡]	126	55	147	54	251	51	250	59	247	61	-
	Makrolid (eritromisin/klaritromisin/azitromisin) direnci	117	34	126	34	227	43	232	44	221	45	↑
	Penisilin dışı ve makrolidlere karşı direncin birleşimi [‡]	115	28	123	26	218	33	227	42	208	41	↑
<i>E. faecalis</i>	Yüksek düzeyde gentamisin direnci	2040	30	1891	25	1849	27	3001	26	2759	31	-
<i>E. faecium</i>	Vankomisin direnci	2200	15	2228	16	2444	16	2911	16	2827	15	-

Hastane Verilerimiz Ne Diyor?

- 01.01.2021 – 01.12.2025 tarihleri arasında
 - Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde toplam 350 erişkin olguya HKHN uygulanmıştır.
- Hastaların 35'inde (%10) toplam 46 atak Gram negatif bakteriyemi saptanmıştır

DİRENÇLİ SUŞLARIN DAĞILIMI	Sayı (n=25)	%	Açıklama
ESBL Pozitifliği	16	64	En sık görülen direnç tipi
Karbapenem Direnci (Kazanılmış)	5	20	<i>K. pneumoniae</i> ve <i>P. aeruginosa</i>
Doğal Karbapenem Direnci	2	8	<i>S. maltophilia</i>
DTR ve CRAB	2	8	<i>P. aeruginosa</i> ve <i>A. Baumannii</i>

R_x PRESCRIPTION

NAME

AGE

ADDRESS

DATE

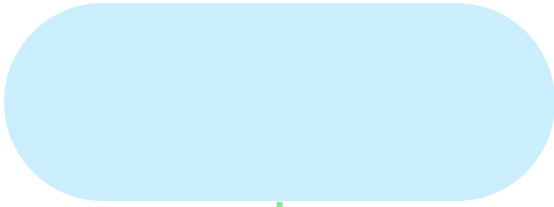
SIGNATURE

SIGNATURE

!!! Ampirik Antibiyotik
Tedavi Önerileri Nedir? !!!



Febril Nötropeni Yönetimi



Ateş



Nötrofil sayısı



Yerel Direnç Verileri

Eskalasyon De-eskalasyon Karar Vermek Zor Mu?

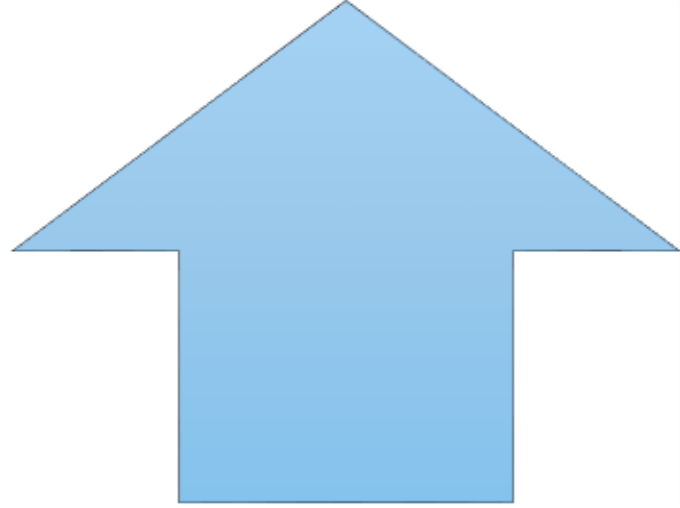
Eskalasyon

- Komplike olmayan klinik tablo;
- Dirençli bakterilerle bilinen kolonizasyonun olmaması;
- Dirençli bakterilerle geçirilmiş önceki bir infeksiyon öyküsünün olmaması;
- Febril nötropeni başlangıcında dirençli patojenlerin nadiren görüldüğü merkezlerde bulunulması.

De-eskalasyon

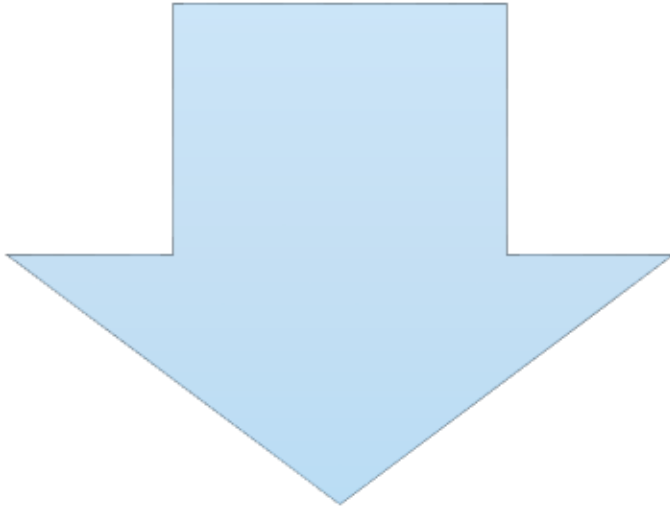
- Sepsis/septik şok
- Dirençli bakterilerle bilinen kolonizasyon varlığı;
- Dirençli bakterilerle geçirilmiş önceki infeksiyon öyküsü;
- Febril nötropeni başlangıcında dirençli patojenlerin düzenli olarak görüldüğü merkezlerde bulunulması

Eskalasyon De-eskolasyon Yaklaşımına Göre Ampirik Tedavi Önerileri Nedir?



De-Eskalasyon Yaklaşım Ampirik Tedavi Önerileri

- 1) Karbapenem monoterapisi
 - 2) Anti-psödomonal beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu
 - 3) Duyarlılık testlerine dayalı olarak, şüpheli kolonizan patojeni hedefleyen beta-laktam
- Gram-pozitifler için risk faktörleri varsa**, glikopeptid veya daha yeni bir ajan ile erken kapsama



Eskalasyon Yaklaşım Ampirik Tedavi Önerileri

- Anti-psödomonal sefalosporin
(sefepim*, seftazidim*)
Piperasilin-tazobaktam
Diğer olası seçenekler:
- Sefoperazon-sulbaktam
 - Piperasilin +gentamisin

Karbapenemlerin Ampirik Olarak Endike OlduĐu Durumlar Nelerdir?

Kritik hastalar, örn. sepsis/septik şok ile başvuru ve karbapenem-dirençli bakterilerle bilinen kolonizasyonu veya önceki infeksiyonu olmayanlar

Bilinen kolonizasyon veya önceki infeksiyon varlığı

Febril nötropeni başlangıcında ESBL üretenlere bağlı infeksiyonların yüksek prevalansta olduğu merkezler



Yüksek Doz Uygulanmalı mı?

Sepsis/septik şok,
pnömoni, hemodinamik
instabilite, yoğun bakım

Pseudomonas riski
yüksek

Kolonizasyon
Uzun hastane yatışı

Yapısal akciğer hastalığı
geniş spektrum β -laktam
kullanım öyküsü

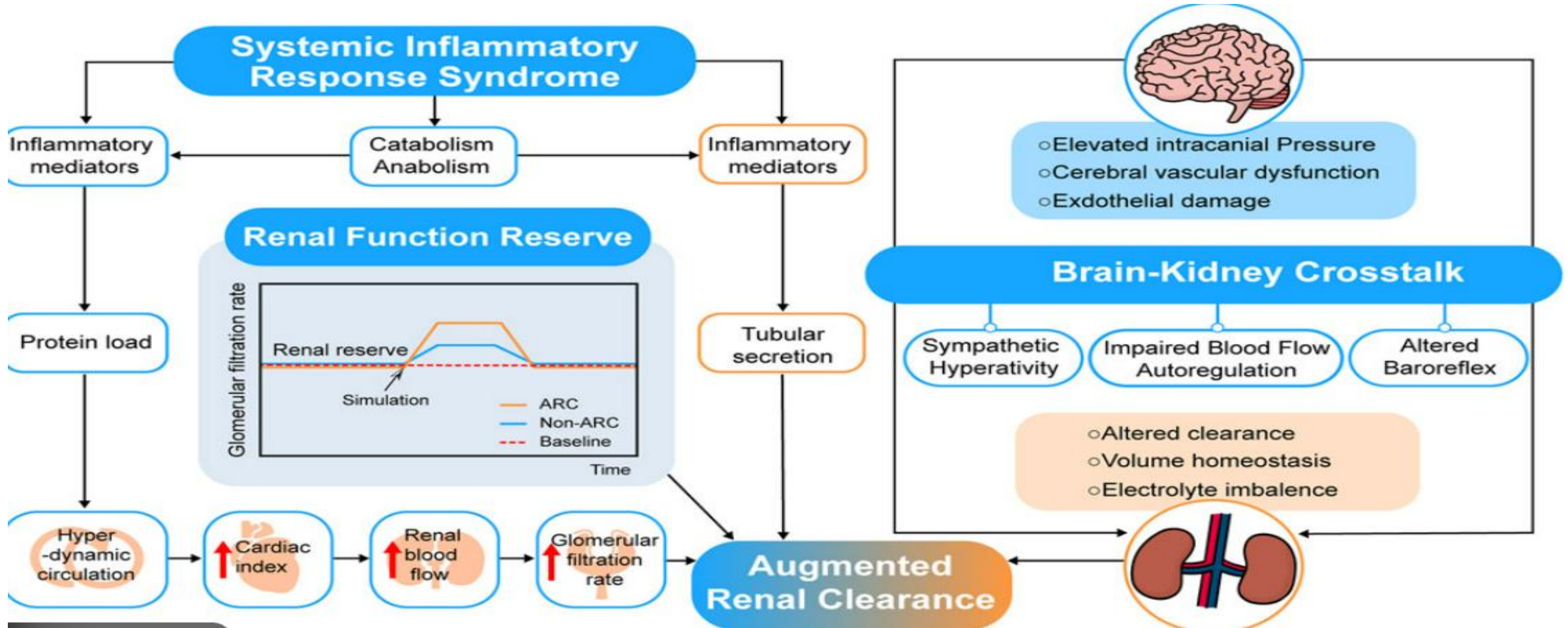
Artmış Renal Klerens

Genç, obez, HM

MIC sınırda / daha az
duyarlı Gram-negatif



Artmış Renal Klerens Ne Demek?



Artmış Renal Klerens Ne Demek?

ARK tanımı

- Kreatinin klirensi (CrCl) ≥ 130 mL/dk/1.73 m²

Kimlerde sık?

- Febril nötropeni
- Sepsis/septik şok
- Yoğun bakım
- Genç yaş, erkek, obezite
- Travma, yanık
- Hematolojik malignite hastaları (özellikle indüksiyon dönemleri)



Neden Klinik Olarak Çok Önemli?

ARK varlığında:

Piperasilin-tazobaktam,
seftazidim, sefepim,
meropenem gibi β -
laktamlar

Hedef PK/PD süresini
sağlayamaz
Tedavi başarısızlığı,
persistan ateş, direnç
gelişimi riski artar

Yükleme dozu mutlaka ver
Sık dozlama
Uzamış infüzyon tercih et (3–4 saat)



Uzamış İnfüzyon İle Verelim mi?

RKÇ, Çok merkezli

Febril nötropeni olan hematolojik hastalarda β -laktam antibiyotiklerin uzatılmış infüzyon ile aralıklı infüzyon etkinliği karşılaştırılmış

Sonuç: β -laktam antibiyotiklerin uzatılmış infüzyonunun standart tedaviye göre febril nötropenide klinik fayda sağlamadığı

Kolonize Olgular Ayır Bir Sorun mu?

Dirençli bakterilerle kolonize hastalarda, dirençli bakterilere bağlı gelişen bakteriyemi riski artmış mıdır?

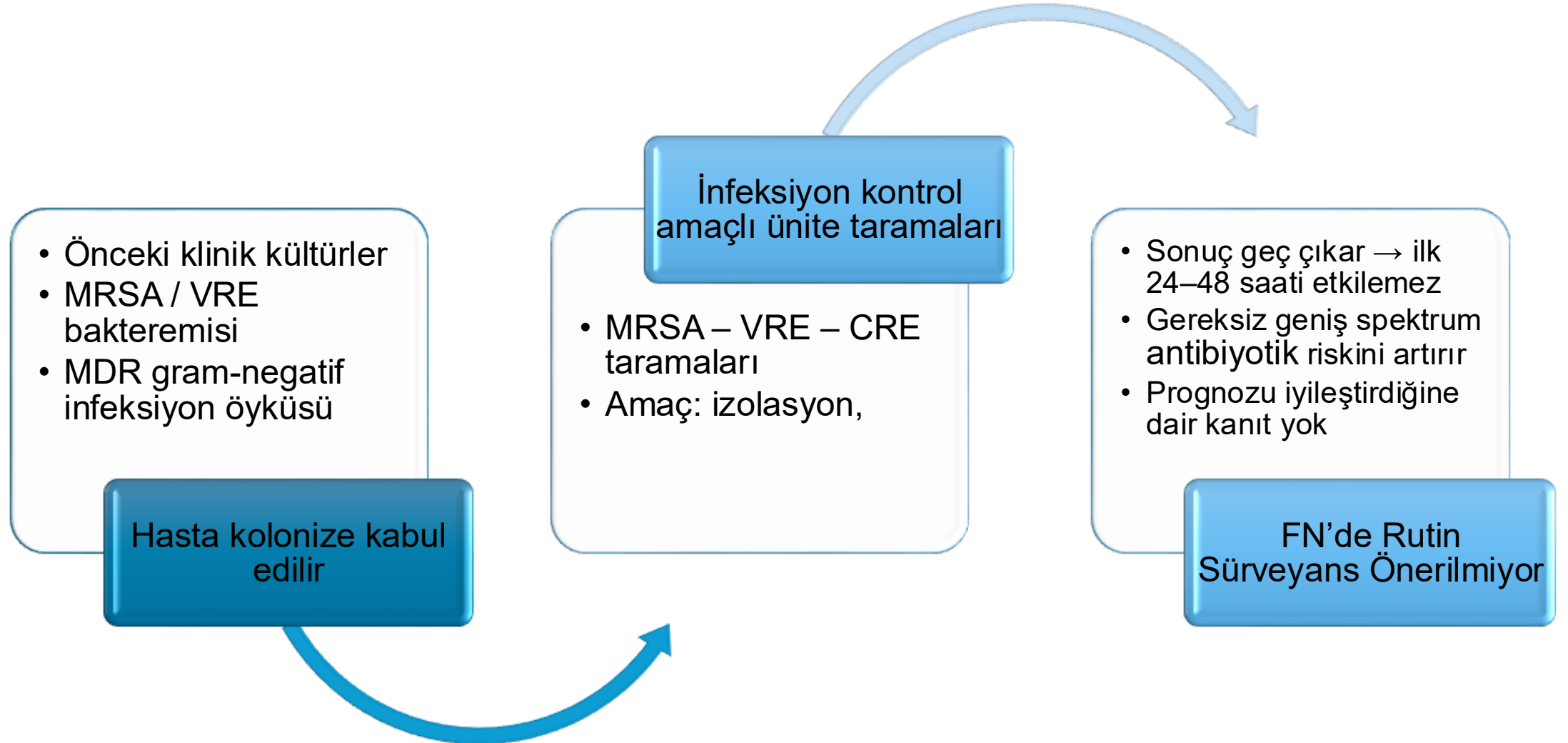
EVET

Gram-negatifler için **%18.0** vs **%1.2**; Gram-pozitifler için (VRE, MRSA) **%13.1** vs **%0.9**

HAYIR

Dekolonizasyon (fokal mikrobiyota transplantasyonu veya farmakolojik ajanlar ile) sonraki dirençli bakteriyemi gelişimini önler mi?

Surveyans Kùltùrleri Alalım mı?



Monoterapi mi Kombine Terapi mi?

Beta-laktam + aminoglikozid ile ampirik kombinasyon tedavisi, febril nötropenik hastalarda mortaliteyi azaltır mı?

- Hayır

Hangi hastalarda ampirik kombinasyon tedavisi (esas olarak BL+A) mortaliteyi azaltır?

Sonrasında **GN bakteriyemi veya pnömoni** gelişen hastalarda
Septik şok

Dirençli Gram-pozitif bakterileri hedefleyen ampirik kombinasyon tedavisi, febril nötropenik hastalarda mortaliteyi azaltır mı?

- Hayır

Ampirik Gram Pozitif Etkili Ajan Ekleyelim mi?

Ciddi kateter ilişkili
enfeksiyon şüphesi

Herhangi bir bölgede
deri veya yumuşak
doku enfeksiyonu

Gram pozitif etkili ajanları
ekle



- Hemodinamik instabilite veya sepsis, septik şok ya da pnömoniye ait diğer kanıtlar bulunan hastalar:
 - MRSA ile bilinen kolonizasyon varlığında .
 - VRE ile bilinen kolonizasyon ve şiddetli mukozit varlığında

Gram pozitif etkili ajanları
ekle

Ampirik Olarak Yeni BL Ajan İle Başlayalım mı?

Karbapenem-dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonize olan veya daha önce bu etkenlerle infeksiyon geçirmiş hastalarda:

KPC Üretenler

- seftazidim–avibaktam ✓
- meropenem–vaborbaktam
- imipenem–silastatin–relebaktam
- sefiderokol

OXA 48 Üretenler

- seftazidim–avibaktam
- sefiderokol

MBL Ürtenler

- seftazidim–avibaktam + aztreonam
- sefiderokol



Ampirik Olarak Yeni BL Ajan İle Başlayalım mı?

Karbapenem-dirençli Gram-negatif bakterilerle kolonize olan veya daha önce bu etkenlerle infeksiyon geçirmiş hastalarda:

DTR *Pseudomonas aeruginosa*

Seftolozan–
tazobaktam
Seftazidim–
avibaktam

İmipenem–
silastatin–
relebaktam
Sefiderokol

CRAB

Sulbaktam–
durlobaktam* +
yüksek doz
imipenem

Yüksek doz
sulbaktam
(≥8 g/gün) + diğer
ilaç^{1,2}



Ülkemizde Güncel Rehber Önerileri Uygulanabilir mi?

Ülkemizde sadece Seftazidim/Avibaktam mevcut

Diğer ceftolazon/tazobactam, meropenem/vaborbaktam vs mevcut değil

Seftazidim/avibaktam YBÜ'nde izlenen olgularda ödeniyor



Sonuç Olarak

Umutsuz durumlar yoktur umutsuz
insanlar vardır. Ben hiçbir zaman
umudumu yitirmedim.

-Mustafa Kemal Atatürk

