



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

HAFSA SULTAN HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN FEBRİL NÖTROPENİ
ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞBA AYSUN GÖREN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AYŞEN TÜREDİ YILDIRIM

MANİSA-2022



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

HAFSA SULTAN HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN FEBRİL NÖTROPENİ
ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞBA AYSUN GÖREN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AYŞEN TÜREDİ YILDIRIM

MANİSA-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri bilgi birikimini ve tecrübesini hiç çekinmeden aktaran ve bana yol gösteren, meslek hayatımda beni daima cesaretlendiren ve motive eden, bilimsel bakış açımı geliştiren, görüşlerine başvurmam gerektiğinde bana vakit ayıran, başta tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Ayşen Türedi Yıldırım olmak üzere çok değerli hocalarım Prof. Dr. Özge Yılmaz'a, Prof. Dr. Hasan Yüksel'e, Prof. Dr. Muzaffer Polat'a, Prof. Dr. Şenol Coşkun'a, Prof. Dr. Hüseyin Gülen'e, Prof. Dr. Betül Ersoy'a, Prof. Dr. Pelin Ertan'a, Doç. Dr. Ali Aykan Özgüven'e, Doç. Dr. Alkan Bal'a, Doç. Dr. Semra Bayturan Şen'e, Doç. Dr. Sema Tanrıverdi, Uzm. Dr. Öğretim Üyesi Neslihan Zengin'e, Uzm Dr. Öğretim Üyesi Fatoş Alkan'a,

Çalışmamızın istatistiksel analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a,

Klinikte çalıştığım süre boyunca desteklerini hep hissettiğim sevgili eş kıdemim ve diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Beni yetiştiren, büyüten, sevginin en gerçek halini hissettiren, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan başta annem Figen Zararsız, babam Yalçın Zararsız ve sevgili kardeşim Can Zararsız'a, lisede ve üniversitede en yakın arkadaşım olan, asistanlık sürecinin derdini, üzüntüsünü, sevincini benimle paylaşan, üzerimde çok büyük emeği olan sevgili eşim Can Gören'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar.....	iv
KISALTMALAR.....	v
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.ATEŞ	3
2.2.NÖTROPENİ	4
2.2.1.AKUT NÖTROPENİ	4
2.2.2.KRONİK NÖTROPENİ	5
2.3.FEBRİL NÖTROPENİ	8
2.3.1.TANIMI	8
2.3.2.ETYOLOJİSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	9
2.3.3.FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK SINIFLAMASI	10
2.3.4.FEBRİL NÖTROPENİ ENFEKSİYON KATEGORİLERİ.....	12
2.3.5.NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON ODAKLARI	13
2.3.6.FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	17
2.3.7.FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA TEDAVİ	21
2.4.LÖSEMİ.....	25
2.4.1.LÖSEMİ TANIMI.....	25
2.4.2.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ.....	25
2.4.3.AKUT MYELOİD LÖSEMİ	28
2.4.4.LÖSEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ	31
2.4.5.AKUT LÖSEMİDE KLİNİK BULGULAR.....	31
2.4.6.AKUT LÖSEMİ RİSK SINIFLAMASI	33
2.4.7.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ	35
2.4.8.AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİ.....	38
III-GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	39
3.2. ARAŞTIRMANIN DİZAYNI.....	39

3.3. ARAŞTIRMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİN SEÇİLİMİ	39
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	40
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI	40
3.6. VERİLERİN ANALİZİ	41
IV-BULGULAR	42
V-TARTIŞMA	53
VI-SONUÇ	59
VII-KISITLILIKLAR.....	62
VIII-ÖZET	63
IX-ABSTRACT	66
X-EKLER	69
XI-KAYNAKÇA	72

TABLolar

Tablo 1- IDSA rehberine göre yüksek risk kriterleri.....	10
Tablo 2- IDSA rehberine göre düşük risk kriterleri	11
Tablo 3- MASCC skortlama sistemi:	12
Tablo 4: Febril n6tropeni hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi	23
Tablo 5- Akut Lenfoblastik L6semi IC-BFM 2009 Protokol6ne G6re Risk Sınıflaması	33
Tablo 6- Akut Miyeloid L6semi BFM 2013 Tedavi Protokol6ne G6re Risk Sınıflaması	34
Tablo 7- Febril n6tropeni ataklarında Şikayetlerin sıklığı	44
Tablo 8- Kan k6lt6r6nde 6reme saptanan mikroorganizmalar	45
Şekil 1- Atakların sınıflaması.....	43
Şekil 2- Akut lenfoblastik l6semi tanılı hastaların febril n6tropeni ataklarının tedavinin d6nemine g6re dağılımı	48
Şekil 3- Akut myeloid l6semi tanılı hastaların febril n6tropeni ataklarının tedavinin d6nemine g6re dağılımı	49
Şekil 4- Ateş s6relerine g6re atakların dağılımı.....	50
Şekil 5- Febril n6tropeni ataklarda ilk g6n başlanan antibiyotikler.....	51
Şekil 6- İlk g6nden sonra başlanan antibiyotikler	52

KISALTMALAR

MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı

FEN: Febril Nötropeni

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

ESBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz

VRE: Vankomisine Dirençli Enterokok

MRSA: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

HSV: Herpes Simpleks Virüs

TİT: Tam İdrar Tahlili

AL: Akut Lösemi

FAB: French-American-British Sınıflaması

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Miyeloid Lösemi

JMML: Juvenil Myelomonositik Lösemi

ATRA: All-trans Retinoik Asit

SSS: Santral Sinir Sistemi

SRG: Düşük Risk Grubu

MRG: Orta Risk Grubu

HRG: Yüksek Risk Grubu

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

AGE: Akut Gastroenterit



I.GİRİŞ VE AMAÇ

Febril Nötropeni (FEN); mutlak nötrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ altında olması veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen durumlara eşlik eden koltuk altından bir kez $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ölçülen veya bir saat boyunca 38°C üzerinde seyreden veya dört saatlik süreçte iki kez $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ üzerinde ölçülen ateş olarak tanımlanır (1,2).

Febril nötropeni, yoğun kemoterapi protokollerinin yaşamı tehdit eden önemli komplikasyonlarından biridir. Mortalitesi 1970'lerde %30 iken günümüzde erken tanı ve tedavideki gelişmeler ile %2-10'a kadar düşmüştür. Gelişmiş ülkelerde ölüm oranı %0,7 ile %3,9 arasında değişmektedir. Ölüm oranlarındaki düşme, bakım koşullarının iyileşmesi, destek tedavilerdeki olumlu gelişmeler, güçlü antibiyotik ve antifungal ajanların kullanılmaya başlanması ile açıklanmaktadır (3,4). Febril nötropenide ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile mortalitenin azaltılması amaçlanırken diğer yandan çok sayıda antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların gelişmesine neden olmaktadır. Febril nötropenide enfeksiyon etkenlerinin zaman içinde dağılımında farklılık olduğu gözlenmektedir. Gram negatif etkenler 1970'lerin başlarında daha sıklıkla gözlenirken 1990'ların başından itibaren gram pozitif etkenler daha fazla görülmeye başlanmıştır (5). Ancak son yıllarda gram negatif etkenlerin sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (6,7). Erken dönemde uygun antibiyotik tedavisinin başlanması hastalık ve ölümü azaltmaktadır. Bu nedenle etken olan mikroorganizmaların sıklığının belirlenmesi ölümü azaltma açısından önem taşımaktadır. Uygulanan kemoterapi protokolünde FEN ataklarının daha sıklıkla geliştiği dönemlerin ortaya konması, ampirik antibiyotik kullanımı gibi yaklaşımların ölümün azaltılmasına belirgin katkı sağladığı bildirilmektedir (3,4).

Enfeksiyon etkenleri ve duyarlı oldukları antimikrobiyal tedaviler kurumdan kuruma farklılık gösterebilir. Her kurumun kendi verilerine yönelik FEN tedavi rehberi oluşturması akılcı antibiyoterapi stratejileri oluşturulması açısından önemlidir. Bizim alışmamızda enfeksiyon etkenleri, bu etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve hastaların aldıkları tedaviler retrospektif olarak incelendi.



II.GENEL BİLGİLER

2.1.ATEŞ

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne (IDSA) göre FEN, nütropeni eşliğinde, bir kez oral yoldan $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ veya bir saatten uzun süren $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş saptanması olarak tanımlanmıştır (1).

Dünyada en sık olarak ateş ölçümü için kullanılan yöntem oral termometre ile ölçümdür. Fakat mukozit varlığında nütropenik hastalarda bu yöntem ağırlı bir uygulama olabilir ve timpanik termometreye kıyasla vücut ısını yüksek gösterebilir. Aynı şekilde timpanik termometre noninvaziv ve kullanışlı olsa da kulak enfeksiyonu veya kulak kiri mevcutsa, ateş yanlış düşük ölçülebilir (3).

Ateş tanımında ölçüm teknikleri farklılık gösterebilmektedir. Çocuklarda aksiller ateşin ölçüldüğü bazı çalışmalarda bulunan sıcaklığa 1°C eklenmesinin oral yoldan ölçülen ateşe eşdeğer olduğu belirtilmiştir (1). Bu nedenle aksiller ölçüm yapılan hastalarda ateş; ateşin aksiller yoldan bir kez $>38^{\circ}\text{C}$ veya en az bir saat süreyle $>37,5^{\circ}\text{C}$ olması olarak tanımlanmıştır (2).

Nütropenik hastalarda gizli enfeksiyonun tek bulgusu sıklıkla ateş olabilmektedir (1). Buna rağmen bazı hastalarda ateş olmadığı halde, fokal veya sistemik enfeksiyon bulgu ve belirtilerinin olduğu (şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal apse, klinik sepsis, şok) durumlarda nütropenik hasta, FEN olarak değerlendirilir (2). Nütropenik bir hastanın ateş olmadan da enfekte olabileceği ya da subfebril ateşinin olabileceği unutulmamalıdır.

2.2.NÖTROPENİ

Nötropeni, periferik kandaki nötrofillerin (bantlar ve segmentli hücreler) sayısının azalması olarak tanımlanır.

Mutlak nötrofil sayısı periferik kandaki lökosit sayısının polimorfonükleer lökosit ve bant nötrofillerin yüzdesiyle çarpımı sonucu elde edilen sayıya denilmektedir. Mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik olarak kabul edilmektedir (4).

Mutlak nötrofil sayısının yaşa göre normal değer aralıkları farklıdır.

Mutlak nötrofil sayısı için alt sınır:

- Yaşamın ilk haftasında $5000/\text{mm}^3$
- 2 hafta-12 ay arasındaki çocuklarda $2000/\text{mm}^3$
- 1 yaş üstü çocuklarda $1500/\text{mm}^3$ olarak kabul edilir.

Nötrofil sayısına göre nötropeni şiddetleri ise;

- Hafif nötropeni: MNS $1000-1500/\text{mm}^3$
- Orta şiddetli nötropeni: MNS $500-1000/\text{mm}^3$
- Ağır nötropeni: MNS $<500 \text{ mm}^3$
- Çok ağır nötropeni: MNS $<100 \text{ mm}^3$ olarak belirlenmiştir (5).

Mutlak nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ saptanan hastalarda özellikle nötropeni süresinin uzamasıyla (>7 gün) enfeksiyon riski oldukça yükselmektedir (6).

2.2.1.AKUT NÖTROPENİ

Gelişimi birkaç gün içerisinde gerçekleşir. Çoğunlukla hızlı nötrofil kullanımı ve/veya uygun olmayan nötrofil yapımının sonucudur. Üç aydan kısa sürede düzelir (7).

2.2.2.KRONİK NÖTROPENİ

Nötropeni üç aydan daha uzun devam eder ve hücre yapımının azalması, artmış hücre yıkımı veya nötrofillerin dalakta sekestrasyonu nedenli periferik dolaşımda azalması ile ortaya çıkar.

Bir diğer nötropeni nedeni sınıflaması da edinsel bozukluklara bağlı (ekstrinsik nedenler) veya kalıtsal (intrinsik nedenler) olarak sınıflandırılır. Nötropeniye eğer monositopeni veya lenfopeni durumu da eşlik ediyorsa tek başına nötropeniye göre daha ağır enfeksiyon gelişimi görülmektedir. En yaygın görülen klinik bulgu ateş, aftöz stomatit ve gingivittir (8).

Nötropeni'nin sınıflandırılması

1. Yapımda azalma

A. Konjenital

1. Siyah ırkta görülen nötropeni
2. Herediter
 - a. Ağır konjenital nötropeni (Kostmann Hastalığı)
 - b. Ailevi benign kronik nötropeni
3. Kronik benign nötropeni
4. Retiküler disgenezi
5. Siklik nötropeni
6. Agamaglobülinemi veya disgamaglobülinemi ile birlikte nötropeni
7. Pankreas yetmezliği ile birlikte nötropeni
8. Metabolik hastalık ile birlikte nötropeni
9. Kemik iliği yetmezlikleri

- a. Fankoni aplastik anemisi
- b. Ailevi konjenital aplastik anemi
- c. Diskeratozis konjenita

B. Edinilmiş

1. Akut

- a. Akut geçici nötropeni
- b. Viral enfeksiyonlar (HIV, EBV, Hepatit A ve B, RSV, kızamık, kızamıkçık, su çiçeği)
- c. Bakteriyel enfeksiyon (tifo, paratifo, tüberküloz, brusella)
- d. Riketsial enfeksiyon

2. Kronik

- a. Kemik iliği aplazisi
 - i. idiopatik
 - ii. Sekonder: ilaçlar, kimyasallar, radyasyon, enfeksiyon, immün reaksiyon, beslenme bozukluğu, vitamin B12, folik asit ve bakır eksikliği
- b. Kemik iliği tutulumu, kanser
 - i. Primer: lösemi
 - ii. Sekonder: nöroblastom, lenfoma, rabdomyosarkom

2. Erişkin nötrofillerin kemik iliğinden salımında bozukluk (İnefektif miyelopoez)

3. Nötrofillerin damar cidarında birikmesi (Psödonötropeni)

4. Yıkımda artma

A. İmmün

1. İlacı bağı (epilepsi ilaçları vb.)

2. Alloimmün/izimmün

a. Anneden geçen antikorlarla

b. Tekrarlayan transfüzyonlar

3. Otoimmün nötropeni

a. İdiopatik

b. Sekonder (sistemik lupus eritematozis, lenfoma, lösemi, romatoid artrit, HIV enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz)

B. İmmün olmayan

1. Hipersplenizm (dalağın fazla çalışması)

Kanser tedavisi sırasında kullanılan kemoterapi ilaçlarıyla ve özellikle pelvis ve vertebraya uygulanan radyoterapi sonrasında görülen nötropeni, hızla yenilenen myeloid hücre öncülerine sitotoksik etkiyle gerçekleşmektedir. Kemoterapi tedavisinden 7-10 gün sonraki süreçte toplam lökosit sayısında tipik bir düşme gözlenir ve 1-2 hafta boyunca düşüklük devam eder (9). Mutlak nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ tespit edildiği durumlarda da ciddi ölümcül enfeksiyonlarla karşılaşılır.

2.3.FEBRİL NÖTROPENİ

2.3.1.TANIMI

Kemoterapiye bağılı gelişen FEN tanımının iki bileşeni vardır; nötropeni ve ateş. Kemoterapi alan kanser hastalarında, nötropeni; IDSA rehberinde MNS nin <500 hücre/mm³ olması ya da bu değerin üzerinde olması durumunda 48 saat içinde 500 hücre/mm³'ün altına düşmesinin beklendiği durum olarak tanımlanır. Yine IDSA rehberinde ateş; oral yoldan ölçümle ≥ 38.3 °C'lik tek ölçüm ya da ≥ 38.0 °C'lik ateşin bir saatten uzun süre sebat etmesi durumu olarak tanımlanmış ve aksiller ölçüm vücut kor ısını yansıtmaması, rektal ölçümse bağırsak organizmalarının mukozal ve yumuşak dokulara invazyonu riski nedeniyle önerilmemiştir (1). Ancak aksiller ateş ölçümü ülkemizde sık kullanılan bir yöntemdir. Ülkemizde kabul gören çocuk FEN rehberinde ateş; aksiller yoldan bir kez >38 °C veya en az bir saat süren >37.5 °C olarak tanımlanmıştır (2).

Nötropenik çocuklarda ateş olmadığı halde, fokal veya sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu (şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal abse, klinik sepsis, şok, kateter tünel enfeksiyonu vb.) durumlarda hasta FEN tablosunda kabul edilir (2).

Mutlak nötrofil sayısı ≤ 100 hücre/mm³ olması “derin nötropeni” olarak adlandırılır, bu hastalar her zaman yüksek riskli FEN grubundadır (1). Özellikle hematolojik kanserlerde, dolaşımdaki nötrofillerde kalitatif defektlerin (bozulmuş fagositoz vb.) sıklıkla görülmesi nedeniyle MNS normal olsa bile bu durum “fonksiyonel nötropeni” olarak IDSA rehberinde değerlendirilmekte ve bu hasta grubu enfeksiyon açısından nötrofil sayısından bağımsız olarak daha riskli kabul edilmektedir (1).

2.3.2.ETYOLOJİSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan veya malignitesi olan çocuklarda, nötropenik atakların yaklaşık üçte birinde ateş görülmektedir (10).

Ateşin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenleri olabilir. Non-enfeksiyöz ateş nedenleri arasında ilaç ateşi, kansere bağlı ateş, derin ven trombozu, pulmoner emboli, transfüzyon reaksiyonu ve disotonomi (merkezi sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda) gösterilmektedir (11).

Enfeksiyöz etkenler arasında bakteriler, virüsler ve mantarlar bulunur. Güçlü kemoterapotiklere bağlı ortaya çıkan oral mukozit, derin ve uzun süren nötropeni, proton pompa inhibitörü kullanımı, florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi, kalıcı damar içi kateterlerin uzun süre kullanımı gibi faktörler etiyolojide gram pozitif bakterilere doğru değişimden sorumlu tutulmaktadır (12). Yapılan meta-analizler nötropenik ve kanserli hastalarda kinolon profilaksisinin, gram negatif bakteriyemileri azalttığını ancak gram pozitif bakteriyemileri önleyemediğini ortaya koymuştur (13). Zaten Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı'na (ECIL-8) göre rutin antibakteriyel profilaksisi, pediatrik maligniteli hastalarda rutin önerilmemektedir (14).

Damar içi alet kullanımı gibi invaziv prosedürler sonucu vücut bütünlüğüne verilen zarar ve kemoterapiye bağlı mukozal hasar, fırsatçı enfeksiyöz organizmaların özellikle de gram pozitif bakterilerin vücuda girişini kolaylaştırmaktadır (1). Çalışmalarda, düşük gelirli bölgelerde santral venöz kataterin az kullanılması nedeniyle gram negatif bakteriyeminin göreceli olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır (2,15).

Yapılan çalışmalarda geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten gram negatif bakteriler, vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi antibiyotiklere dirençli suşlarda artış olduğu bildirilmektedir. Benzer şekilde non-albicans *Candida* türleri (*Candida krusei*, *Candida parapsilosis* ve *Candida glabrata* gibi), *Aspergillus* ve diğer nadir mantar suşlarının da sıklığında artış olduğu belirtilmiştir. Mantar

enfeksiyonları, FEN nin ilk günlerinde nadir olmasına karşın uzamış FEN de daha sık görülmektedir (1,4,16).

2.3.3.FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK SINIFLAMASI

Febril nütropeni tanısı konulduktan sonra hastaya kullanılacak olan antibiyotik tedavisini belirlemek ve hastaneye yatıp yatmayacağını karar vermek, hastada yapılacak risk değerlendirmesi sonucunda olmaktadır (17,18).

IDSA önerileri;

Tablo 1- IDSA rehberine göre yüksek risk kriterleri

-
- Sitotoksik kemoterapi sonrası MNS <100 mm³
 - Yedi günden uzun süren nütropeni
 - Pnömoni
 - Yeni başlayan karın ağrısı
 - Nörolojik değişiklik gibi eşlik eden komorbid durumların olması
 - Hipotansiyon
-

Tablo 2- IDSA rehberine göre düşük risk kriterleri

-
- Mutlak PNL $>100/ \text{mm}^3$ olması
 - Mutlak monosit $> 100/\text{mm}^3$
 - PA akciğer grafisinin normal olması
 - Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması
 - Nötropeni süresinin <10 günde sonlanmasının beklenmesi
 - Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması
 - Kemik iliğinin erken dönemde düzelmesi
 - Malign hastalığın remisyonda olması
 - Nörolojik veya mental değişiklik olmaması
 - Hastalığa ait belirti olmaması
 - Karın ağrısı olmaması
 - Şok, hipotansiyon, pnömoni veya diğer organ enfeksiyonları, bulantı ve kusma olmaması
-

Bu klinik tanımlara ek olarak Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) iyi valide edilmiş bir skarlama sistemi ve risk değerlendirme şeması geliştirmiştir. Bu skarlama sistemi yüksek komplikasyon ve ölüm riskine sahip olan FEN alt gruplarını tanımlamaktadır. IDSA; MASCC skarlama sistemi kullanımını önerse de MASCC skarlama sisteminde hastanın kronik obstrüktif akciğer hastalığının olması ve 60 yaş altında olması maddeleri yer aldığından bu skarlama sisteminin çocuklarda FEN atakları risk değerlendirmesinde kullanılması tartışmalıdır. Febril nötropeni atakları risk değerlendirmesi için daha etkin ve daha yaygın skarlama sistemi geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (19).

Kısaca bahsedecek olursak çok yaygın kullanılan MASCC skarlama sistemi kriterleri de aşağıda belirtilmektedir (20).

Tablo 3- MASCC skortlama sistemi:

• Febril nötropeniye eşlik eden klinik bulgu çok hafif veya yok ise: 5 puan • Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı>90 mmHg): 5 puan • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması: 4 puan • Solid tümör veya hematolojik malignitelerde daha önce fungal enfeksiyon geçirmemiş: 4 puan • Parenteral sıvı gereksinimi olmaması veya dehidratasyon bulgularının olmaması: 3 puan • Febril nötropeni atağına orta derecede klinik bulguların eşlik etmesi: 3 puan • Hasta ayaktan takip ediliyor: 3 puan • Hastanın yaşı <60: 2 puan

MASCC skortlama sisteminde maksimum puan 26'dır. 21 puandan fazla olması hastanın düşük risk grubunda olduğunu, 21 puanın altında değer bulunması yüksek risk sınıflamasına girdiğini göstermektedir.

2.3.4.FEBRİL NÖTROPENİ ENFEKSİYON KATEGORİLERİ

İnflamatuvar yanıtı oluşturacak nötrofillerin bulunmamasından dolayı nötropenik hastaların %50'sinde inflamasyon semptom ve bulgusu görülmemekte ya da enfeksiyonun tek bulgusu ateş olabilmektedir. Ancak hipotermik, hipotansif veya bilinci kof olan enfekte bazı hastalarda ateş gözlenmediği bildirilmektedir. Bu nedenle nötropenik çocukta ölçülen vücut sıcaklığına bakılmaksızın klinikte bozulma varsa enfeksiyon düşünülmesi ve derhal tedavi edilmesi önerilmektedir (1,16).

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde enfeksiyon atakları üç gruba ayrılmaktadır (21).

1. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Klinik odak gösterilememesi ancak kan kültürünün pozitif olması veya klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlenmesi ve kan kültürünün pozitif/negatif olması

2. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Klinik odağın tanımlanabilmesi ancak etken patojenin mikrobiyolojik olarak gösterilememesi (örneğin; pnömoni).

3. Odağı bilinmeyen ateş: Klinik enfeksiyon bulgusu olmayan veya mikrobiyolojik kanıt gösterilemeyen ateş olarak tanımlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda malignensisi olan nötropenik çocuklarda, kanıtlanmış enfeksiyon oranının %10-40 olduğu bildirilmiştir. En sık görülen kanıtlanmış enfeksiyon bakteriyemi olmuştur. Diğer sık tutulan enfeksiyon bölgeleri gastrointestinal sistem (oral veya bağırsak mukoziti ile ilgili), üst ve alt solunum yolu, idrar yolu, cilt ve yumuşak dokular şeklinde tanımlanmıştır (22,23).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne göre, nötropenisi uzun sürmesi beklenen (>7 gün) veya derin olan ($MNS \leq 100$ hücre/mm³) hastalar ve/veya hipotansiyon, pnömoni, nörolojik bozukluklar gibi komorbid durumların eşlik ettiği hastalar, invaziv bakteri enfeksiyonu için yüksek risk taşımaktadır (1).

2.3.5.NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON ODAKLARI

1-Akciğer Enfeksiyonları

Nötropenik bir hastada en sık enfeksiyon odağı akciğerlerdir. Neden olan etkenler bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitlerdir (24). Nötropeninin erken döneminde akciğer infiltrasyonu olan çocuklara ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. En sık karşılaşılan patojenler *S. pneumonia*, *H. influenza*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve hastaneden kazanılmış gram negatif basiller olan *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *E. coli*'dir. Tedaviye

rağmen klinik düzelme olmuyor ve infiltrasyonlar devam ediyorsa *Mycobacterium* ve *Nocardia* türü bakteriler ya da invazif mantar enfeksiyonları düşünülmelidir (25). Nötropenik çocukta diffüz interstisyel infiltrasyon varlığında sık görülen solunum yolu patojenleri olan *Legionella*, *Mycoplasma* türleri ve profilaksi almayan çocukta *Pnömosistis carinii* düşünülmelidir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla üst solunum yolu bulguları ile kendini gösterir. *Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)*, influenza ve parainfluenza virüsleri için nazofarengeal yıkama sıvısı incelenmelidir. Balgam incelemesi ve nazofarengeal lavaj ile tanı konamıyorsa bronkoskopi düşünülmelidir (26). Nötropenik hastalar *Pnömosistis carinii* açısından da risk taşımaktadır. *Pnömosistis carinii* pnömonisi akut ve fulminan seyreder. Bronkoalveoler lavaj (BAL) yüksek oranda tanı koydurucudur. Bu hastalarda profilaktik olarak trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi başlanmalıdır (24). *Sitomegalovirüs'e (CMV)* bağlı pnömoni gelişim sıklığı otolog nakillerde %1-6, allojenik nakillerde ise %10-30 oranında bildirilmiştir (21,27). En sık bulgular ateş, öksürük, nefes darlığı ve hipoksidir (28). Radyolojik olarak yaygın buzlu cam görünümü sıklıkla gözlenmekle birlikte konsolide alanlar, retiküler infiltrasyon ve plevral efüzyon gözlenebilir. Tanıda BAL'dan viral kültür ya da polimeraz zincir reaksiyon yöntemi ile virüsün saptanması en sık kullanılan yöntemlerdir (29).

2-Mukozit

Kemoterapi veya radyoterapi nedeni ile ağız mukozasında ortaya çıkan inflamasyon ve ülserasyon mukozit olarak adlandırılır. Kanser hastalarında ağrının önemli bir nedenini oluşturur. Parenteral beslenme desteği gerektirecek kadar ciddi boyutlara ulaşabilir (30). Özellikle antimetabolitler (metotreksat) ve antitümör antibiyotikler (doksorubisin) mukozite yol açar. *Candida* kaynaklı enfeksiyonlar genellikle nistatin ile tedavi edilir (25). Viral etken olarak da en sık *Herpes simpleks virüs (HSV)* izole edilmiştir. *Herpes simpleks virüs* tedavisinde oral asiklovir başlanır. Ciddi olgularda IV asiklovir verilebilir (31).

3-Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Sindirim sistemi sindirim fonksiyonlarına ek olarak hümmoral ve hüccresel bağışıklık sistemleriyle birlikte zengin lenfatik dokusu ile enfeksiyonlara karşı önemli bir bariyer görevi görür. Kanseri hastalarında bağışıklık sisteminin baskılanması, nötropeni, kemoterapi ve radyoterapi sonrasında sindirim sisteminin yapısı ve bariyer fonksiyonu bozulur. Bunun sonucu olarak stomatit, gingivit, mukozit, perodontit, özofajit, gastrit, enterokolit, nötropenik kolit (tifilit), perianal apse/selülit, hepatosplenik kandidiazis, hepatotoksisite, graft versus host hastalığı, pankreatit ortaya çıkabilir. Bu klinik tablolara ise en sık karın ağrısı, karında hassasiyet, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal veya kabızlık eşlik eder (32). Nötropenik hastalarda gastrointestinal sistem mukozasının mikroorganizmalarla invazyonu ile çekum veya apendikte nekrotik enteropati oluşur. Bu durum nötropenik enterokolit ya da tifilit olarak tanımlanır (33). Ateş, karın ağrısı bulguları ve sağ alt kadranda hassasiyet vardır. En sık etken *Clostridium septicum*'dur (34). Antibiyotik kullanımı ile ilişkili kolit daha çok *Clostridium difficile* toksini ve invazyonuna bağlıdır. Kemoterapide kullanılan ilaçlar *Clostridium difficile*'nin yol açtığı kolit riskini arttırmaktadır (35). Perianal enfeksiyon riski başlangıçta nadir olmakla birlikte, uzamış (>7 gün) ve derin nötropeni (<100 mm³) durumlarında artmaktadır (36). Perianal bölgede renk değişikliği veya ağrı olması durumlarında anorektal enfeksiyon açısından değerlendirme yapmak gerekir. Etken gram negatif basiller, enterokoklar ve anaeroplara olabilir. Bu nedenle antibiyotik seçimi geniş spektrumlu olmalı ve anaeroplara da içermelidir.

4-Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Febril nötropenik hastalarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları nadir görülmektedir. Ventriküloperitoneal şant gibi cerrahi müdahale yapılan hastalar risk taşır. *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, *Enterococcus*, gram negatif basiller ve *Candida* etken olabilir. Ateş ve baş ağrısı gibi bulgular olabileceği gibi, herhangi bir bulgu da olmayabilir (30).

5-Üriner Sistem Enfeksiyonları

Nötropenik hastalarda üriner enfeksiyonlar seyrekir. İdrarda lökosit görülmemesi tanıyı güçleştirir. Başka bir odağın bulunmadığı durumlarda idrar kültüründe mikroorganizma saptanmasıyla tanı konur.

6-Katater İlişkili Enfeksiyonlar

Hastalarda santral venöz kateter olması tedavi uygulamalarını, kan transfüzyonlarını ve tetkik için kan alınmasını kolaylaştırmıştır. Kateter uygulanmasının dezavantajları; tromboz ve enfeksiyon riski taşımasıdır. Katetere bağlı enfeksiyon riski %2.7-60 arasındadır (37). Enfeksiyonun yerine göre;

- Kateter çıkış yerinin <2 cm çevresindeki ciltte enfeksiyon bulgusu (kızarıklık, şişlik, hassasiyet, pürülan akıntı) olması; çıkış yeri enfeksiyonu,
- Kateter haznesi üzerindeki ciltte veya port çevresinde enfeksiyon bulgusu olması; cep enfeksiyonu,
- Kateter çıkış yerinden >2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda enfeksiyon bulgusu olmasıdır; tünel enfeksiyonu olarak tanımlanır.

Kolonize kateter denildiğinde, klinik bulgu olmadan kateter kültürlerinde üreme; kateter ile ilişkili sistemik enfeksiyon denildiğinde de sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastada, kateter ve periferik venden aynı etkenin saptanması anlaşılır (2).

Santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonları tanımlamak için IDSA 2009 rehberi kullanıldı.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu; bakteriyemi veya fungemi durumu saptanan ve intravasküler kateteri bulunan bir hastada periferik venden elde edilen >1 pozitif kan kültürü, klinik enfeksiyon bulguları (ateş, üşüme ve/veya hipotansiyon) olması ve kan dolaşımı enfeksiyonu için başka kaynak olmaması olarak tanımlandı.

Hastalarda 3 kriterden biri bulunanlar katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu tanısı aldı:

- Semikantitatif (>15 CFU/ kateter segmenti) veya kantitatif (10^2 CFU/ kateter segmenti) kateter kültüründe pozitiflik ve periferik ve kateterden alınan kan kültüründe aynı etken saptanması;
- Eş zamanlı alınan kateter ve periferik kan kültüründe $>3/1$ oranında üreme saptanması;
- Kateterden alınan kan kültüründe eşit miktarda alınan perifer kan kültürüne kıyasla otomatize sistemde en az 2 saat daha erken üreme saptanması.

Kateter ile ilişkili enfeksiyonlarda en sık etken Gram pozitif mikroorganizmalardır. Bunlardan en sık izole edilen *koagülaz negatif stafilokok* (KNS) lardır. Hastaların sık hastaneye yatıştan dolayı gram negatif basillerle kolonizasyon riski de yüksektir. Anaerob ve fungal etkenler düşük oranda izole edilmektedir (38,39). Kardiyak instabilite, hipotansiyon, uygun antibiyotik tedavisinin üzerinden 48 saat geçmesine rağmen kültürde üremenin devam ediyor olması tünel enfeksiyon varlığını düşündürür ve kateter çıkartılmalıdır. Bunlar haricinde fungal patojenler (*Candida*, *Fusarium*), *Bacillus cereus*, *Mycobacterium* türleri ile olan enfeksiyonlarda da kateterin çıkarılması önerilir (40,41).

2.3.6.FEBRİL NÖTROPENİ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Febril nütropenik çocuğun başlangıç değerlendirmesinin, anamnez alma ve deri, perioral, perirektal bölgelere özellikle dikkat edilerek yapılan fizik muayene şeklinde olması gerekmektedir (42).

Anamnez alırken, lokalize enfeksiyonun bölgeye özgü semptomları, antimikrobiyal profilaksi kullanımı (ampirik tedavi seçimini etkilemekte), enfekte hastayla temas öyküsü, kanıtlanmış son enfeksiyon veya kolonizasyon

varlığı, kemoterapi alma zamanı, glukokortikoid veya immunsupresif ilaç kullanımı, damar içi katater varlığı, nonenfeksiyöz ateş olasılığı ve eşlik eden komorbid durumlar sorgulanması gereken noktalar olarak belirtilmektedir.

Febril nötropeni atağı ile başvuran hastada, öykü alınırken özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar IDSA rehberinde şu şekilde belirtilmiştir (1):

- Yeni gelişen lokalize enfeksiyon bulguları
- Antimikrobiyal profilaksi kullanım durumu
- Enfeksiyon maruziyeti öyküsü
- Yakın zamanda belgelenmiş enfeksiyon ya da kolonizasyon
- Altta yatan komorbid durumlar; diyabet, yakın zamanda cerrahi işlem vb.
- En son aldığı kemoterapi rejimi ve evresi, kemoterapötik ajanlar
- Kullandığı ilaçlar; özellikle glukokortikoidler ve immünsüpresifler
- İntravasküler kateter ya da diğer enstrümanların varlığı
- Nonenfeksiyöz ateşe neden olabilecek etmenler
- Hastanın aşılama durumu

Nötropenik hastalarda inflamasyon bulguları müphem olabilir; ciltte hafif bir eritem ya da hassasiyet dahi anlamlı bulgu olarak kabul edilmelidir, nötrofil sayısı yükselmeye başladığında inflamasyon bulguları belirginleşebilir.

Ayrıntılı bir başvuru muayenesi sonrası en az günde bir kez muayene tekrar edilmelidir.

IDSA rehberinde fizik muayenede mutlaka kontrol edilmesi gereken alanlar şöyle belirtilmiştir (1):

- Anormal vital bulgular (hipotansiyon, taşikardi, geniş nabız aralığı, ateşin gerilemesine rağmen sebat eden taşikardi vb.)
- Cilt (uzamış kapiller dolum zamanı, lokalize enfeksiyon bulguları, cilt kıvrım yerleri, tırnak etrafları, kateter giriş bölgeleri, kemik iliği aspirasyonu ya da lomber ponksiyon uygulanmış bölgeler vb.)
- Sinüsler
- Orofarinks, ağız içi mukozası, diş etleri
- Akciğer (takipne, artmış solunum iş yükü, oskültasyonda ral varlığı vb.)
- Abdomen
- Perine, özellikle perianal ve labial bölgeler
- Mental durum

Febril nötropeni atağı sırasında alınması gereken asgari laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, elektrolitler, kreatinin, üre, karaciğer transaminazları, total bilirubin ve kan kültürüdür (43). Venöz kateterli hastalarda, periferik kan kültürüyle birlikte kateterin her lümeninden ayrıca kan kültürü de alınmalıdır (16). Yapılan çalışmalarda birden fazla lümeninden alınan kan kültürlerinin yaklaşık %30-40'ında yalnızca bir lümende üreme saptanmıştır (44,45). Kateter kan kültürüyle birlikte periferik kan kültürünün de alınması, gerçek bakteriyemi ile kateter ilişkili enfeksiyon ayrımının ortaya konulabilmesini ve kateter çıkarılması kararının verilebilmesini olanaklı kılar (46). Ampirik antibiyoterapi başlanması sonrası ateşi devam eden hastalarda, yatıştan sonraki iki gün, günde birer kez daha kan kültürleri tekrarlanmalıdır; klinik bozulma durumunda kültür tekrarlarına devam edilmelidir (16).

IDSA rehberinde, FEN atağındaki hastada idrar yolu enfeksiyonu (İYE) bulguları varsa, hastanın üriner kateteri varsa ya da Tam idrar tahlili (TİT) bulguları anormalse idrar kültürü alınması önerilmiştir, rutin idrar kültürü

uygulamasý önerilmemiştir (1). Çocuk FEN rehberlerinde eęer temiz, orta akım idrar örneği alınabilecekse TİT ve idrar kültürü istenilmesi önerilmiştir (2,16). Çocuk kanser hasta grubunda yapılan bir çalışmada idrar kültüründe üreme saptanan hastaların hiçbirinde semptom saptanmamıştır (47), çocuklarda kültür alma kararının üriner semptomlara göre verilmesi uygun bir yaklaşım değildir (16). Çocuk kanser hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada FEN dönemlerindeki İYE'lerin yalnızca %4'ünde piyüri saptanmıştır (48). Kanser olmayan çocuk hastalarda yapılan bir başka çalışmada da özellikle iki yař altı İYE hastalarında sıklıkla nitrit pozitifliğine rastlanmadığı belirtilmiştir (49). Bu alışmalar ışığında kanserli çocuk hasta grubunda TİT sonuçlarına göre idrar kültürü kararı verilmesi önerilmemektedir (16). Tuvalet eğitimi olmayan çocuk hastalarda temiz idrar kültürü almak oldukça zordur. Bu grupta sıklıkla torbalı TİT ve idrar kültürü tercih edilmesinin altında öncelikle noninvazif bir yöntem olması yatmaktadır. Febril nötropeni dönemlerinde bu hastalar kemoterapiye sekonder miyelosüpresyon ve pansitopeni tablosunda oldukları için invazif bir yöntem olan sondalama ile idrar kültürü almak, trombositopeni nedeniyle üretral yaralanma sonucu hematüriye, idrar yolunda mukozal hasar sonucu bakteriyel invazyon riskinin artmasına yol açmaktadır (50). Sondalamanın aynı zamanda ağrılı bir işlem de olması nedeniyle tuvalet eğitimi olmayan çocuk FEN hastalarında torbalı idrar kültürü tercih edilmektedir. Kalıcı üriner sondalı hastalarda İYE riski gün başına %4-7,5 artmakta, bir haftalık devamlı kateterizasyon sonucu hastaların %50'sinin idrar yolları enfekte olmaktadır (51). Çocuk FEN hasta grubunda azalmış konakçı savunması da göz önünde bulundurulduğunda, üriner kateterizasyon işlemi sonrası İYE riskinin en az bu değerler kadar arttığı öngörülebilir.

Akciğer grafisi yalnızca solunum bulguları varlığında istenilmelidir (16). Rutin akciğer uygulamasının test edildiği iki çalışmada da pnömoni %3'ün altında saptanmıştır (52,53).

Diğer laboratuvar tetkikleri açısından IDSA önerileri şu şekildedir (1):

- İshal olan tüm FEN hastalarında rutin gaitada *Clostridium difficile* toksin çalışması önerilmektedir, ancak rutin bakteriyel gaita kültürü ya da gaitada parazit ve yumurta aranması tetkikleri hastanın endemik bölgeye seyahat öyküsü yoksa önerilmemektedir.
- Menenjit şüphesi durumunda beyin omurilik sıvısı kültürü ve mikroskopik incelemesi önerilmektedir.
- Şüpheli cilt lezyonlarından aspirasyon veya biyopsi ile örnek alınarak sitolojik inceleme, gram boyama ve kültür çalışılmalıdır.
- Prodüktif öksürüğü olan hastalarda rutin balgam kültürü çalışılmalıdır. Toraks görüntülemelerinde etiyolojisi belirlenemeyen infiltrasyonu olan hastalarda bronkoalveoler lavaj örneği alınması önerilmektedir.
- Solunum yolu virüs enfeksiyonları açısından şüpheli hastalarda, nazal yıkama ya da bronkoalveoler lavaj örnekleri salgın dönemlerinde ya da kış aylarında önerilmektedir.

2.3.7.FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA TEDAVİ

Hastalarda tedavi seçiminde hastaların düşük ya da yüksek risk sınıflamasının önemi bulunmaktadır. Düşük risk diye tanımladığımız hastalarda amaç hastaların daha kısa süre hastanede kalmalarını sağlamaktır. Bu hastalarda hem oral tedavi kullanımı sağlanmış olacak hem de hastanede kalması önlenerek hastanede gelişebilecek komplikasyonları engellenmiş olacaktır (54-56).

Oral antibiyotik tedavisi verirken çok dikkat edilmesi gereken konular ise hasta hekim ilişkisinin yürütülebilir olması, hastaların hastaneye ulaşabilecek mesafede olması, hastaların ateş takiplerini muhakkak evde yapabiliyor olmaları gerekmektedir (57). Hasta eğer düşük risk sınıflamasında değil ise yatarak parenteral ampirik antibiyotik tedavisi alması gerekmektedir.

Ampirik tedavi gerektiren durumlar:

1. Vital bulgularda kötüleşme (Tansiyon arteriyel, solunum desteği ihtiyacı)
2. Yeni bir enfeksiyon odağı gelişmesi
3. Nötropenin eşlik ettiği klinik bulgularda kötüleşme
4. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan ajanların tedaviye rağmen devam etmesi
5. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan ajanların tedaviye dirençli olması ve klinikte düzelme olmaması
6. Tedavi sırasında yeni bir patojen saptanması
7. Yeni ateş ataklarının oluşması
8. Beş günden uzun süren nedeni bilinmeyen ateş
9. Ampirik tedavi çizelgesindeki antibiyotiklere karşı yan etki görülmesi
10. Nadir mikroorganizmaların neden olduğu epidemi (*legionella pneumophila*)

Ampirik antibiyotik seçimi için monoterapi ya da kombine seçenekleri konusunda oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Hastalarda lokal bakteri izolasyonu ve direnç paterni parenteral tedavi seçiminde en önemli noktadır. Bu hastalarda imipenem, meropenem, sefepim ve seftazidim ampirik tedavide ilk seçilecek ilaçlardır.

Yahav D. ve arkadaşlarının yayınladığı metanalizinde sefepim'in etkinlik ve güvenilirliği incelenmiş ve sefepimin monoterapide tercih edilmesinin oldukça etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur (58). 2009 NCCN kılavuzunda da yine ampirik monoterapide kullanılması tavsiye edilen piperasilin-tazobactam tedavisinin diğerlerine bir üstünlüğü tespit edilememiştir (59).

Tablo 4: Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi

Monoterapi
• İmipenem/cilastatin • Meropenem • Sefepim • Seftazidim • Piperasilin/Tazobaktam
Kombinasyon tedavisi
• Aminoglikozid + beta laktamaz inh. olsun veya olmasın bir antipsödomonal penisilin • Aminoglikozid + sefepim veya seftazidim • Siprofloksasin + antipsödomonal penisilin, Vankomisin (seçilmiş hastalarda) • Monoterapi veya kombinasyon tedavisi

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği NCCN 2009 kılavuzu (60)

Kombine tedavi gerektiren durumlar ise; yüksek riskli bakteriyemiler ile uzun süre nötropenisi olan hastalardır (61). Bu hastalarda aminoglikozid ile betalaktam kombinasyonları da önerilmektedir.

Glikopeptid kombinasyonları; penisilin ve sefalosporinlere dirençli pnömokok üremesinde, ciddi katater enfeksiyonu varlığında, MRSA varlığında, kültürde veya duyarlılık testinde son identifikasyon öncesi gram pozitif bakteri varlığında, hipotansiyon veya kardiyovasküler dengenin bozulması durumunda tedaviye eklenebilir (62-64).

Tedavi modifikasyonu için değerlendirme ise başlangıçtaki ampirik tedaviden 72 saat sonra yapılmalıdır. Eğer bu saat içinde veya sonrasında herhangi bir üreme olması durumunda, tedavi ona göre modifiye edilir (65).

İlk 72 saatte hastanın ateşı düşmüşse; etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nötropenisi düzelme yolunda olan, diğer bir deyişle düşük risk kategorisine geçen hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine başlanabilir (66).

Pediyatrik yaş grubunda bu iki antibiyotik yerine bir üçüncü kuşak sefalosporin olan sefiksim kullanılabilir. Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam 7-10 gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar ($>500 /\text{mm}^3$) uzatılır (67,68).

İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedavi yedinci güne kadar devam ettirilir. Bu dönemde hasta olası enfeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda üç-beşinci günde başlangıçtaki ampirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda hastaların antimikrobiyal tedavileri dirençli gram negatif, gram pozitif ve anaerobik bakterileri ve mantarları kapsayacak şekilde genişletilmelidir. Başlangıç tedavisinde ampirik glikopeptid başlanmış hastalarda, iki gün sonrasında gram pozitif enfeksiyon lehine bulgu yok ve kültürlerinde gram pozitif bakteri üretilmemiş ise, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir. Öte yandan 72 saatin sonunda gram pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşin devam etmesi gerekçesiyle, tedaviye ampirik glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (64,69).

2.4.LÖSEMİ

2.4.1.LÖSEMİ TANIMI

Akut lösemiler (AL) normal miyeloid veya lenfoid hücrelerin kemik iliğindeki gelişimleri sırasında spesifik bir aşamada klonal artmanın, farklılaşma ve olgunlaşma kusurunun neden olduğu bir tablodur ve bu anormal gelişen ve çoğalan hücrelerin normal kemik iliği elemanlarının yerine geçmesi ile karakterizedir. Akut lösemi tanısı ve sınıflaması için morfoloji, sitokimya ve immunfenotipleme, kromozomal ve genetik çalışmalar da yapılmaktadır (70).

Hematopoetik ve lenfoid gelişimin bir parçası olan blast formları normal koşullarda kemik iliği çekirdekli hücrelerinin %5'inden azını oluştururlar. Blastik hücreler kanama, enfeksiyon ya da granülom, fibrozis, tümör hücreleri ile kemik iliği invazyonuna yanıt olarak üretimin artışı dışında periferik yaymada gözlenmezler. Akut lösemide aşık bir şekilde kemik iliğinin blastik hücrelerle infiltrasyonu söz konusudur (71).

Lösemi tanısı konulması için kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Akut lösemide periferik yaymada da blastik hücreler görülebileceği için periferik yayma ve kemik iliği beraber değerlendirilmelidir.

2.4.2.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlar tarafından 1976 yılında AL için morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre French-American-British (FAB) sınıflaması oluşturulmuştur. FAB sınıflamasına göre akut lenfoblastik lösemi (ALL) 3 gruba ayrılır ve %85'i L1, %14'ü L2, %1'i L3 morfolojisine uymaktadır.

Kemik iliği değerlendirmesinde %5'in üzerinde blast olması lösemiye düşündürse de kesin tanının konulabilmesi için minimum %25 blastik hücre görölmesi gereklidir.

L1 tipi ALL'de görölen lenfoblastlar küçük, düzgün çekirdekli, kromatin yapısı yoğun, çekirdekçiği olmayan veya tek ve küçük olan, sitoplazması çok dar olan hücrelerdir.

L2 tipi ALL'de ise hücreler daha iri ve birbirinden farklı büyüklüklerde, kromatin yapısı daha ince, çekirdeği düzensiz, çoğu zaman yarıklanma içeren, çekirdekçiği belirgin ve fazla sayıda ve sitoplazması daha geniş olan lenfoblastlardır.

L3 tipi ALL'de ise hücreler büyük ve çekirdekçik belirgindir. Hücrelerin koyu bazofilik ve vakuol içeren sitoplazmaları vardır.

Yapılan çalışmalar FAB sınıflamasının prognostik değeri olduğunu göstermiştir. L1 morfolojisine sahip olan hastalarda daha yüksek oranda remisyon ve daha uzun süreli hastalıksız yaşam görülebilir. L3 tipi ALL olgun B immunfenotipi ile bağlantı göstermektedir (70,72).

Çocukluk çağı ALL'lerinde lösemi hücreleri immunfenotiplendirme ile değerlendirildiğinde olguların %70-80'i prekürsör B hücreli ALL olup CD10+, CD19+ bazen de CD20+ hücrelerdir. L3 morfolojisindeki hücreler sıklıkla olgun B hücreli ALL immunfenotipine sahiptir. T hücreli ALL'ler ise tüm ALL'lerin %15-17'sini oluşturur ve CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 ve CD8 pozitifler (73). T hücreli ALL'lerin yaklaşık %10'u farklı bir immunfenotipik alt grup olan erken T hücreli prekürsör ALL grubunu oluşturmaktadır, CD1a, CD8 ve CD5 negatif özellik gösterir. Genomik çalışmalar, genetik özellikler bakımından erken T hücreli prekürsör ALL'nin miyeloid kök hücrelerle benzerlik gösterdiğini işaret etmektedir. Bu grup nadir hastalar yüksek risk protokolleri ile tedavi edildiklerinde beş yıllık hastalıksız sağ kalım %78'lere kadar çıkmaktadır (74).

Çocukluk çağı ALL'lerinde risk grubunu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede sitogenetik özelliklerden mutlaka yararlanılmaktadır. Akut lenfoblastik lösemide kötü prognozla ilişkilendirilen sitogenetik anormallikler

t(9;22) (%3-4 hastada), MLL gen rearanjmanları (11q23) (pediatrik yaş grubunun %5'inde; süt çocukluğu dönemi ALL'lerinin %60'ında), iAMP21 (kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu), aşırı hiperdiploidi (59-84 kromozom) ya da hipodiploidi (<45 kromozom) . Öte yandan t (12;21) ETV6/RUNX1 (daha önce TEL/AML1 olarak adlandırılmaktaydı) ve hiperdiploidi (54-58 kromozom) pediatrik ALL'lerin %20-25'inde görülür ve iyi prognozla ilişkilidir. Hiperdiploidi olan hastalarda eşlik eden trizomi 4 ve trizomi 10 varlığında prognoz daha da iyileşmektedir. Mevcut çocukluk çağı ALL protokolleri düşük riskli hastalarda toksisiteyi azaltmak, yüksek riskli hastalarda ise daha agresif tedavilerin uygulanmasını sağlamak amacıyla riske göre tedavi uygulanmasını önermektedir (73). Risk gruplarının belirlenmesinde immunfenotip, sitogenetik bulgular, tanı anındaki hasta yaşı, beyaz küre sayısı ve minimal kalıntı hastalık ile erken steroid cevabından oluşan tedaviye yanıt belirleyici olmaktadır. Buna göre standart, orta ve yüksek risk gruplarında beş yıllık hastalıksız sağkalım sırasıyla %95, %90-95 ve %80 lere kadar çıkabilmiştir. Ancak aşırı hiperdiploidi ya da t (4;11) ve t(9;22)'li olgularda sağkalım %80'lerin altında devam etmektedir. MLL gen rearanjmanı olan hastalarda prognoz kötüdür ve bu hastalarda sıklıkla FLT3 ekspresyonu da artmış olup FLT3-inhibitörlerinden yarar görebilirler (75). Her ne kadar t(9;22) pozitif olgular geçmişte kötü prognoza sahipse de günümüzde imatinib ya da dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile prognozları belirgin iyileşmiştir (73). Öte yandan t(1;19) E2a-PBX1 füzyonu başlangıçta kötü prognostik olarak rapor edilmişse de klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre prognostik öneminin bulunmadığı anlaşılmıştır (76). Olgun B hücreli ALL'lerin prekürsör B hücreli ALL'lere göre prognozu daha kötüdür. Bu hastaların neredeyse tamamı L3 morfolojiye sahiptir ve t (8;14) pozitifdir. Olgun B hücreli ALL'ler konvansiyonel ALL tedavilerine daha az cevap verirken, Burkitt lenfoma gibi tedavi edildiklerinde başarı şansları artmaktadır (77). Down sendromlu hastalarda görülen ALL'lerde tedavi ilişkili mortalitenin yüksek olması nedeniyle prognoz daha kötü seyredebilmektedir. Ancak Down sendromu olan hastaların az bir grubunda ETV/RUNX1 pozitifliği varlığında

daha az yoğun tedavilerle tedavi edildiklerinde yüz güldürücü başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir (78).

2.4.3.AKUT MYELOİD LÖSEMİ

Akut miyeloid lösemi (AML) ler heterojen bir grup hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından genetik ve immünolojik özellikleri de içeren yeni bir sınıflama sistemi oluşturulsa da morfoloji ve sitokimyasal özelliklere göre FAB sınıflaması günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (72,79).

Akut miyeloid lösemi M6 ve AML M7 dışında tanı için gerekli olan kemik iliği blast yüzdesi %30'un üzerinde olmalıdır.

Akut miyeloid lösemi M0 alt grubu en az farklılaşma gösteren gruptur. Akut lenfoblastik lösemi L2'ye benzer büyük, granülsüz blastlardır.

Akut miyeloid lösemi M1'de blastik hücreler agranüler ve granüllü tiptedir. Eritroid olmayan hücrelerin en az %90'ı blasttır. Geri kalan hücreler ise olgunlaşan miyeloid seri hücreleridir.

Akut miyeloid lösemi M2'de kemik iliğindeki eritroid olmayan hücrelerin %30-89'unu granüllü ve granülsüz blastlar oluşturur. Monositik hücreler %20'nin altındadır. Promiyelositten olgun nötrofile kadar olan granüositler %10'un üzerindedir.

Akut miyeloid lösemi M3'te hücrelerin çoğu yoğun granülasyonu olan anormal promiyelositlerdir. Karakteristik olarak Auer rodlar bulunur. Akut miyeloid lösemi M3'ün varyant formunda promiyelositler hipogranüler veya agranüler izlenir ve bu tipte çekirdek konturunda düzensizlikler ve çekirdek katlanmalarında belirginleşme görülür. Bazı hücrelerdeki böbrek görünümünde çekirdek yapısı, çift çekirdekli, hatta multinükleer hücrelerin oluşu, bu hücrelerin monositer serinin genç elemanları ile karışmasına neden olur. Bu hücreler MPO ve spesifik esterazlar ile kuvvetli pozitif reaksiyon verir.

Akut miyeloid lösemi M4'te granülositik ve monositik serilere farklılaşma söz konusudur. Kemik iliğinde eritroid olmayan hücrelerin en az %30'u blastlardır. Miyeloblastlar, promyelositler ve granülositler eritroid olmayan hücrelerin %30-80'ini oluşturur. Monositik hücreler eritroid olmayan hücrelerin en az %20'sidir.

Eozinofili ile giden AML M4'te eozinofiller kemik iliği eritroid olmayan hücrelerin en az %5'ini oluşturur. Bu eozinofiller anormaldir.

Akut miyeloid lösemi M5'te temel olarak monositik farklılaşma görülür. Eritroid olmayan hücrelerin en az %80'i monoblast, promonosit veya monositlerdir. Akut miyeloid lösemi M5a'da monositik hücrelerin %80'i monoblasttır. Akut miyeloid lösemi M5b'de monoblastlar %80'in altında olup geri kalanını promonosit ve monositler oluşturur.

Akut miyeloid lösemi M6'da kemik iliği çekirdekli hücrelerinin en az %50'sini eritroblastlar oluşturur. Eritroid olmayan hücrelerin %30'unu granüllü veya granülsüz blastlar oluşturur.

Akut miyeloid lösemi M7'de megakaryositik farklılaşma vardır. Kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin en az %30'unu blastlar oluşturur. Megakaryoblastlar ve mikromegakaryositler sitoplazmik çıkıntılar ve granüller içerir. Tanı için immun fenotipleme gereklidir.

Miyeloid blastlar genellikle HLA-DR, CD33 ve CD34 eksprese ederler. Monositik hücreler ise maturasyonun her basamağında HLA-DR eksprese ederler. CD33 ve CD13 nötrofil ve monosit öncüllerinde eksprese edilir ama CD33 matür nötrofillerde yoktur. CD14 rölatif olarak monositik klonla özgüdür. Miyeloid farklılaşmada CD15 ekspresyonu artar ancak CD34 ekspresyonu azalır. Megakaryositik hücreler ise CD41, CD42 ve CD61 eksprese eder. Akut miyeloid lösemi M0-M5 tiplerinde CD13, CD33, CD65, CD111 ve MPO pozitif olabilir. Akut miyeloid lösemi M1'de MPO, CD13, CD33, CD34, CD65, CD117 ve HLA-DR pozitifdir ama CD4, CD11b, CD15, CD66'nın zayıf pozitifliği gibi kombinasyonlar olabilir. Akut miyeloid lösemi M2'de MPO, CD34, CD65, HLA-DR pozitifliği, CD13 ve CD33'ün zayıf pozitifliği karakteristiktir. CD19'da

zayıf pozitif olabilir. Akut miyeloid lösemi M3'de MPO, CD13, CD33, CD65 kuvvetli pozitifdir ancak CD34 ve HLA-DR negatifliği olur. Normal matür miyeloid hücrelerde olmayan fakat all-trans retinoik asit (ATRA) ile tedavi edilen asenkronize akut promyeloblastik lösemi fenotipinde CD11a negatif, CD11b ve CD15 pozitifdir. CD56 ekspresyonu ise t(8;21) AML ve promyeloblastik lösemide kötü prognoz göstergesidir (80). Akut myeloid lösemi M4'de MPO, CD4, CD11b, CD11c, HLA-DR pozitifdir. Akut myeloid lösemi M5'te monoblastlarda MPO, HLA-DR, CD4, CD11b, CD11c, CD33, CD65 pozitifliği ile birlikte. CD11b'nin pozitifliği prognozun kötü olacağına işaretler. Bazen CD 117 pozitif ve CD34 negatif olabilir. Akut myeloid lösemi M6'da CD36, CD71 ve glikoforin-A (CD235) pozitifliği beklenir. Miyeloid hücrelerde CD13, CD33 ve MPO pozitifliği görülür. Erken eritroid lösemide CD35 pozitifliği olabilir (81).

Pediyatrik AML'li hastaların %75 kadarında sitogenetik anormallikler saptanabilir. Özellikle t(8;21), inv(16), t(16;16) ve AML M3 olgularında görülen t(15;17) iyi prognozla ilişkili sitogenetik anormalliklerdir. Öte yandan monozomi 7, monozomi 5, delesyon 5q, 3q anormallikleri, t(6;9) ve kompleks karyotip varlığı kötü prognoza işaret eden sitogenetik anormalliklerdir.

Pediyatrik AML'lerde MLL gen translokasyonları, başta t(9;11) olmak üzere, tüm olguların %15-20'sinde görülür. t(1;11) pozitif olgular daha iyi prognoza sahipken t(6;11) kötü prognoza sahiptir (73).

FLT3 genindeki internal tandem duplikasyonlar (İTD) tüm pediyatrik AML olgularının %10-15'inde pozitifdir. Yüksek allelik oranlarda FLT3/İTD pozitif olgular daha kötü prognoza sahiptir ve tek başına konvansiyonel kemoterapi ile toplam sağkalım %20-30'lardadır; ancak hematopoetik kök hücre nakli ile sağkalım bu grupta %50-60'lara yükselmektedir (82,83). Öte yandan CEBPA ve NPM1 mutasyonu olan olgular FLT3 negatif olmak koşuluyla daha iyi prognoza sahiptir (73).

2.4.4.LÖSEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Yapılan araştırmalarda çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 138,5 olup bunun milyonda 44'ünü lösemiler oluşturmaktadır. Yıllar içinde lösemi artış hızı %0,6 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yaşa göre standardize kanser sıklığı oranı ise milyonda 115,6 olarak bildirilmiştir. Tüm kanserler içinde lösemiler %34,1 sıklıkta olup %26,8'ini ALL, %4,7'sini AML ve %2,6'sını diğer lösemiler oluşturmaktadır. Ayrıca tüm kanserler içinde lösemiler yaş gruplarına göre 1 yaş altında %16,4, 1-4 yaşta %44,9, 5-9 yaşta %35,2, 10-14 yaşta %26,1, 15-19 yaş arasında %12,2 olarak belirlenmiştir (84).

Yıllara göre lösemi sağkalımı değerlendirildiğinde Avrupa'da sağkalım oranı (1988-1997) %73 iken Amerika'da (1985-1999) %74 olarak saptanmıştır (22). Son yıllarda lösemi sağ kalımı ile ilgili bir araştırmada ALL için 0-14 yaş aralığında sağ kalım oranı %85,8, 15-19 yaş arasında %62,2 iken 20-39 yaş arasında %52,8 olarak bulunmuştur (85).

Lösemi sağkalımındaki artışın aksine mortalite oranları ise epey azalmıştır. Avrupa ülkelerinde yürütülen bir diğer araştırmada yaşa göre standardize lösemi mortalite oranları 100,000'de 5,1; erkeklerde 6,7 kızlarda 3,9 olarak bulunmuştur (86).

Sonuç olarak lösemi insidans ve prevalans oranları yıllar içinde tüm dünyada artış gösterirken tedavideki gelişmelere paralel hastalısız sağkalım oranları artarken ölüm oranları ise azalmıştır.

2.4.5.AKUT LÖSEMİDE KLİNİK BULGULAR

Çocukluk çağı AL'lerinde başlangıç klinik bulgu ve belirtileri yavaş seyirli ve silik olabileceği gibi, akut kanama veya organ fonksiyon bozuklukları gibi ağır bir klinik tablo şeklinde de olabilir.

Olguların yaklaşık üçte ikisi bir ay içinde klinik bulgu ve belirti vermekle birlikte, bazen aylarca sinsi bir seyir izleyebilir. Çocukluk çağı AL'sinde, klinik bulgu ve belirtiler ALL ve AML'de genelde benzerdir. En sık rastlanan üç yakınma; ateş (%60), bitkinlik (%50) ve solukluktur (%40) (70). Hastalar sıklıkla ateş, kanama, kemik ağrısı ya da lenfadenopati gibi bulgularla başvurduklarında tanı almaktadır. Özellikle periost tutulumuna bağlı olarak uzun kemik ağrısı AL olgularının %21-38'inde izlenebilir. Eklem ağrısı ile gelen olgularda romatolojik hastalıklar için ayırıcı tanı yapılması gerekebilir (73).

Akut lenfoblastik lösemi olgularının yaklaşık %5'inde santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna bağlı olarak baş ağrısı, kusma, ense sertliği gibi bulgular ya da daha nadir olarak kraniyal sinir tutulumları görülebilir. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda nadir olmakla birlikte ağrısız testiküler tutulum bulunabilir. Özellikle adolesan ALL'li olgularda yüksek beyaz küre sayısı ile birlikte mediastinal tutulumun da olduğu T hücreli ALL görülme olasılığı daha yüksektir. Ön mediastindeki geniş kitleler trakeaya bası yaparak solunum sıkıntısına neden olabilir. Bu kitlelere eşlik eden plevral efüzyonlar da izlenebilir. Ayrıca mediastinal kitlelerle giden olgularda disfaji, dispne ve yüzde, boyunda ve kollarda şişlikle karakterize superior vena kava sendromu izlenebilir.

Akut lenfoblastik lösemili olguların çoğunda anemi ve/veya trombositopeni görülür. Hastaların yaklaşık yarısında beyaz küre sayısı > 50.000/mm³ 'tür.

Akut myeloid lösemili hastalarda başlangıç yakınmaları ateş, halsizlik, kas-iskelet sistemi ağrıları, kanama olabilir. Özellikle akut promyelositik lösemi tipinde hastalar yaygın damar içi pıhtılaşma ile başvurabilir. Santral sinir sistemi ya da diğer ekstramedüller organ tutulumları da izlenebilir. Akut myeloid lösemili hastalar granülositik sarkom adı verilen ekstramedüller kitlelerle başvurabilirler. Akut myeloid lösemi tanısı konulan hastalarda ailede AML ya da aplastik anemi olup olmadığı sorgulanmalı ve hastalar Fanconi anemisi açısından araştırılmalıdır. Hastada AML tanısından önce başka bir kanser için tedavi alma öyküsü varlığında tedavi ilişkili AML tanısıyla izleme

alınmalıdır. Öte yandan ailede AML olan olgularda otozomal dominant kalıtılan ve CEBPA mutasyonu ile giden ailevi AML akılda bulundurulmalıdır (73).

2.4.6.AKUT LÖSEMİ RİSK SINIFLAMASI

Çocukluk çağı AL'lerinin risk sınıflamasında ALL'lerde olgunun tanındaki yaşı, tanındaki lökosit sayısı, SSS veya testis tutulumunun olup olmaması iyi ve kötü genetik anomalilerin varlığı, immunfenotipleme ve tedavi yanıtına (tedavinin erken döneminde ve indüksiyon sonunda morfolojik olarak blastların sayısının değerlendirilmesi ve minimal kalıntı hastalığı (MKH)_takibi ile) göre sınıflama yapıp (Tablo-5) riske göre uygun tedavi verilmelidir.

Tablo 5- Akut Lenfoblastik Lösemi IC-BFM 2009 Protokolüne Göre Risk Sınıflaması

Standart risk grubu (SRG)

- 8. gün periferik yaymada blast <1,000 blasts/ μ L
- ve yaş ≥ 1 yaş – < 6 yaş
- ve başlangıçtaki BK < 20,000/ μ L
- 15. gün kemik iliği M1/M2 veya bakılabiliyorsa flow MRD <0,1%
- ve 33. günde kemik iliği M1

Tüm kriterler karşılanmalıdır

Orta risk grubu (MRG)

- Yüksek risk ve standart risk kriterlerini karşılamayan tüm hastalar.

Yüksek risk grubu (HRG)

- Orta risk grubunda ve 15. Gün kemik iliği M3 veya flow MRD>%10
- Düşük risk ve 15. Gün flow MRD>%10
- 8. gün periferik yaymada blast> 1.000 blasts/ μ L
- 33. günde kemik iliği M2/M3
- Translokasyon t(9;22) [BCR/ABL] veya t(4;11) [MLL/AF4]
- Hipodiploidi ≤ 44

Yukarıdaki kriterlerden en az biri yeterlidir

Çocukluk çağı AML olgularında risk sınıflaması tanıdaki iyi ve kötü genetik anomalilerin varlığı ve tedavi yanıtına göre sınıflama yapıp riske göre uygun tedavi verilmelidir. Türkiye'de sıklıkla kullanılan AML tedavi protokollerine göre risk sınıflamaları aşağıdaki gibidir (Tablo-6).

Tablo 6- Akut Miyeloid Lösemi BFM 2013 Tedavi Protokolüne Göre Risk Sınıflaması

Standart Risk Grubu

- t(8;21) AML1/ETO (RUNX1/T1RUNX1),
- inv(16) CBFb/MYH11,
- t(15;17) PML/RARA,
- t(1;11),
- normal karyotip, NPM1 mutasyonu,
- normal karyotip, CEBPA çift mutasyonu.

Orta Risk Grubu

- De novo AML olup standart risk ve yüksek risk kriterlerini karşılamayan hastalar.

Yüksek Risk Grubu

- Monozomi 7 (iyi prognostik özelliğe sahip MLL- aberasyonları ile birlikte olmayan)
 - t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), t(9;22), 12p/t(2;12)
 - Kompleks karyotip (3 ten fazla aberasyon; 1 yapısal değişiklik, iyi prognostik aberasyon olmaması, MLL rearrangement olmaması)
 - WT1mut/FLT3-ITD
-

Not: Standart risk grubu olgularında tedavinin 28. gününde kemik iliğinde blast oranı >%20 ise olgu orta risk grubuna, orta risk grubunda tedavinin 42. gününde blastları devam eden olgu da yüksek risk grubuna alınmaktadır.

2.4.7.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ

Çocukluk çağı ALL tedavisi çoklu ilaç kombinasyonlarının uygulandığı ve remisyon indüksiyonu, remisyon sonrası tedavi (konsolidasyon, geç intensifikasyon), SSS profilaksisi ve idame tedavisi gibi bölümlerden oluşan ve iki yıl süren bir tedavidir (87).

Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalık grubundan oluşmaktadır ve löseminin tipine ve hastanın risk grubuna göre uygulanacak kemoterapötik ilaçlar, dozları ve uygulama süreleri değişiklik göstermektedir. Bu nedenle hastalar ilk başvuruda ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, morfolojik, immunolojik, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar yapılmalı ve sonuçlar başlangıç kemoterapisine verdikleri yanıt ile birlikte değerlendirilerek hastaya uygulanacak tedavi protokolü belirlenmelidir (88,89).

Remisyon indüksiyonu:

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinin ilk fazı olan indüksiyon fazının amacı tam remisyon elde etmektir. Bu fazın amacı lösemik hücre yükünü ortadan kaldırarak tam remisyon elde etmek ve kemik iliğinde normal hematopoezi sağlamaktır. Tam remisyonun sağlanması için periferik kanda dolaşan blast hücreleri olmamalı, kemik iliğindeki blast oranı %5'in altına düşmeli ve normal hematopoez sağlanmalı, kemik iliği sellüleritesi %25'in üstünde ve periferik kan sayımı normal olmalıdır. Akut lenfoblastik lösemi tanılı çocuk ve adölesanların %90'dan fazlasında başlangıçtaki risk gruplarından bağımsız olarak indüksiyon tedavisinin sonunda tam remisyon elde edilmektedir (90-92).

İndüksiyon tedavisi kortikosteroidler (prednizon, deksametazon), vinkristin, L-asparaginaz, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin) ve SSS profilaksisi

için intratekal yoldan uygulanan metotreksat veya sitarabin/ metotreksat/ steroid üçlü kombinasyonundan oluşan 4-6 haftalık bir tedavidir (87). Lenfoblastların tedavinin ilk haftasının sonunda periferik kandan temizlenmesi, indüksiyon tedavisinin sonunda kemik iliğinin remisyonda olması ve MKH varlığı ve düzeyi hastalığın sonucunu belirlemede önemli belirteçlerdir. İndüksiyon tedavisine hızlı cevap veren hastaların prognozu geç cevap verenlere göre belirgin olarak daha iyidir.

Translokasyon (9:22) varlığı (Philadelphia kromozomu) çocukluk çağı ALL'lerinde %5'ten az bir sıklıkta olup kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte imatinib, dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin kemoterapi protokollerine eklenmesi ile hastalık prognozunda belirgin bir iyileşme olmuştur (93).

İndüksiyon kemoterapisi alan bazı ALL'li çocuklarda ciddi yan etkiler gözlemlenebilir. Bu yan etkiler arasında yaşamsal tehlike oluşturanlar tümör lizis sendromu, tromboz, kanama ve enfeksiyonlardır. Diğer akut yan etkiler arasında mukozit, pankreatit, nöropati ve hiperglisemi gibi durumlar yer almaktadır.

Konsolidasyon:

Remisyon sonrası tedavi konsolidasyon fazından oluşmakta ve lösemik hücrelerin tekrar çoğalmasını önlemeyi, kalıntı lösemik tümör yükünü azaltmayı ve ilaca dirençli lösemik hücrelerin ortaya çıkmasını engellemeyi amaçlamaktadır.

Konsolidasyon fazı ALL tedavisinin ikinci fazını oluşturur ve indüksiyon tedavisi ile remisyonun sağlanmasının ardından başlar. İndüksiyon tedavisinin sonunda her ne kadar histopatolojik olarak remisyon sağlansa da rezidüel lösemik blastlar kemik iliğinde hala bulunmaktadır ve tedavinin devamı zorunludur.

Konsolidasyon fazı indüksiyon döneminde kullanılan ilaçlardan farklı etki mekanizmaları olan birçok ilaç kombinasyonundan oluşmakta ve genellikle 4-

6 aylık bir tedavi süresi içermektedir. Sitarabin, metotreksat, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid) ve epipodofilotoksinler (etoposid, teniposid) konsolidasyon fazında uygulanan temel ilaçlardır ve ilaçların sinerjisini artırmak ve direnç gelişmesini önlemek amacıyla değişik tedavi protokollerine göre kombine edilmektedir (94).

Uygulanacak olan kemoterapinin yoğunluğu hastanın risk grubuna göre değişmektedir. Bu şekilde düşük risk grubunda olan hastalara uygulanacak olan kemoterapinin yoğunluğu azaltılmakta ve hastanın gereksiz yere kemoterapi almasının önüne geçilmekte, yüksek risk grubundaki hastaların ise daha yoğun tedavi alması sağlanmaktadır (95).

Reindüksiyon tedavisi:

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında hücum tedavisine benzer reindüksiyon (tekrar hücum) tedavisinin başarılı olduğu gösterilmiştir. Hedef bütün lösemili hücreleri öldürmek ve dolayısıyla hastalığın tekrarlama riskini en az düzeye indirmektir. Reindüksiyon tedavisi hastanın bulunduğu risk evresine göre birkaç hafta sürebileceği gibi birkaç ay sürebilir. Reindüksiyon tedavisinin uzun sürdüğü hastalarda (örneğin yüksek riskli hastalar) yoğun tedavi aralarında hastanın dinlenmesini sağlayan, daha hafif kemoterapi dozları içeren bir çeşit ara dönemler vardır (95).

İdame tedavisi:

Çocukluk çağı ALL tedavisinin son fazı olan idame tedavisi güncel tedavi protokollerinin çoğunda iki yıl sürmekte ve günlük 6-merkaptopurin ve haftalık metotreksat tedavilerinden oluşmaktadır. Bazı protokollerde bu ilaçlara ilave olarak periyodik vinkristin, prednizon ve intratekal tedavi uygulanmaktadır (96).

2.4.8.AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİ

Son yıllarda AML'de uzun dönem sağkalım kemoterapilerdeki yenilikler, hematopoetik kök hücre başarılarının artması ve destek tedavilerinin iyileşmesi sonucu %70'lere kadar yükselmiştir. Akut myeloid lösemi tedavisinde mevcut kemoterapötiklerin yoğunlaştırılması ile tedavide belirgin bir iyileşme sağlanamıyor olması AML tedavisinde yeni terapötik ajanlara gereksinime işaret etmektedir. Bu amaçla etkinlikleri araştırılan klofarabin, FLT3 inhibitörleri, KIT inhibitörleri, Polo benzeri kinaz inhibitörleri, proteozom inhibitörleri, demetilleyici ajanlar ya da histon deasetilaz inhibitörleri gibi epigenetik değiştiriciler ve AML antijenlerini hedef alan immünoterapiler henüz denenme ya da geliştirme aşamalarındadır (97).

Sonuç olarak çocukluk çağı AL'lerinde lösemi biyolojisini anlamamıza paralel olarak hastalığın tedavisinde de belirgin bir iyileşme yaşanmıştır. Ancak özellikle relaps ve refrakter hastaların tedavisinde hala hematopoetik kök hücre nakline rağmen başarı şansı düşük seyretmektedir. Son yıllarda geliştirilmekte olan yeni ilaç modaliteleri, hedef tedaviler ve kimerik antijen reseptörleri gibi immunterapilerin etkinlik ve güvenlik verileri arttıkça tedavi başarısının da artacağı düşünülmektedir (97).

III-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.08.2021 tarihinde onaylanmıştır.

(Karar No:20.478.486/914)

Etik kurul başvuru öncesi hasta verilerinin kullanımı açısından Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliğinden 14.06.2021 tarihinde yazılı izin alınmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN DİZAYNI

Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel çalışma olarak dizayn edilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİN SEÇİLİMİ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğinde, 2014-2021 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı ile takip edilmiş hastaların FEN atakları ele alınmıştır.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1- Hematolojik malignite tanısı ile 2014-2021 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji biriminde takipli olmak.

2-Febril nötropeni tanı kriterlerini karşılıyor olmak:

- Mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/mm³ olması ya da bu değerin üzerinde olması durumunda 48 saat içinde 500 hücre/mm³'ün altına düşmesinin beklenmesi ve
- Aksiller yoldan bir kez >38 °C veya en az bir saat süren 37.5 °C ateşin olması

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI

Araştırmamıza 2014-2021 tarihleri arasında, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğinde takipli olan hematolojik maligniteli hastaların FEN atakları ele alınmıştır. Hastaların bilgileri retrospektif olarak, hasta kayıt sistemiden ve dosyalarından elde edilmiştir.

Araştırmamızın hasta kayıt formunda olguların cinsiyeti,yaşı,tanısı, kaçınıcı FEN atağı olduğu,ateşe eşlik eden şikayetleri (öksürük, karın ağrısı, sık/ağrılı idrar yapma, ishal vb), enfeksiyonun tipi (klinik, mikrobiyolojik, odağı bilinmeyen ateş), klinik enfeksiyonun tipi (mukozit, pnömoni, gastroenterit, tiflit, yumuşak doku enfeksiyonu, sinüzit, tonsillit), ateşin kaç gün sürdüğü, FEN atağının tedavinin hangi bölümünde olduğu (ALL için; İndüksiyon, konsolidasyon, reindüksiyon, idame tedavileri), bakteriyolojik ve mikolojik kültür sonuçları (kan,idrar,gayta), kullanılan antibiyotikler, bazı labaratuvar

parametreleri (WBC, Nötrofil, Lenfosit, CRP...), ek görüntüleme yöntemleri gibi parametreler ele alınmıştır.

Febril nötropeni ataklarını değerlendirirken enfeksiyonları dört gruba ayırarak değerlendirilmiştir.

1. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Klinik odak gösterilememesi ancak kan kültürünün pozitif olması veya klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlenmesi ve kan kültürünün pozitif/negatif olması.
2. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Klinik odağın tanımlanabilmesi ancak etken patojenin mikrobiyolojik olarak gösterilememesi (örneğin; pnömoni).
3. Odağı bilinmeyen ateş: Klinik enfeksiyon bulgusu olmayan veya mikrobiyolojik kanıt gösterilemeyen ateş olarak tanımlanmaktadır.
4. Klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

İstatiksel analiz Statistical Programme Social Sciences (SPSS) 21 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekans ve yüzdeleri verilmiştir. Kantitatif (nicel) veriler için ise tanımlayıcı istatiksel metodlardan normal dağılıma uyanlar için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ortanca (minimum-maksimum) değerler verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli ölçümlerin bağımsız iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli ölçümlerin bağımsız iki grup arasında karşılaştırılmasında student t-test kullanıldı. Gruplar arasındaki korelasyonu değerlendirmek açısından Pearson korelasyon testinden faydalanılmıştır. Kategorik veriler ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatiksel hesaplamalar %95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

IV-BULGULAR

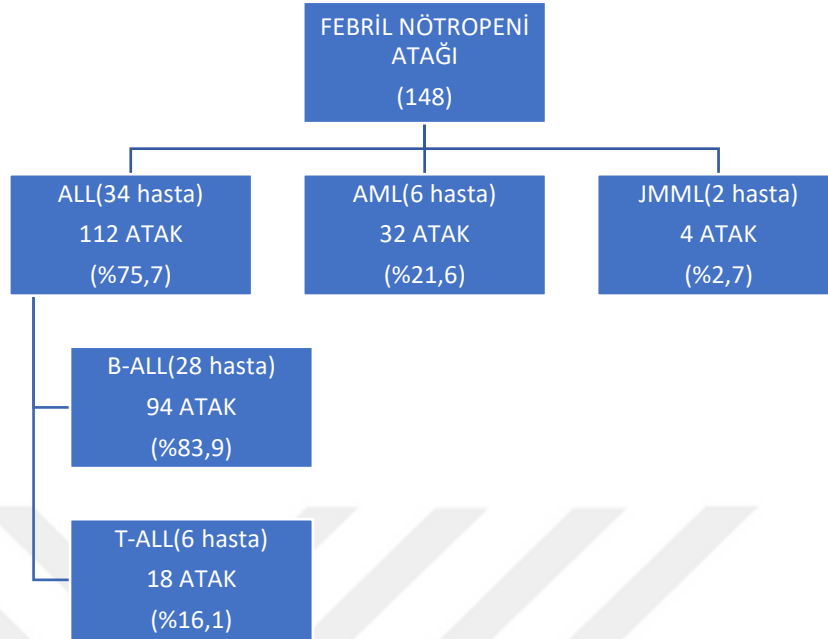
Araştırmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğinde 2014-2021 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı ile takip edilmiş 42 hastanın, 148 FEN atağı retrospektif olarak incelendi. Ortalama hasta yaşı 8.47 yıl (üç ay-17 yıl) bulundu.

Hastaların 28'i erkek, 14'ü kızdı. Febril nötropeni ataklarının 95'i (%64,2) erkek hastalarda, 53'ü (%35,8) kız hastalarda görüldü.

Mutlak nötrofil sayısı ataklarının 79'unda $<100 \text{ mm}^3$, 118'inde $<500/\text{mm}^3$, 24'ünde $500-1000/\text{mm}^3$, altısında $1000-1500/\text{mm}^3$ arasında bulundu.

Hastaların 34'ü ALL, altısı AML, ikisi Juvenil myelomonositik lösemi (JMML) hastasıydı. 148 FEN atağının 112'si (%75,7) ALL hastalarında, 32'si (%21,6) AML hastalarında ve dördü (%2,7) JMML hastalarında görüldü. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda FEN ataklarının 94'ü (%83,9) B-ALL, 18'i (%16,1) T-ALL idi (Şekil-1).

Şekil 1- Atakların sınıflaması



Febril nütropeni atağı geçiren ALL'li hastaları risk gruplarına göre değerlendirildiğinde; SRG olan 12 hastada toplam 36 atak (ort. atak sayısı:3), MRG olan 16 hastada toplam 58 atak (ort. atak sayısı:3,6), HRG olan altı hastada toplam 18 atak (ort. atak sayısı:3) saptandı.

Risk gruplarına göre nütropeni düzelme sürelerine bakıldığında; SRG grubunda olanların nütropeni düzelme süresi ortalama $9 \pm 6,16$ gün, MRG grubunda olanların $8,79 \pm 9$ gün, HRG grubunda olanların $14,35 \pm 11,15$ gün olarak bulundu. HRG risk grubunda olan hastalarda nütropeni düzelme süresindeki uzunluk istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.019$).

Febril nütropeni ataklarında hastaların şikayetlerine bakıldığında; atakların 40'ında (%27) öksürük, 17'sinde (%11,5) karın ağrısı, 10'unda (%6,8) sık veya ağrılı idrar yapma, beşinde (%3,4) ishal, dördünde (%2,7) mukozit ve 11'inde (%7,4) daha nadir şikayetler (baş ağrısı, kabızlık, kulak ağrısı...vb) mevcuttu. Febril nütropeni ataklarının 61'inde ise (%41,2) ateş haricinde ek şikayete rastlanmadı (Tablo-7).

Tablo 7- Febril nötropeni ataklarında şikayetlerin sıklığı

Şikayet	Atak sayısı	%
Öksürük	40	27,0
Karın ağrısı	17	11,5
Sık veya ağrılı idrar yapma	10	6,8
İshal	5	3,4
Mukozit	4	2,7
Diğer	11	7,4
Şikayet yok	61	41,2
Toplam	148	%100

Febril nötropeni ataklarını değerlendirirken enfeksiyonlar 4 gruba ayırarak değerlendirildi.

1. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: 53 atak (%35)
2. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: 87 atak (%58,8)
3. Nedeni bilinmeyen ateş: 33 atak (%22,3)
4. Hem klinik ve hem de mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: 25 atak (%16,9)

Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve hem klinik hem de mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan 87 hastanın FEN ataklarında enfeksiyon kliniklerinin dağılımına bakıldığında; atakların 35'inde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) (%40,2), dokuzunda pnömoni (%10,3), 12'sinde İYE (%13,8), 19'unda akut gastroenterit (AGE) (%21,8), birinde tifilit (%1,1), beşinde yumuşak doku enfeksiyonu (%5,7), altısında ise bunların dışında kalan enfeksiyonlar (orta kulak enfeksiyonu,konjuktivit...vb) (%6,9) saptandı.

Febril nötropeni ataklarında alınan kan kültürlerinin 106 tanesinde (%71,6) üreme saptanmazken, 42 tanesinde (%28) üreme saptanmıştır. Bu

üremelerde en çok saptanan mikroorganizma *Koagülaz negatif stafilokok* olarak saptandı (Tablo-8).

Kan kültürlerinin dört tanesinde eş zamanlı olarak kateter kültüründe de üreme saptanmıştır. Katater kültürlerinin birinde *Klebsiella Pnömonia*, birinde maya mantarı diğer ikisinde de KNS üremesi olmuştur.

Tablo 8 Kan kültüründe üreme saptanan mikroorganizmalar

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar	Atak sayısı	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2,6
<i>Escherichia coli</i>	4	10,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2,6
<i>Klebsiella pnömonia</i>	7	16,6
<i>Koagülaz negatif stafilokok</i>	24	57
<i>Staff.aureus</i>	1	2,6
<i>Stafilococcus epidermidis</i>	3	7,7
<i>Streptococcus viridans</i>	1	2,6
Toplam	42	%100

Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların kültür antibiyogramları incelendiğinde en çok dikkati çeken *Klebsiella pnömonia* daki meropenem direnciydi (%40) (Tablo-9).

Tablo 9- Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları

ANTİBİYOGRAM		ACİNETO BACTER BAUMAN NI	ESCHE RICHIA COLI	ENTEROC OCCUS FAECIUM	KLEBS IELLA PNOM ONIA	K N S	STAFF.A UREUS	STAFF.EPI DERMİDİS	STREPT.VI RIDANS
PİPERASİLİ N- TAZOBAKT AM	DUYA RLI%	100	50	-	100	0	-	-	-
	DİREN ÇLI%	0	50	-	0	10 0	-	-	-
SİPROFLOK SASİN	DUYA RLI%	100	100	100	100	40	-	-	-
	DİREN ÇLI%	0	0	0	0	60	-	-	-
SEFTAZİDİ M	DUYA RLI%	100	100	-	50	0	-	-	-
	DİREN ÇLI%	0	0	-	50	10 0	-	-	-
SEFTRİAKS ON	DUYA RLI%	-	100	-	100	50	-	-	100
	DİREN ÇLI%	-	0	-	0	50	-	-	0
LEVOFLOK SASİN	DUYA RLI%	-	-	-	-	50	-	100	-
	DİREN ÇLI%	-	-	-	-	50	-	0	-
KLİNDAMİSİ N	DUYA RLI%	-	-	-	-	66 ,7	100	100	-
	DİREN ÇLI%	-	-	-	-	33 ,3	0	0	-
AMPİSİLİN	DUYA RLI%	100	50	0	0	0	-	0	100
	DİREN ÇLI%	0	50	100	100	10 0	-	100	0
PENİSİLİN	DUYA RLI%	-	-	-	-	0	-	0	-
	DİREN ÇLI%	-	-	-	-	10 0	-	100	-
VANKOMİSİ N	DUYA RLI%	-	-	100	-	92 ,9	100	100	-
	DİREN ÇLI%	-	-	0	-	7, 1	0	0	-
MEROPENE M	DUYA RLI%	100	100	-	60	-	-	-	-
	DİREN ÇLI%	0	0	-	40	-	-	-	-
LİNEZOLİD	DUYA RLI%	-	-	100	-	10 0	100	100	100
	DİREN ÇLI%	-	-	0	-	0	0	0	0
TETRASİKLİ N	DUYA RLI%	-	-	-	-	20	-	100	-
	DİREN ÇLI%	-	-	-	-	80	-	0	-
TEİKOPLAN İN	DUYA RLI%	-	-	100	100	10 0	100	100	-
	DİREN ÇLI%	-	-	0	0	0	0	0	-
TRİMETOPR İM- SÜLFAMET AKSAZOL	DUYA RLI%	100	50	0	0	72 ,2	-	66,7	-
	DİREN ÇLI%	0	50	100	100	27 ,3	-	33,3	-
ERİTROMİSİ N	DUYA RLI%	-	-	-	-	20	100	0	100
	DİREN ÇLI%	-	-	-	-	80	0	100	0
AMİKASİN	DUYA RLI%	100	100	-	100	10 0	-	-	-
	DİREN ÇLI%	0	0	-	0	0	-	-	-
GENTAMİSİ N	DUYA RLI%	100	0	-	0	37 ,5	100	100	-
	DİREN ÇLI%	0	100	-	100	62 ,5	0	0	-
SEFUROKSİ M	DUYA RLI%	-	50	-	50	0	-	-	-
	DİREN ÇLI%	-	50	-	50	10 0	-	-	-

Risk gruplarına göre kan kültüründe üreme durumu karşılaştırıldığında SRG risk grubunda olan hastaların ataklarının %25'inde, MRG risk grubunda olan hastaların ataklarının %31'inde, HRG risk grubunda olan hastaların ataklarının %38,9'unda kan kültüründe üreme saptandı (p: 0,571).

Cinsiyete göre kan kültüründe üreme açısından farklılık olup olmadığına bakıldığında; kız hastaların FEN ataklarının %24,5'unda, erkek hastaların %31,9'unda kan kültüründe üreme saptanmıştır. Ek olarak kan kültüründe üreme olan hastaların %30,2 si kız, %69,8 i erkek hastaydı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,345).

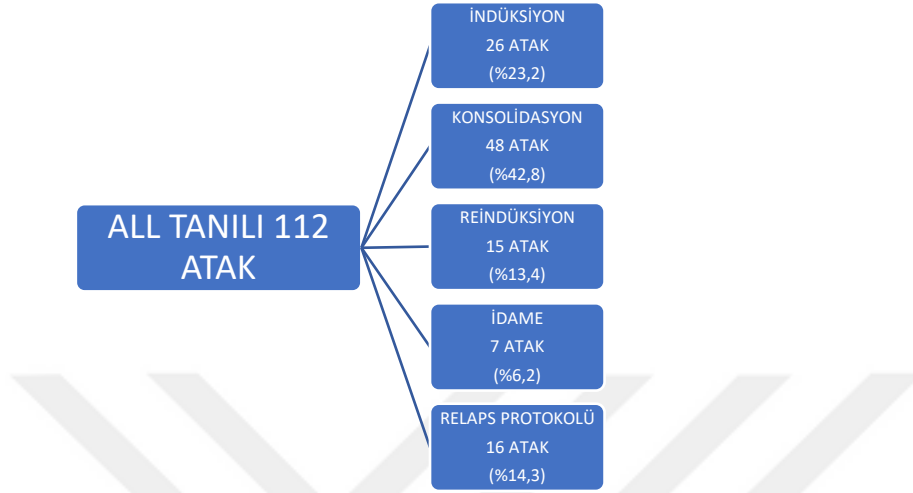
Febril nötropeni ataklarında alınan 89 idrar kültüründen 11'inde (%12,3) üreme saptanırken, 78'inde (87,7) üreme saptanmadı. Üreme saptanan kültürlerde en çok üreyen mikroorganizma *Escherichia Coli* olarak bulundu (%45,4).

Febril nötropeni ataklarında risk gruplarına göre idrar kültüründe üreme oranı karşılaştırıldığında SRG, MRG ve HRG gruplarında sırasıyla %12,5, %6,5 ve %8,3' bulundu (p: 0,736).

Cinsiyete göre idrar kültüründe üreme açısından farklılık olup olmadığına bakıldığında; kız hastaların FEN ataklarının %25,7'sinde, erkek hastaların %3,7'sinde idrar kültüründe üreme saptanmıştır. Ek olarak idrar kültüründe üreme olan hastaların %81,8 i kız, %18,2 si erkek cinsiyetteydi. Kız cinsiyetteki hastalarda, FEN ataklarında idrar kültüründe üreme oranlarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,002).

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların FEN atakları hastalığın hangi tedavi döneminde daha sık ortaya çıktığı incelendiğinde; indüksiyon evresinde 26 atak (%23,2), konsolidasyon evresinde 48 atak (%42,8), reindüksiyon evresinde 15 atak (%13,4), idame evresinde yedi atak (%6,2) olarak bulunmuştur. Febril nötropeni ataklarının 16 sı (%14,3) ALL nin relaps tedavisi sırasında idi (Şekil-2).

Şekil 2- Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların febril nötropeni ataklarının tedavinin dönemine göre dağılımı

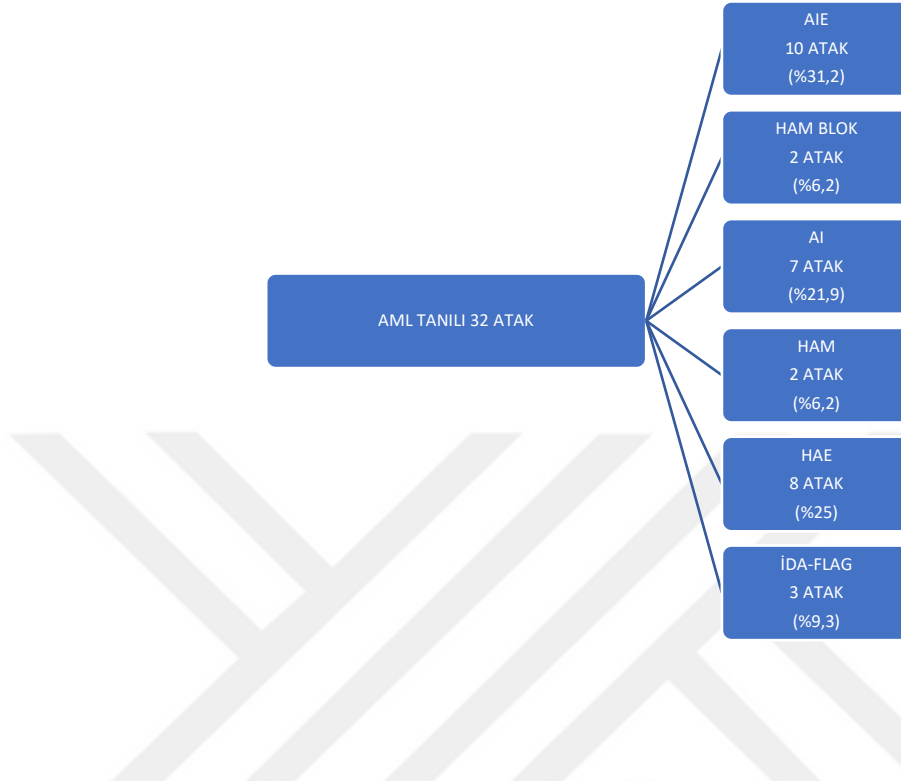


Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların FEN ataklarının tedavinin dönemine göre kan kültürlerinde üreme profili kıyaslandığında; kan kültüründe üreme olan atakların %23,5'i indüksiyon döneminde, %44,1'i konsolidasyon döneminde, %8,8'i reindüksiyon döneminde, %8,8'i idame döneminde, %14,7 ise relaps protokolündedir (p:0,861).

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların FEN ataklarının tedavinin dönemine göre idrar kültürlerinde üreme profili kıyaslandığında; idrar kültüründe üreme olan atakların, %66,7'i konsolidasyon döneminde, %16,7'i reindüksiyon döneminde, %16,7'i ise relaps protokolündedir. İndüksiyon ve idame dönemlerindeki FEN ataklarında idrar kültüründe üreme saptanmamıştır (p: 0,680).

Akut myeloid lösemi tanılı hastaların FEN atakları hastalığın hangi tedavi döneminde daha sık ortaya çıktığı incelendiğinde; atakların 10'u (%31,25) AIE tedavi döneminde, ikisi (%6,25) HAM blok tedavi döneminde, yedisi (%21,87) AI tedavi döneminde, ikisi (%6,25) hAM tedavi döneminde, sekizi (%25) HAE tedavi döneminde ve üçü (%9,37) relaps tedavisi sırasında saptandı (Şekil-3).

Şekil 3- Akut myeloid lösemi tanılı hastaların febril nötropeni ataklarının tedavinin dönemine göre dağılımı



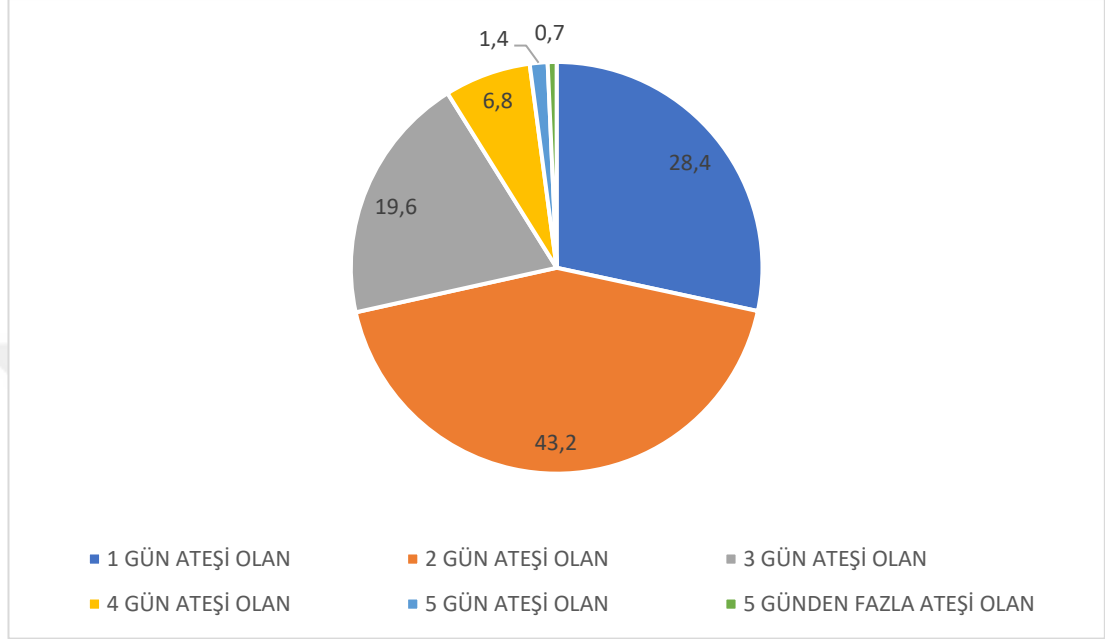
Akut myeloid lösemi tanılı hastaların FEN ataklarının tedavinin dönemine göre kan kültürlerinde üreme profili kıyaslandığında; kan kültüründe üreme olan atakların %14,3'ü AIE bloğunda, %14,3'ü HAM bloğunda, %42,9'ü AI bloğunda, %14,3'ü HAE bloğunda, %14,3'ü ise relaps protokolünde görüldü (p:0,484), hAM bloğu sırasında kan kültüründe üreme olan FEN atağı gözlenmedi.

Akut myeloid lösemi tanılı hastaların FEN ataklarının tedavinin dönemine göre idrar kültürlerinde üreme profili kıyaslandığında; idrar kültüründe üreme olan atakların %20'si AI bloğunda, %20'si hAM bloğunda, %60'ı ise HAE bloğunda görülürken, AIE ve HAM döneminde idrar kültüründe üreme olan FEN atağı saptanmadı (p: 0,181).

Febril nötropeni ataklarında ateş süresi farklılık göstermektedir. Ateşi bir gün süre ile olan atak sayısı 42 (%28,4), iki gün süreli ateşi olan atak sayısı 64 (%43,2), üç gün süreli ateşi olan atak sayısı 29 (%19,6), dört gün süreli ateşi olan atak sayısı 10 (%6,8), beş gün süreli ateşi olan atak sayısı iki (%1,4), beş

günden fazla ateşi olan atak sayısı bir (%0,7) olarak saptanmıştır. 148 atağın ortalama ateş süresi 2,14 gün olarak bulunmuştur (Şekil-4).

Şekil 4- Ateş sürelerine göre atakların dağılımı



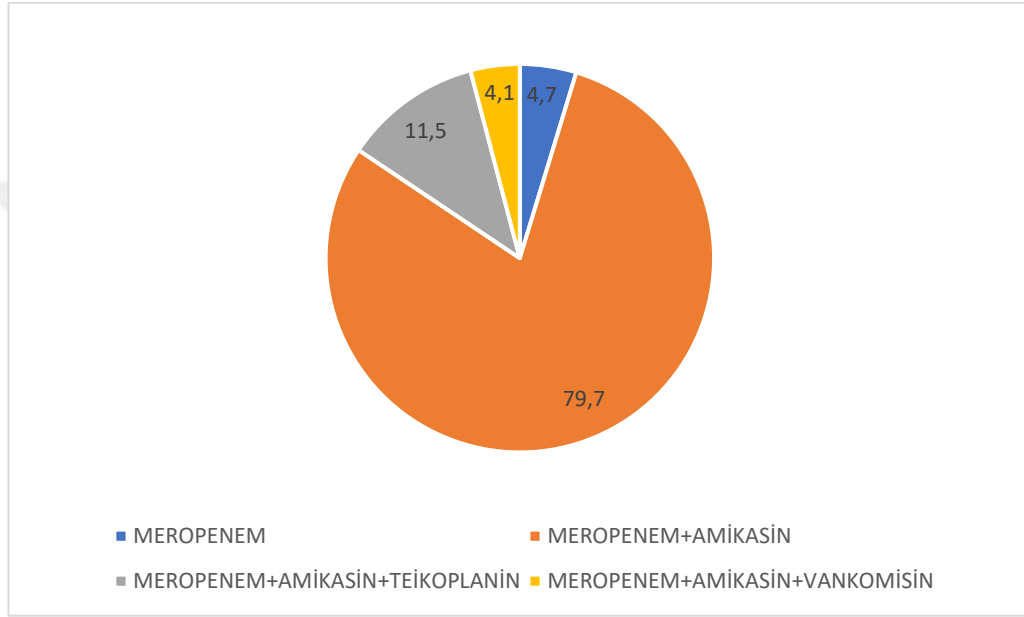
Ateş süreleri ile kan kültüründe üreme durumu karşılaştırıldığında; kan kültüründe üreme olan atakların %97,7 sinde ateş süresi 1-3 gün arasındadır. %2,3 ünde ateş süresi 3 günden uzun sürmektedir. Ateş süresi 1-3 gün arası olan FEN ataklarının %31,3 ünde, ateş süresi 3 günden fazla süren FEN ataklarının %7,7 sinde kan kültüründe üreme saptanmıştır (p:0,074).

Ateş süreleri ile idrar kültüründe üreme durumu karşılaştırıldığında; idrar kültüründe üreme olan atakların %100 ünde ateş süresi 1-3 gün arasındadır. Ateş süresi 1-3 gün arası olan FEN ataklarının %12,6 sinda idrar kültüründe üreme olurken, ateş süresi üç günden fazla süren FEN ataklarının hiçbirinde üreme saptanmamıştır (p:0,591).

Ateş süresinin nötropeni düzelme süresi ile ilişkisine bakıldığında; ateş süresi 1-3 gün olan FEN ataklarında nötropenin ortalama düzelme süresi ortalama $9,89 \pm 8,45$ gün, ateş süresi 3 günden fazla olan FEN ataklarında nötropenin düzelme süresi ortalama $12,15 \pm 7,7$ gün olarak saptanmıştır (p:0,132).

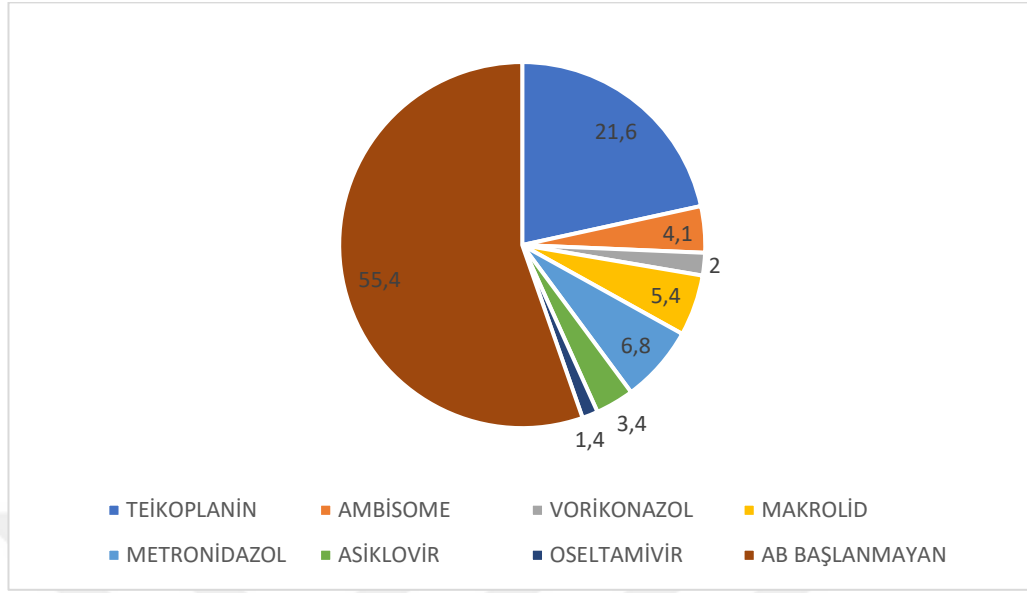
Febril nötropeni ataklarında ilk gün başlanan antibiyotikler incelendiğinde atakların yedisinde (%4,7) ilk gün tekli meropenem tedavisi, 118'inde (%79,7) meropenem ve amikasin kombine tedavisi, 17'sinde (%11,5) meropenem+amikasin+teikoplanin kombine tedavisi, altısında ise (%4,1) meropenem+amikasin+vankomisin kombine tedavisi başlanmıştır (Şekil-5).

Şekil 5- Febril nötropeni ataklarda ilk gün başlanan antibiyotikler



Febril nötropeni ataklarında ilk gün başlanan antibiyotiklere ek olarak 66 atakta sonraki günlerde antibiyotik ve/veya antifungal ve/veya antiviral tedavi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu süreçte 32 atakta (%21,6) teikoplanin, altı atakta (%4,1) ambisome, üç atakta (%2) varikanazol, sekiz atakta (%5,4) makrolid, 10 atakta (%6,8) metronidazol, beş atakta (%3,4) asiklovir, iki atakta (%1,4) oseltamivir başlanmıştır (Şekil-6).

Şekil 6- İlk günden sonra başlanan antibiyotikler



İlk günden sonra antibiyotik başlanma ihtiyacı olan ataklar ile nötropeni düzelme süresi kıyaslandığında; ek antibiyotik ihtiyacı olan FEN ataklarında nötropeni düzelme süresi ortalama 9,58 gün, ek antibiyotik ihtiyacı olmayan FEN ataklarında nötropenin düzelme süresi ortalama 10,51 gün olarak bulunmuştur (p:0,510).

Ateş süresi ile crp değerleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında negatif ilişki mevcut olup pearson korelasyon katsayısı $r = -0,01$ olarak saptanmıştır. P değeri 0,904 dir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

V-TARTIŞMA

Hematolojik malignitesi bulunan hastalarda son yıllarda sağkalım artmış olmasına rağmen kemoterapi rejimlerinin yoğun olması nedeni ile nötropeni halen sık görülmekte ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar açısından risk oluşturmaktadır. Özdemir ve arkadaşları 2000 yılından sonra tedavi edilen hastaların, 2000 yılından önce tedavi edilen hastalara göre FEN görülme sıklığında daha fazla artış olduğunu belirtmişlerdir (98). Maligniteli hastalarda nötropeni kemoterapinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Kemoterapinin ertelenmesine ya da tedavinin erken sonlanmasına sebep olmaktadır (99). Febril nötropeni hastane yatışının uzamasına, geniş spektrumlu antibiyotik ihtiyacının artmasına, yaşam kalitesinin düşmesine ve mortaliteye neden olmaktadır. Febril nötropeni hastalarında ampirik antibiyotik kullanımına bağlı olarak mortalitede önemli ölçüde azalma olmuştur. Tedavi öncesi mortalite %75'lerde iken; tanı, tedavi ve destekleyici bakımdaki gelişmeler sonucunda mortalite %5 ile %13,7 arasında seyretmektedir (100).

Çocukluk çağı hematolojik maligniteli hastaların erkeklerde görülme sıklığı daha fazla olup, erkek kız oranı ortalama 1,2'dir. Sezgin ve arkadaşlarının FEN de ampirik antibiyotik tedavilerini karşılaştırdığı çalışmasında epizodların %62'si erkek, %38'i kızdı ve erkek kız oranı 1,6 idi (101). Bizim çalışmamızda 148 FEN atağının 95' i (%64,2) erkek, 53'ü (%35,8) kız hastalardaydı, erkek kız oranı 1,8 olarak saptanmış olup, literatürle benzer oranda bulundu.

Enfeksiyonlar hematolojik maligniteli hastaların FEN ataklarında morbidite ve mortalitenin temel sebepleridir. Nötropeni süresinin >10 gün olması ve $MNS < 100 \text{ mm}^3$ olması enfeksiyon riskini artıran en önemli faktörlerdir ve bu hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (98). Sezgin ve ark.'nın 284 FEN epizodunu değerlendirdiği çalışmada epizodların %70'inde $ANS < 100 /\text{mm}^3$ ve % 20'sinde nötropeni süresi 10 günün üzerinde bulunmuş (101). Bizim

çalışmamızda ise hastaların %53,3'ünde (79 atak) ANS<100 mm³, %35,8'nde (53 atak) nötropeni süresi 10 günün üzerindeydi.

Nötropeni enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Nötropenik hastalarda enfeksiyonun bir kısmı mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilebilmektedir, mikrobiyolojik olarak kanıtlanamayan ve klinik olarak enfeksiyon odağı bulunmayan hastalarda enfeksiyon belirtisi sadece ateş olabilmektedir ve bu odağı bilinmeyen ateş grubunda toplanmaktadır.

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonun en değerli göstergesi kültürde etken olan patojenin üremesinin gösterilmesidir ve en sık enfeksiyon etkeni ise bakteriyemidir (102). Bakteriyemi sıklığı %20-46,5'lerde seyretmektedir. Klastersky ve ark. FEN'li hastalarda bakteriyemi ile ilgili çalışmasında bakteriyemi oranını %23 bulmuştur (102). Hakim ve arkadaşları 2004-2005 yılları arasında ABD'de kanserli çocuklarda FEN ataklarının etiyolojik araştırmasına yönelik yaptıkları çalışmada; 337 FEN atağında, 86'sını (%25) kanıtlı enfeksiyon, 75'ini (%22) muhtemel enfeksiyon, 177'sini (%53) odağı bulunmayan ateş olarak belirtmişlerdir. Ayrıca kanıtlı bakteriyel enfeksiyonların çoğu (%48) bakteriyemi ve önemli bir kısmında viral patojenler (%34) saptanmıştır (13). Ülkemizde 2000-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada izlenen 594 FEN atağının %31'i mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış, %24'ü klinik olarak kanıtlanmış, %41'i de nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirilmiştir. Atakların %4'ünde ise enfeksiyon dışı bir neden bulunmuştur (103). Bizim çalışmamızda ise en büyük oranı % 58,8 (87 atak) ile klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon oluştuyordu, FEN ataklarının %35'i (53 atak) mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %22,3'ü (33 atak) odağı bilinmeyen ateş, %16,9'u ise (25 atak) hem klinik hem de mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyondur.

Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda, FEN li pediatrik hastalarda etken olarak gram pozitif bakterilerin sıklığını Özdemir ve ark. %63,8, Akçay ve ark. %70 olarak bildirmiştir (104,105). Farklı bir çalışmada ise gram pozitif ve negatif etkenlerin eşit sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir (80). Düzenli Kar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, FEN'li çocuk hastalarda etken olarak gram

negatif bakterilerin daha sık (%47,2) görüldüğü saptamıştır. En sık izole edilen gram negatif etken *Klebsiella spp.* (%30,8), gram pozitif etken ise *Staphylococcus spp.* (%85,7) olarak belirtilmiştir (106). Kültürlerde üreme oranlarına bakıldığında en çok KNS bakteriyemisi (24 atak,%57) saptanırken, en dirençli *klebsiella pnömonia* bakteriyemiyesi (yedi atak,%16,6) bulunmaktadır.

İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda sık görülmektedir. Nedeni bilinmeyen ateşli süt çocuğu ve küçük çocukların %50'sinde, süt çocukluğu döneminde 39°C ve üzeri ateşi olan kız çocuklarının ise %30'unda İYE olduğu bildirilmektedir (107). Febril nötroopenik hastalarda İYE'nin önemi net olarak belirlenememiştir (18). Ülkemizde yapılan bir çalışmada FEN sırasında hastaların %4'ünde İYE saptanmıştır (80). En sık izole edilen mikroorganizma *E.coli*'dir (108). Bizim çalışmamızda FEN ataklarında alınan 89 idrar kültüründen 11 tanesinde (%7,4) üreme saptandı. Diğer çalışmalarla benzer olarak üreme saptanan kültürlerde en çok üreyen mikroorganizma *escherichia coli* (%45,4) idi. Hematolojik maligniteli hastalarda İYE'nin bu kadar az saptanmasının nedeni idrarda lökosit görme olasılığının az olması bu nedenle idrar kültürün daha az gönderilmesi olabilir.

Cinsiyete göre idrar kültüründe üreme açısından farklılık olup olmadığına bakıldığında; kız hastaların FEN ataklarının %25,7 sinde, erkek hastaların %3,7 sinde idrar kültüründe üreme saptanmıştır. Ek olarak idrar kültüründe üreme olan hastaların %81,8 i kız, %18,2 si erkek olarak saptanmış aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,002). İdrar kültüründe üreme kız cinsiyetin FEN ataklarında anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Yaşamın ilk üç ayı hariç hayatın tüm dönemlerinde kızlar erkeklerden daha fazla İYE geçirirler. Bir yaşından sonra kız çocukları erkeklerden yaklaşık 10-15 kat daha fazla İYE geçirme riskine sahiptirler (109). Bu nedenle özellikle FEN atağı geçiren kız hastalarda idrar kültürü mutlaka gönderilmelidir.

Literatürde en sık görülen enfeksiyon odakları olarak oral mukozit, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu ve gastroenterit olarak bildirilmiştir (1,99). Kar ve ark.'nın ülkemizde yaptığı çalışmada FEN de en sık enfeksiyon odakları olarak sırayla mukozit (%33,4), pnömoni (%24,7) ve yumuşak doku

enfeksiyonu (%12,3) olduğu belirtilmiştir (106). Bizim çalışmamızda ise en sık enfeksiyon odakları sırasıyla; ÜSYE (%40,2), AGE (21,8), İYE (13,8), pnömoni (10,3) dir.

Hematolojik maligniteli hastaların FEN atağının olduğu dönemde almakta olduğu kemoterapi protokollerine göre kemik iliği baskılanması farklı olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda ALL ve AML de indüksiyon tedavisinde FEN riskinin daha yüksek olduğu bulunmuş, bu durum indüksiyon tedavisi sırasında kemik iliği baskılanmasının daha belirgin olmasına bağlanmıştır (110,111). Yapılan başka bir çalışmada ise hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda en sık konsolidasyon tedavisi sırasında FEN atağı geçirildiği bildirilmiştir (112). Bizim çalışmamızda da son çalışma ile uyumlu olarak ALL tanılı hastaların FEN atakları en sık konsolidasyon döneminde %42,8 (48 atak), ikinci sıklıkta ise %23,2 (26 atak) indüksiyon döneminde görüldü. En az olarak idame tedavisi esnasında %6,2 (yedi atak) FEN atağı görülmüştür. Akut miyeloid lösemili hastalarında ise en sık atak indüksiyon tedavisi olan AIE tedavisi sırasında %31,2 (10 atak) görüldü.

Bazı çalışmalarda indüksiyon evresinde bazı çalışmalarda konsolidasyon evresinde FEN atağının daha fazla görülmesinin sebebi; konsolidasyon fazının da indüksiyon fazı kadar yoğun tedavi içermesinden olabilir. Konsolidasyon fazı indüksiyon döneminde kullanılan ilaçlardan farklı etki mekanizmaları olan birçok ilaç kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu ilaçlar, ilaçların sinerjisini artırmak ve direnç gelişmesini önlemek amacıyla değişik tedavi protokollerine göre kombine edilmektedir. Bu nedenle nötropeni gelişimi konsolidasyon fazında da beklenen bir durumdur. Bu durum konsolidasyon fazında, indüksiyon fazındaki kadar hatta bazen daha fazla FEN gelişimini açıklar.

Hematolojik maligniteli hastaların FEN ataklarını inceleyen çalışmalarda en çok araştırılan ve en iyi bilinen enfeksiyon belirteci CRP'dir. Yapılan bir çalışmada FEN atağındaki hastalarda CRP seviyesinin ateşsiz hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (113). Gülhan ve ark. yaptıkları çalışmada AML fenotipi, trombositopeni, CRP değerinin 9 mg/dL'nin üzerinde olması ve pnömoni varlığı ile invaziv bakteriyel enfeksiyon arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (114). Ateş süresi ile crp değerleri arasındaki ilişki

karşılaştırıldığında negatif ilişki mevcut olup pearson korelasyon katsayısı $r: -0,01$ olarak saptanmıştır. P değeri 0,904 dir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ateş süresi uzadıkça CRP değerinin azalması, antibiyoterapinin etkili olduğunun göstergesi olabileceği gibi ateşin enfeksiyon harici farklı sebeplerden kaynaklanabileceğinin göstergesi de olabilir.

Hematolojik maligniteli hastalar FEN atağında mortalite ve morbidite açısından yüksek riskli olması nedeni ile hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Tedavide ampirik olarak gram pozitif ve Pseudomonas aeruginosa dahil gram negatif etkenleri kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotik hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Bu hızlı tedavi yaklaşımı hematolojik maligniteli hastaların FEN ataklarındaki enfeksiyon ilişkili ölüm oranlarını azaltmıştır. Monoterapide kullanılabilecek ajanlar antipsödomonal beta laktamlar, sefalosporinler veya karbapenem grubu bir antibiyotik olabilir (16). Dirençli enfeksiyon şüphesi olan hastalara, hastane kaynaklı dirençli mikroorganizma görülen merkezlerde tedavi gören ve klinik olarak stabil olmayan hastalara ikinci bir gram negatif etkili ajan veya glikopeptit grubu antibiyoterapi başlanması önerilmektedir. Bir çalışmada 4. kuşak sefalosporinle yapılan tekli tedavi ile aminoglikozit içeren kombine tedavi arasında güvenlik ve etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır (16). Antipsödomonal penisilin + aminoglikozit, antipsödomonal sefalosporin + aminoglikozit, karbapenem ve aminoglikozit kombine tedavilerde en çok tercih edilen antibiyotiklerdir. Kombine tedavi sinerjik etki göstererek ve direnç gelişimini önleyerek belirli avantajlar elde etmektedir. Fakat aminoglikozitlere bağlı nefrotoksisite, ototoksisite gibi yan etkilerin artması özellikle sisplatin, siklosporin, amfoterisin B kullananlarda görülmektedir (115). Çalışmamızda FEN ataklarında ilk gün başlanan antibiyotikler incelendiğinde atakların sadece %4.7'sinde meropenem monoterapisi başlanırken, %95,3'nde kombine tedavinin başlandığı görüldü. Meropenem+amikasin kombine tedavisi %79.7 iken, meropenem+amikasin+teikoplanin kombine tedavisi, %11,5 meropenem+amikasin+vankomisin kombine tedavisi ise %4,1 idi. İlk gün başlanan tekli veya kombine tedaviye ek olarak 66 atakta sonraki günlerde antibiyotik ve/veya antifungal ve/veya antiviral tedavi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu süreçte

32 atakta (%21,6) teikoplanin, altı atakta (%4,1) ambisome, üç atakta (%2) varikonazol, sekiz atakta (%5,4) makrolid, 10 atakta (%6,8) metronidazol, beş atakta (%3,4) asiklovir, iki atakta (%1,4) oseltamivir başlanmıştır. Hangi antibiyotiğin başlanacağına alınan kültürlerin antibiyogramlarına göre ve hastane kaynaklı mikroorganizmaların direnç durumuna göre karar verilmiştir.



VI-SONUÇ

- 1- Çalışmamızda 42 hastanın 148 FEN atağı retrospektif olarak incelendi. Hastanın 34'ü ALL(28 hasta B-ALL, altı hasta T-ALL), altısı AML, ikisi JMML hastasıydı.
- 2- Nötrofil sayısı 148 FEN atağının 118 inde $<500/\text{mm}^3$, 24 ünde $500-1000/\text{mm}^3$, altısında $1000-1500/\text{mm}^3$ arasındaydı.
- 3- Cinsiyet dağılımına bakıldığında 148 FEN atağının 53'ü (%35,8) kız hastalarda, 95'i (%64,2) erkek hastalarda görüldü.
- 4- 148 FEN atağının 112'si (%75,7) ALL hastalarında, 32'si (%21,6) AML hastalarında ve dördü JMML (%2,7) hastalarında görüldü. Febril nötropeni ataklarının 20'si (%13,5) lösemili hastaların relaps döneminde karşımıza çıkan ataklardı.
- 5- Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların ataklarının risk grubu dağılımlarına bakıldığında: SRG'de 12 hasta, 36 atak (%32,1), hasta başına düşen atak sayısı 3, MRG'de 16 hasta, 58 atak (%51,8), hasta başına düşen atak sayısı 3,6 ve HRG'de 6 hasta, 18 atak (%16,1), hasta başına düşen atak sayısı 3 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
- 6- Risk gruplarına göre nötropeni düzelme sürelerine bakıldığında; SRG'de olanların 9 gün $\pm$ 6,16 gün, MRG'de 8,79 gün $\pm$ 9 gün, HRG'de olanların 14,35 gün $\pm$ 11,15 gün olarak bulundu. Yüksek risk grubunda olan hastalarda nötropeni süresindeki uzunluk istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.019$).
- 7- Febril nötropeni ataklarında en sık şikayet olarak 40 atakta (%27) öksürük şikayeti mevcutken, 61 atakta (%41,2) şikâyetle rastlanmadı.
- 8- Febril nötropeni ataklarında enfeksiyon kliniklerinin dağılımına bakıldığında; 35 atak (%40,2) ile ÜSYE kliniği en sık karşımıza çıkan klinikti.

- 9- Febril nötropeni ataklarında alınan kan kültürlerinin 42'sinde (%28,3) üreme saptanırken, 106'sinde (%71,6) üreme saptanmadı.
- 10- Kan kültürlerinin dördünde eş zamanlı olarak kateter kültüründe de üreme saptandı. Katater alınan kan kültürlerinin birinde Klebsiella Pnömonia, birinde maya mantarı diğer ikisinde de KNS üremesi oldu.
- 11- Risk gruplarına göre kan kültüründe üreme oranlarına bakıldığında; SRG'deki hastaların ataklarının %25 inde, MRG'deki hastaların ataklarının %31 inde, HRG'deki hastaların ataklarının %38,9 unda kan kültüründe üreme saptandı (p: 0,571).
- 12- Kız hastaların FEN ataklarının %24,5 unda, erkek hastaların %31,9 unda kan kültüründe üreme saptandı. Ek olarak kan kültüründe üreme olan hastaların %30,2 si kız, %69,8 i erkek hastaydı (p: 0,345).
- 13- Alınan 89 idrar kültüründen 11'inde (%12,3) üreme saptandı. Üreme saptanan kültürlerde en çok üreyen mikroorganizma Escherichia coli oldu (%45,4).
- 14-Febril nötropeni ataklarında risk gruplarına göre idrar kültüründe üreme oranı karşılaştırıldığında SRG, MRG ve HRG gruplarında sırasıyla %12,5, %6,5 ve %8,3 üreme saptandı (p: 0,736).
- 15- Kız hastaların FEN ataklarının %25,7 sinde, erkek hastaların %3,7 sinde idrar kültüründe üreme saptanmıştır. Ek olarak idrar kültüründe üreme olan hastaların %81,8 i kız, %18,2 si erkek cinsiyetteydi. Kız hastalarda, FEN ataklarında idrar kültüründe üreme oranlarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,002).
- 16- Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların FEN ataklarının tedavinin hangi bölümünde olduğuna bakıldığında; 26 atak (%23,2) indüksiyon evresinde, 48 atak (%42,9) konsolidasyon evresinde, 15 atak (%13,4) reindüksiyon evresinde, yedi atak (%6,2) idame evresinde, 16 atak (%14,3) relaps tedavisi sırasında saptandı.
- 17- Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların kan kültüründe üreme olan atakların %23,5'i indüksiyon döneminde, %44,1'ı konsolidasyon döneminde, %8,8'i reindüksiyon döneminde, %8,8'i idame döneminde, %14,7 ise relaps tedavisi dönemindeydi (p:0,861).

- 18- Akut myeloid lösemi tanılı hastaların FEN ataklarının tedavinin hangi bölümünde olduğuna bakıldığında; 10 atak (%31,25) AIE tedavi döneminde, iki atak (%6,25) HAM blok tedavi döneminde, yedi atak (21,87) AI tedavi döneminde, iki atak (6,25) hAM tedavi döneminde, sekiz atak (%25) HAE tedavi döneminde bulundu. Relaps tedavisi sırasında da üç atak (%9,37) saptandı.
- 19- Akut myeloid lösemi tanılı hastaların kan kültürlerinde üreme olan atakların %14,3'ü AIE blokunda, %14,3'ü HAM blokunda, %42,9'ü AI blokunda, %14,3'ü HAE blokunda, %14,3'ü ise relaps protokolünde görüldü (p:0,484), hAM bloku sırasında kan kültüründe üreme olan FEN atağı gözlenmedi.
- 20-Febril nötropeni ataklarında ateş süresine bakıldığında; ateşin bir gün sürdüğü atak sayısı 42 (%28,4), iki gün sürdüğü atak sayısı 64 (%43,2), üç gün sürdüğü atak sayısı 29 (%19,6), dört gün sürdüğü atak sayısı 10 (%6,8), beş gün sürdüğü atak sayısı iki (%1,4), beş günden fazla sürdüğü atak sayısı bir (%0,7) olarak saptandı. 148 atak ortalama ateş süresi 2,14 gün olarak bulundu.
- 21- Kan kültüründe üreme olan atakların %97,7'sinde ateş süresi 1-3 gün arasında, %2,3'ünde ateş süresi üç günden uzun sürmektedir. Ateş süresi 1-3 gün arası olan FEN ataklarının %31,3 ünde, ateş süresi 3 günden fazla süren FEN ataklarının %7,7 sinde kan kültüründe üreme saptanmıştır (p:0,074). Ateş süresi uzadıkça kan kültüründe üreme oranları azalmaktadır.

VII-KISITLILIKLAR

Çalışmamızın öncelikli kısıtlılığı retrospektif araştırma olması dolayısıyla bazı hasta klinik ve laboratuvar verilerine ulaşmada zorluk yaşanmış olmasıdır. Hastanemiz sistem veri geçmişine bakıldığında 2013 yılı öncesi kayıtlı verilere ulaşmada ciddi zorluk çekildi ve FEN ataklar esnasında klinik, tedavi ve diğer tetkik sonuçlarına ulaşılamayan ya da verileri uyuşmayan hastalar çalışmaya dâhil edilemedi.

VIII-ÖZET

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Febril nötropeni, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ya da kemoterapi sırasında sık karşılaşılan, erken tanı ve tedavisinin yapılması gereken hematolojik acildir. Belli aralıklarla, FEN ataklarının klinik seyir ve özellikleri değerlendirilmeli, tedavi etkinliğini inceleyen çalışmalar yapılmalıdır. Hastanemizde hematolojik malignite nedeniyle takip edilen ve FEN atağı geçiren çocuk hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının, uygulanan tedavilerin incelenmesi ve merkezimizin verilerinin dökümanite edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Manisa Celal Bayar üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğinde, 2014-2021 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı ile takip edilmiş hastaların FEN atakları ele alınmıştır. Bu çalışmada; FEN ataklarındaki hastaların yaşı, cinsiyeti, nötrofil sayısı, kaçınıcı FEN atağı olduğu, ateşe eşlik eden şikayetleri, enfeksiyonun tipi, ateşin kaç gün sürdüğü, FEN atağının tedavinin hangi bölümünde olduğu, kültür sonuçları ve kullanılan antibiyotikler retrospektif olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 42 hastanın 148 FEN atağı retrospektif olarak incelendi. Hastaların 34'ü ALL, altısı AML, ikisi JMML hastasıydı. Nötrofil sayısı FEN ataklarının 118'inde $<500/\text{mm}^3$, 24'ünde $500-1000/\text{mm}^3$, altısında $1000-1500/\text{mm}^3$ arasındaydı. Febril nötropeni ataklarının 53'ü (%35,8) kız hastalarda, 95'i(%64,2) erkek hastalarda saptandı. Akut lenfoblastik lösemili hastaların risk gruplarına göre nötropeni düzelme sürelerine bakıldığında; SRG'de olanların 9 gün $\pm$ 6,16 gün, MRG'de 8,79 gün $\pm$ 9 gün, HRG'de olanların 14,35 gün $\pm$ 11,15 gün olarak bulundu. Yüksek risk grubunda olan

hastalarda nötropeni süresindeki uzunluk istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.019). En sık şikâyet olarak 40 atakta (%27) öksürük şikâyeti saptanırken, 61 atakta (%41,2) şikâyet saptanmadı. Enfeksiyon kliniklerinin dağılımına bakıldığında; 35 atak (%40,2) ile ÜSYE kliniği en sık karşımıza çıkan klinikti. Febril nötropeni ataklarının 42 sinde (%28,3) kan kültüründe üreme saptanırken, 106'inde (%71,96 üreme saptanmadı. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların FEN atakları en sık konsolidasyon (48 atak, %42,9) ve indüksiyon evresinde (26 atak, %23,2) görülürken, akut myeloid lösemi tanılı hastalarda ise en sık AIE (10 atak, %31,25) ve HAE (sekiz atak, %25) tedavi bloğunda görüldü. FEN ataklarında ilk gün başlanan antibiyotikler incelendiğinde atakların sadece %4.7'sinde meropenem monoterapisi başlanırken, %95,3'nde kombine tedavinin başlandığı saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Hematolojik maligniteli hastalarda FEN; hastane yatışının uzamasına, geniş spektrumlu antibiyotik ihtiyacının artmasına, yaşam kalitesinin düşmesine ve mortaliteye neden olmaktadır. Febril nötropeni hastalarında ampirik antibiyotik kullanımına bağlı olarak mortalitede önemli ölçüde azalma olmuştur. Hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni süresinin >10 gün olması ve $ANS < 100 \text{ mm}^3$ olması enfeksiyon riskini artıran en önemli faktörlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların %53,3'ünde (79 atak) $ANS < 100 \text{ mm}^3$, %35,8'nde (53 atak) nötropeni süresi 10 günün üzerindeydi. Nötropeni süresi yüksek risk grubundaki hastalarda belirgin olarak düşük ve orta risk grubu hastalardan uzun olmasına rağmen, hasta başına düşen FEN atağı sayısı benzerdi. Febril nötropeni ataklarında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonun en değerli göstergesi kültürde etken olan patojenin üremesinin gösterilmesidir. Literatürde bakteriyemi sıklığı %20-46,5'lerde bildirilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak FEN ataklarının %28,3 ü (42 atak) kan kültüründe üreme saptandı. Kan kültüründe en sık üretilen bakteri KNS (24 atak, %57) iken, antibiyotik direnci en fazla olan bakteri ise klebsiella pnömonia (7 atak, %16,6) bakterisi olarak saptandı. Alınan 89 idrar kültüründen 11'inde (%12,3) üreme saptandı. Üreme saptanan kültürlerde en çok üreyen mikroorganizma Escherichia coli oldu (%45,4). Hematolojik maligniteli hastaların FEN atağının olduğu dönemde almakta olduğu

kemoterapi protokollerine göre kemik iliği baskılanması farklı olmaktadır. Çalışmamızda AL nin indüksiyon ve konsolidasyon tedavisinde FEN riskinin daha yüksek olduğu bulunmuş, bu durum tedavinin bu dönemlerinde kemik iliği baskılanmasının daha belirgin olmasına bağlanmıştır.

Anahtar kelimeleri: Febril nötropeni (FEN), lösemi, bakteriyemi



IX-ABSTRACT

EVALUATION OF FEBRILE NEUTROPENIA EPISODES IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

Purpose: Febrile neutropenia is a hematologic emergency that is frequently encountered in immunocompromised patients or during chemotherapy and requires early diagnosis and treatment. The clinical course and characteristics of FEN attacks should be evaluated at regular intervals and studies examining the efficacy of treatment should be conducted. The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory findings and treatments administered in pediatric patients who were followed up in our hospital due to hematologic malignancy and had FEN attacks and to document the data of our center.

Materials and Methods: FEN episodes of patients who were followed up with a diagnosis of hematologic malignancy in the Pediatric Hematology Clinic of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine Hospital between 2014 and 2021 were evaluated. In this study; age, gender, neutrophil count, number of FEN attacks, complaints accompanying fever, type of infection, duration of fever, duration of fever, part of the treatment, culture results and antibiotics used in FEN attacks were investigated retrospectively.

Findings: In our study, 148 FEN episodes of 42 patients were retrospectively analyzed. Of the patients, 34 had ALL, six had AML and two had JMML. Neutrophil count was $<500/\text{mm}^3$ in 118, $500\text{-}1000/\text{mm}^3$ in 24 and $1000\text{-}1500/\text{mm}^3$ in six of the FEN episodes. Of the febrile neutropenia episodes, 53 (35.8%) were in female patients and 95 (64.2%) in male patients. When the recovery time of neutropenia in patients with acute lymphoblastic leukemia was analyzed according to risk groups, it was found to be 9 days $\pm$ 6.16 days in SRG, 8.79 days $\pm$ 9 days in MRI, and 14.35 days $\pm$ 11.15 days in HRG. The

prolonged duration of neutropenia in patients in the high-risk group was statistically significant ($p:0.019$). Cough was the most common complaint in 40 episodes (27%), while 61 episodes (41.2%) were asymptomatic. When the distribution of infection clinics was analyzed, URTI clinic was the most common clinic with 35 episodes (40.2%). While growth was detected in blood cultures in 42 (28.3%) of febrile neutropenia episodes, no growth was detected in 106 (71.6%). In patients with acute lymphoblastic leukemia, FEN episodes were most commonly seen in the consolidation (48 episodes, 42.9%) and induction phase (26 episodes, 23.2%), while in patients with acute myeloid leukemia, AIE (10 episodes, 31.25%) and HAE (eight episodes, 25%) were most commonly seen in the treatment block. When the antibiotics started on the first day of EN attacks were analyzed, it was found that meropenem monotherapy was started in only 4.7% of the attacks, while combined treatment was started in 95.3%.

Discussion and Conclusion: FEN in patients with hematologic malignancies leads to prolonged hospitalization, increased need for broad-spectrum antibiotics, decreased quality of life and mortality. There has been a significant reduction in mortality due to empirical antibiotic use in patients with febrile neutropenia. In patients with hematologic malignancies, neutropenia duration >10 days and ANS <100 mm³ are the most important factors that increase the risk of infection. In our study, 53.3% (79 episodes) of patients had ANS<100 mm³ and 35.8% (53 episodes) had neutropenia duration of more than 10 days. Although the duration of neutropenia was significantly longer in high-risk patients than in low- and intermediate-risk patients, the number of FEN episodes per patient was similar. The most valuable indicator of microbiologically proven infection in febrile neutropenia episodes is the demonstration of growth of the causative pathogen in culture. The frequency of bacteremia is reported to be 20-46.5% in the literature. In our study, consistent with the literature, 26.3% (39 episodes) of FEN episodes showed growth in blood culture. The most common bacterium produced in blood cultures was CNS (24 episodes, 57%), while the bacterium with the highest antibiotic resistance was *Klebsiella pneumonia* (7 episodes, 16.6%). Growth

was detected in 11 (12.3%) of 89 urine cultures. *Escherichia coli* was the most common microorganism grown in the cultures (45.4%). Bone marrow suppression is different according to the chemotherapy protocols that patients with hematologic malignancies are receiving during the FEN attack. In our study, the risk of FEN was found to be higher in induction and consolidation treatment of AL, and this was attributed to the more pronounced bone marrow suppression during these periods of treatment.

Key words: Febrile neutropenia (FEN), leukemia, bacteremia



X-EKLER

Hematolojik Maligliteli Pediatrik Olgularda Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi Çalışma Formu

Ad Soyad:

Tanı:

ALL (B, pre B, commonB, pro B, T hücre),

AML (M1, M2, M3...)

Relaps ALL

Relaps AML

JMML

ALL için:

Risk grubu:

SRG

MRG

HRG

Yaş:

Cinsiyet:

Kaçıncı FEN atağı:

Tarih (FEN 1. gün):

Ateşe eşlik eden şikayet:

- a) Yok
- b) öksürük
- c) karın ağrısı
- d) sık/ağrılı idrar yapma
- e) ishal
- f) diğer

Enfeksiyon tipi:

- a) Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon
- b) Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon
- c) Odağı bilinmeyen ateş

Klinik enfeksiyonun tipi:

- a) Üst solunum yolu enfeksiyonu
- b) Sinüzit
- b) Pnömoni
- c) İYE
- d) Gastroenterit
- e) Tiflit
- f) Yumuşak doku enfeksiyonu

Kültür sonuçları:

Kan kültürü:

Üreme varsa ; üreyen

mikroorganizma:

İdrar Kültürü:
mikroorganizma:

Üreme varsa ; üreyen

Gayta Kültürü:
mikroorganizma:

Üreme varsa; üreyen

FEN Kemoterapinin hangi döneminde oldu (ALL için):

- a) İndüksiyon (ilk 33 gün, protokol 1 a)
- b) Konsolidasyon (protokol 1 b, protokol M yada HR bloklar)
- c) Reindüksiyon (protokol 2)
- d) İdame (6. Aydan sonra, ayaktan tedavi)

FEN kemoterapinin hangi döneminde oldu (AML için):

- a) AIE
- b) HAM blok (not: AML M3 olanlar bu bloğu almıyor)
- c) AI
- d) hAM
- e) HAE (not: AML M3 olanlar bu bloğu HA olarak alıyor)

Ateşin toplam süresi:

Ateşin maximum derecesi:

Ateşin 1. Günü başlanan antibiyotikler:

Sonrasında (1. Günden sonra) eklenen antibiyotikler:

Laboratuvar:

WBC:

Nötrofil:

Lenfosit:

Hb:

Plt:

MPV:

CRP:

XI-KAYNAKÇA

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 52-56
2. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. Flora Dergisi 2004; 9(2):73-105.
3. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. Evidencereview, search strategies, health economics evidence review and health economics plan. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer 2012.
4. de Naurois j, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v252-6.
5. Pasikhova Y, Ludlow S, Baluch A. Fever in Patients With Cancer. Cancer Control. 2017;24(2):193-197.
6. Kutluk T. Kanserli Çocuklarda enfeksiyon ve nötropenik ateş. Katkı Pediatri Dergisi. 2005;27(1):65-85
7. Devecioğlu Ö, Gümüş S. Çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım. Çocuk Dergisi 2012;12.53-59.
8. Dinuer MC, Newburger PE. Quantitative granulocyte and mononuclear phagocyte disorders. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin S H, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds, 7th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier. 2009, pp:1137-1152.

9. Bodey gp, Buckley M, Sahte YS, Freireich EJ. Quantative relationship between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64:328-40.
10. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I. and et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation, *Clin. Infect. Dis.*, 2007; 45 (10): 1296-1304.
11. Hakim H, Flynn P.M, Knapp K.M, Srivastava D.K. and Gaur A. H. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2009; 31 (9): 623-29.
12. Palazzi D.L. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia: The importance of risk stratification, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2011; 30 (10): 887-90.
13. Öztürk R. Febril Nötropenide 'Yeni' Etkenler ve Antimikrobiklere karşı Direnç, 3. Febril Nöropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 27-29 Şubat 2004, Ankara; 15–25.
14. Dina A, Castagnola E, Cesaro S. and et al. The Pediatric Group ECIL-8, in Update on Fungal and Bacterial Infections Group - Pediatric Febrile Neutropenia, 2019.
15. Israels T, Renner L, Hendricks M, Hesseling P. and Howard S. SIOP PODC: Recommendations for Supportive Care of Children With Cancer in a LowIncome Setting, *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60 (6): 899-904.
16. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B. and et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update, *J. Clin. Oncol.*, 2017; 35 (18): 2082-94.
17. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. *Eur J Cancer* 2011;47:811-813. 52

18. Phillips RS, Lehnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of . the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. PLoS, One 2012;7:38300.
19. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. Journal de Pediatria 2007;83:54-63.
20. Almarie Uys, Bernardo L. Rapoport, Ronald Anderson, Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score, Support Care Cancer (2004) 12:555–560
21. Pizzo P.A, Armstrong D, Bodely G. and et al. From the immunocompromised host society: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient, J. Infect. Dis., 1990; 161 (3): 397-401.
22. Stevens D.L, Bisno A.L, Chambers H.F. and et al. Executive summary: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America, Clin. Infect. Dis., 2014; 59 (2): 147-159.
23. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, Thomas R. and Ravindranath Y. Predictive factors for blood stream infections in children with cancer, Pediatr. Hematol. Oncol., 2013; 30 (5): 403-415.
24. Lee JW, Pizzo PA, Hoon NA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. 1993;7(5):937-60.
25. Chanock SJ. Krugman's Infectious Diseases of Children. In: Gershon A, Hotez P, Katz S, editors. Infection in the immunoincompetent child. 11 ed 2003. p. 293-323.
26. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin MJ. ID. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. 1991;163(3):579-83. 37

27. Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer letters*. 2014;342(1):1-8.
28. Vigil KJ, Adachi JA, Chemaly RF. Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts. *Journal of intensive care medicine*. 2010;25(6):307-26.
29. Horger MS, Pfannenberger C, Einsele H, Beck R, Hebart H, Lengerke C, et al. Cytomegalovirus pneumonia after stem cell transplantation: correlation of CT findings with clinical outcome in 30 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;187(6):W636-43.
30. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;66(3):253-62.
31. Yazıcı N, Kutluk T. Kanserli çocuklarda nötropenik ateş. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2005;1:65-86.
32. Can G. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıttan Uygulamaya - Konsensus 20142015.
33. Skibber JM, Matter GJ, Pizzo PA, Lotze MTJAos. Right lower quadrant pain in young patients with leukemia. A surgical perspective. 1987;206(6):711.
34. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CCJCid. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. 1993;17(3):484-90.
35. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JTJNEJoM. Clostridium difficile colitis. 1994;330(4):257-62.
36. Pizzo PA, Robichaud K, Gill FA, Witebsky FGJTAjom. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. 1982;72(1):101-11.

37. AG F, TJ W, PA P. Infectious complications in the pediatric cancer patient In: Pizzo P, Poplack D, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lipincott Raven Publishers; 1997. p. 1069-114.
38. Raad II, Bodey GPJCid. Infectious complications of indwelling vascular catheters. 1992;197-208.
39. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, Kuhn SM, Pritchett J, Kehl SC, et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(6):1269-78
40. Cotton DJ, Gill VJ, Marshall DJ, Gress J, Thaler M, Pizzo PA. Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of Bacillus bacteremia in an immunosuppressed patient population. Journal of clinical microbiology. 1987;25(4):672-4.
41. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. The Pediatric infectious disease journal. 1989;8(2):99-104.
42. Agyeman P, Aebi C, Hirt A. and et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: Results of the prospective multicenter spog 2003 FEN study, Pediatr. Infect. Dis. J., 2011; 30 (7): 114-19.
43. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, El-Haddad A. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric cancer patients with prolonged neutropenia: A randomized, prospective study. Pediatric blood & cancer. 2007;49(6):786-92
44. Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. The Pediatric infectious disease journal. 1999;18(6):556-8.

45. Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through a single lumen of a multilumen, long-term, indwelling, central venous catheter in pediatric oncology patients. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(1):72-4.
46. Franklin JA, Gaur AH, Shenep JL, Hu XJ, Flynn PM. In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(7):614-8.
47. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak MF, Tugal O, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatric hematology and oncology*. 2012;29(1):68-72
48. Klaassen I, de Haas V, van Wijk J, Kaspers G, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(5):868-70.
49. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier- Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Pædiatrica*. 2010;99(4):581-4.
50. Korzeniowski OM. Urinary tract infection in the impaired host. *The Medical clinics of North America*. 1991;75(2):391-404.
51. Fowler J, Marshall V. Nosocomial catheter-associated urinary tract infection. *Infect Surg*. 1983;2:43-53.
52. Roberts SD, Wells GM, Gandhi NM, York NR, Maron G, Razzouk B, et al. Diagnostic value of routine chest radiography in febrile, neutropenic children for early detection of pneumonia and mould infections. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(10):2589-94.
53. Cox JA, DeMasi J, McCollom S, Jackson G, Scothorn D, Aquino VM. The diagnostic utility of routine chest radiography in the evaluation of the initial fever in patients undergoing hematopoietic stem cell. *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(4):666-8.

54. Woll C, Neuman MI, Aronson PL. Management of the Febrile Young Infant: Update for the 21st Century. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(11):748-753.
55. Sepkowits KA. Treatment of patients with hematological neoplasm, fever and neutropenia. *Clin Infect Diseases* 2005;40:253-256.
56. El Tahawy AT. Febrile neutropenia etiology of infection, empirical treatment and prophylaxis. *Saudi Med J* 2003;24:331-336.
57. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:77-85. 53
58. Yahav d, efficacy and safety of cefepime: a systemic review and metaanaliz *lancet infect dis*. 2007;7:338-348.
59. Zahit Bolaman, febril notropeni 2011, adnan menderes ünv, 9. Febril Nötropeni Sempozyumu;Bilkent ,Ankara.
60. Fever and Neutropenia Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of National Comprehensive Cancer Center Volume/Issue: Volume 2: Issue 5*
61. Klarsterky j, outpatient oral antibiotics for febril neutropenia cancer patients using a score 2006;24:4129-4134).
62. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and emprical therapy of Infection in Cancer Patiens. In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser (eds). . *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2015:4561-4582.
63. Donnelly PJ, Blijlevens MAN, Velden Van der JFM W. Infectious in the Immuno Compromised Host: General Principles, In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2015:4547-4560.
64. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram positive bacterial infections in patients with cancer. *Leukemia Lymphoma* 2012;53:8-18.
65. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ,Brown AE, Calandra T, et al. 2002. Guidelines for. the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patithe

Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. CID 2002;734:230-751.

66. Walter T Hughes Et all, 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients. Clin Infect Disease.

67. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. Clinical Oncology. 2010;1:115-122.

68. Innes H, Lim SL, Hall A. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using. 2008;16:485–491., the multinational association for supportive care in : in routine clinical practice. Support Care Cancer, cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety.

69. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik hastalarda Enfeksiyonlar, A Topçu, G Söyletir, M Doğanay (eds). İçinde: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:641650.

70. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In:Lanzkowsky P, editor. Manual of Paediatric Hematol and Oncol 6th ed. London UK: Elsevier 2016;18:367-390.

71. Gutierrez A, Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. In:Orkin SH, editor. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia : Elsevier, 2015;1527-1554

72. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117:5019-5032.

73. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia. Childhood Leukemias. Cambridge University Press, 2012;13:332-366

74. Patrick K, Wade R, Goulden N. Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. Br J Haematol 2014;166:421-424.

75. Brown P, Levis M, Shurtleff S, et al. FLT3 inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of FLT3 expression. *Blood* 2005;105:812-820.
76. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, et al. Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:527-535.
77. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;113:6330-6337.
78. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, et al. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood* 2014;123:35-40
79. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
80. Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N. ve ark. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda ateşli nötropeni: Tek merkez sonuçları, *Türk Pediatr. Ars.*, 2016; 51(2): 79-86.
81. Behm FG. Immunophotyping. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemia*. New York: Cambridge University Press, 2012.
82. Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108:3654-3661.
83. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 2014;124:3441-3449
84. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:277- 85.

85. Trama A, Botta L, Foschi R, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCARE-5. *Lancet Oncol* 2016;17:896-906.
86. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403.
87. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943-1955.
88. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120:1165- 1174.
89. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565.
90. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-284. 70
91. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371–382.
92. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24:285-297.
93. Rives S, Camós M, Estella J, et al. Longer follow-up confirms major improvement in outcome in children and adolescents with Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukaemia treated with continuous imatinib and haematopoietic stem cell transplantation. Results from the Spanish Cooperative Study SHOP/ALL-2005. *Br J Haematol* 2013;162:419-421.

94. Lauer SJ, Shuster JJ, Mahoney DH Jr, et al. A comparison of early intensive methotrexate/mercaptopurine with early intensive alternating combination chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III randomized trial. *Leukemia* 2001;15:1038- 1045.
95. Mörücke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-89.
96. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
97. Ünal Ş, Çetin M. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerine Genel Bakış. *Türk Hematoloji Derneği, HematoLog* 2016;6:282-285.
98. Kebudi R, Vural S, Gürler N. and Anak S. Febril Nötropenik kanserli çocuklarda klinik ve mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonlar ve infeksiyon etkenleri, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Merkezlerinde Febril Nötropeni Tanı Ve Tedavi Uygulamaları, Çalışmaları Ve Sonuçları Kitabı, İstanbul Üniversitesi, 2004: 100–105.
99. Agrawal AK, Hord JD. Hematopoietic growth factors. In: Feusner CH, Hastings CA, Agrawal AK (eds). *Supportive Care In Pediatric Oncology*, 1st edition, Springer 2015:247-255.
100. Young SD, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11:401-409.
101. Sezgin G, Acipayam C, Ozkan A, Bayram I, Tanyeli A. Meropenem versus piperacillin/tazobactam as empiric therapy for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(11): 4549-4553.

102. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:51-59.
103. Tabak F. Febril Nötropenik Hastalarda Tedavi Yaklaşımları, Hematol. Olmayanlar İçin Hematol. Maligniteler - Sempozyum Dizisi, 2005; 45: 115- 124
104. Özdemir Z.C, Koç A. and Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey, *Turk. J. Pediatr.*, 2016; 58 (1): 47-53. 70
105. Akçay A, Türel Ö, Tuğcu D. ve ark. Çocuk Hematoloji-Onkoloji Hastalarına Ait Klinik Örneklerden İzole Edilen Bakterilerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi Klinik Araştırma, *JOPP Derg*, 2011; 3(2): 68-73.
106. Kar Y.D, Özdemir Z.C. and Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients, *Turk Pediatr. Ars.*, 2017; 52(4): 213- 220.
107. Buyan N. Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonları. *Klinik Pediatri Dergisi* 2007;2(2): 31-37.
108. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F, Ogunc D, Gultekin M, Yesilipek A, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. 2006;23(3):217-29.
109. Zderic SA. Infection of the urinary tract and vesicoureteral reflux. In: Taeusech HW, Ballard RA (EDs). *Avery's Disease of the Newborn* 7th edition. WB Saunders, Philadelphia 1998: 1171-1176
110. Crawford J, Dale DC, Lyman GHJC. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. 2004;100(2):228-37.
111. Badr M, Hassan T, Sakr H, Karam N, Rahman DA, Shahbah D, et al. Chemotherapy-induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. 2016;5(3):300-6.

112. Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, i' rken GJPh, oncology. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. 2008;25(3):195-204
113. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. 2007;29(2):107-11.
114. Gülhan B, Kanık Yüksek S, Özkaya Parlakay A, Yaralı N, Özbek N.Y. and Tezer H. Risk Factors for Invasive Bacterial Infection and Mortality in Febrile Neutropenic Children, J. Dr Behcet Uz Child. s Hosp., 2019; 9 (1): 53-9.
115. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DPJCIIJotACS. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. 2005;103(6):1103-13.