

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA
NÖTROPENİK ATEŞ ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BÜŞRA ÖZYALVAÇ

UZMANLIK TEZİ

**AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA
NÖTROPENİK ATEŞ ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BÜŞRA ÖZYALVAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. HÜSEYİN TOKGÖZ

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışma sürem boyunca desteğini eksik etmeyen tez danışmanım sayın Doç.Dr.Hüseyin Tokgöz'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca, eğitimimde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye ve diğer tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, yandal uzmanlarıma ve tüm sağlık personelimize,

Tüm hayatım boyunca, her zaman ve her konuda, destekleri ve duaları ile hep yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.



ÖZET

Giriş-Amaç: Hematolojik malignite hastalarında gelişen nütropenik ateş, hastanede yatış gerektiren ve ölümlle sonuçlanabilen en sık komplikasyondur. Nedeni açıklanana kadar enfeksiyona bağlı olduğu kabul edilir. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım gerektirmekte ve medikal bir acil olarak tedavi edilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımlarıyla enfeksiyona bağlı ölüm oranları azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen akut lösemili nütropenik ateşli çocukların klinik özelliklerinin, risk faktörlerinin, izole edilen patojenlerin dağılımının ve mortalite üzerine etkili faktörlerin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

Gereç-yöntem: Bu çalışmada Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemizin hematoloji bölümünde takip ve tedavi edilen 237 akut lösemili çocuğun 712 nütropenik ateş atağı incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, alta yatan hastalık, aldıkları kemoterapi, başvuru sırasındaki kan sayımı sonuçları, görüntüleme yöntemlerindeki bulgular, uygulanan antibakteriyel, antifungal ve destek tedavileri kaydedildi. Hastalardan rutin kan, idrar ve boğaz kültürü, gerektiğinde diğer steril vücut sıvılarından kültür örnekleri alındı ve mikrobiyolojik açıdan incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 104'ü (%43,9) kız, 133'ü (%56,1) erkek, yaş ortalaması $7,06 \pm 4,63$ yıl olarak bulundu. Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama $15,33 \pm 16,06$ gün, ortalama nütropeni süresi $8,21 \pm 7,76$ gün, ortalama ateşli gün sayısı $5,01 \pm 6,45$ gündü. Hasta başına düşen atak sayısı ortalama $3 \pm 2,03$ olup hastaların en sık indüksiyon kemoterapisi esnasında atağa girdiği görüldü. Değerlendirilen atakların, %38,1'inde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %50,8'inde klinik olarak saptanmış enfeksiyon saptandı. Klinik olarak en sık görülen enfeksiyon odağı mukozit (%30,6) ve pnömoni (%17,1) idi. Mikrobiyolojik dökümantasyonda bakteriyemi oranı %19 bulundu ve bunun %49,6'sı gram pozitif bakteri, %46,7'si gram negatif bakteri, %3,7'si fungal etkendi. Kan kültüründe en sık izole edilen bakteriler KNS (%33,3), E.Coli (%12,6) ve Klebsiella (%11,1), idrar kültüründe E.coli, boğaz kültüründe E.coli ve Klebsiella olarak görüldü. Ataklardaki fungal pnömoni oranı %27,3 olup, %51'i yüksek risk lösemi, %35,8'si AML, %47,2'si indüksiyon tedavisi almaktaydı. Fungal pnömonili hastaların mortalitesi %11,3 bulundu. Genel mortalite ise %12,2 olup, Down sendromu, yüksek risk grubu lösemi, fungal pnömoni varlığı, yüksek CRP (>90 mg/L),

düşük nötrofil sayısı ($100 \text{ m}^3/\text{L}$) ve uzamış nötropeni mortalite riskini artıran etkenler olarak değerlendirildi. Yine ölen vakalarımızın %69'u indüksiyon tedavisi almaktaydı.

Sonuç: Hematolojik maligniteli hastalarda nötropenik ateş ölümcül seyrebilen bir komplikasyondur. Nötropenik ateş saptandığında enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik mikrobiyolojik ve klinik yaklaşımların hızla ve özenle yapılması, ampirik antimikrobiyal tedavinin hızlı bir şekilde başlatılması, tedavi yanıtının izlenmesi morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli yaklaşımlar olacaktır. Nötropenik ateşli çocukların takip edilerek, mikroorganizma dağılımı ve antibiyotik direnç profillerinin periyodik olarak belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk Çağı Akut Lösemileri, Nötropenik Ateş

ABSTRACT

Introduction-Objective: Neutropenic fever that occurs in patients with hematological malignancies is the most common complication which requires hospitalization and may result in death. It is considered to be caused by an infection until proven otherwise. It therefore requires a multidisciplinary approach and is treated as a medical emergency. Mortality rates due to infections have been tried to be reduced with current treatment approaches. In this study, it was aimed to retrospectively investigate clinical characteristics and risk factors of patients with neutropenic fever who were diagnosed with acute leukemia, as well as distribution of the isolated pathogens and factors influencing mortality.

Material-method: In this study, 712 episodes of neutropenic fever in 237 children diagnosed with acute leukemia who were being followed-up and treated in department of pediatric hematology of our hospital between January 2010 and December 2019 were examined. Patients' age, gender, underlying disease, chemotherapies they were receiving, complete blood count at admission and findings in imaging studies, as well as administered antibacterial, antifungal and supportive therapies were recorded. Patients' routine blood, urine and throat cultures and, when necessary, samples from other sterile body fluids were obtained and then microbiologically examined.

Results: Of the patients included in the study; 104 (43.9%) were female and 133 (56.1%) male, with a mean age of 7.06 ± 4.63 years. Of the patients; mean duration of hospital stay was 15.33 ± 16.06 days, mean duration of neutropenia was 8.21 ± 7.76 days and mean number of febrile days was 5.01 ± 6.45 days. Mean number of episodes per patient was 3 ± 2.03 and the patients were determined to have the episodes most commonly during induction chemotherapy. Of the examined episodes; there was a microbiologically proven infection in 38.1% and clinically diagnosed infection in 50.8%. The most common clinical origin of infection was mucositis (30.6%) and pneumonia (17.1%). Rate of bacteremia was determined to be 19% in microbiological documentation, in which the agent was gram-positive bacteria in 49.6%, gram-negative bacteria in 46.7% and fungi in 3.7%. The most commonly isolated bacteria were observed to be KNS (33.3%), E. Coli (12.6%) and Klebsiella (11.1%) in blood cultures, E. Coli in urine cultures, and E. Coli and Klebsiella in throat cultures. Rate of fungal

pneumonia during the episodes was 27.3% and of these; 51% were receiving chemotherapy for high-risk ALL, 35.8% for AML and 47.2% receiving induction treatment. Mortality rate of the patients with fungal pneumonia was determined to be 11.3%. Overall mortality rate, however, was 12.2%; presence of Down syndrome, high-risk leukemia and fungal pneumonia, as well as high CRP (>90 mg/L), low neutrophils count ($100 \text{ m}^3/\text{L}$) and prolonged neutropenia were found to be the factors increasing risk of mortality. Again, 69% of our deceased patients were receiving induction chemotherapy.

Conclusion: Neutropenic fever is a complication in patients with hematological malignancies which may have a fatal course. When neutropenic fever is recognized, rapid and careful microbiological and clinical approaches for determination of the origin of the infection, rapid initiation of empirical antimicrobial therapy and monitoring of response to the treatment will be important approaches in reducing morbidity and mortality. Follow-up of the children with neutropenic fever and periodical determination of distribution of microorganisms and antibiotic resistance profiles are necessary.

Keywords: Acute Leukemia of Childhood, Neutropenic Fever

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 LÖSEMİ.....	2
2.1.1 Akut ve Kronik Lösemi Ayrımı.....	2
2.1.2 Akut ve Kronik Lösemi Sınıflaması	2
2.1.3 Akut Lösemilerde Epidemiyoloji.....	2
2.1.4 Akut Lösemilerde Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.5 Akut Lösemilerde Klinik	5
2.1.6 Akut Lenfoblastik Lösemi	7
2.1.6.1 Akut Lenfoblastik Lösemi Tanı.....	8
2.1.6.2 Akut Lenfoblastik Lösemi Sınıflama.....	10
2.1.6.2.1 Akut Lenfoblastik Lösemide Morfolojik Sınıflama	10
2.1.6.2.2 Akut Lenfoblastik Lösemide İmmunolojik Sınıflama	10
2.1.6.2.3 Akut Lenfoblastik Lösemide Sitogenetik Sınıflama.....	11
2.1.6.3 Akut Lenfoblastik Lösemi Prognostik Faktörler.....	12
2.1.6.4 Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi	14
2.1.7 Akut Myeloblastik Lösemi.....	15
2.1.7.1 Akut Myeloblastik Lösemi’de Tanı.....	15
2.1.7.2 Akut Myeloblastik Lösemi’de Sınıflama.....	15
2.1.7.2.1 Akut Myeloid Lösemide Morfolojik Sınıflama	16
2.1.7.2.2 Sitokimyasal Boyalar ile Sınıflama.....	16
2.1.7.2.3 Akut Myeloid Lösemide İmmunolojik Sınıflama.....	17

2.1.7.2.4 Akut Myeloid Lösemide Sitogenetik Sınıflama.....	17
2.1.7.3 Akut Myeloblastik Lösemide Prognostik Faktörler	18
2.1.7.4 Akut Myeloblastik Lösemide Tedavi.....	19
2.2 NÖTROPENİK ATEŞ.....	21
2.2.1 Nötropenik Ateş Tanımı	21
2.2.2 Nötropenik Ateş Risk Sınıflaması	22
2.2.3 Nötropenik Ateş Kılavuzları.....	23
2.2.4 Nötropenik Ateşte Enfeksiyon Etkenleri.....	24
2.2.4.1 Nötropenik Ateşte Bakteriyel Enfeksiyonlar	25
2.2.4.1 Nötropenik Ateşte Fungal Enfeksiyonlar.....	26
2.2.4.3 Nötropenik Ateşte Viral Enfeksiyonlar.....	29
2.2.5 Nötropenik Ateş Tanısı	30
2.2.6 Nötropenik Ateş Tedavisi	32
2.2.6.1 Antimikrobiyal Tedavi.....	32
2.2.6.2 Diğer Tedaviler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1 Vakaların Değerlendirilmesi	39
3.1.1 Klinik Değerlendirme	39
3.1.2 Laboratuvar İncelemesi.....	40
3.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	41
3.3 Etik Kurul	41
3.4 İstatistikler Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	83
7. KAYNAKLAR.....	88

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Çocukluk Çağı Lösemilerin Tiplendirilmesi ve Dağılımı	2
Tablo 2.2 Lösemi Eğiliminin Arttığı Çevresel Faktörler	3
Tablo 2.3 Lösemi Eğiliminin Arttığı Genetik Faktörler	4
Tablo 2.4 Akut Myeloid Lösemiye Sebep Olan Genetik ve Moleküler Mutasyonlar	5
Tablo 2.5 Akut Lenfoblastik Lösemide FAB sınıflaması	10
Tablo 2.6 Akut Lenfoblastik Lösemide Kromozom Bozukluklarının Prognozla İlişkisi..	12
Tablo 2.7 Akut lenfoblastik Lösemide Prognostik Faktörler	13
Tablo 2.8 Kemik İliği Remisyon Durumunun Sınıflandırılması.....	13
Tablo 2.9 Akut Myeloid Lösemide FAB Sınıflaması.....	16
Tablo 2.10 Blastların Sitokimyasal Boyalar ile Değerlendirilmesi.....	17
Tablo 2.11 Akut Myeloid Lösemide Sık Görülen Sitogenetik Anomaliler	17
Tablo 2.12 Akut Myeloid Lösemide Prognostik Faktörler	19
Tablo 2.13 Kanıt Düzeylerine Göre Öneri Gücü Sınıflaması	24
Tablo 2.14 Nötropenik Hastalarda Sık Görülen Enfeksiyon Etkenleri	25
Tablo 2.15 Nötropenik Ateşli Hastalarda Dirençli Bakteriler.....	26
Tablo 2.16 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu konak faktörleri	29
Tablo 2.17 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu Mikolojik Faktörler	29
Tablo 2.18 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu Klinik Faktörler	29
Tablo 2.19 Ampirik Nötropenik Ateş Tedavisine Gram Pozitif Etkin İlaç Endikasyonları	33
Tablo 2.20 Çocuklarda İnvaziv aspergilloz tedavisi için birinci basamak ajanlarda önerinin gücü ve kanıt kalitesinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 2.21 Çocuklarda İnvaziv Aspergillozda Birincil Profilaksi ile İlgili Önerilerin Karşılaştırılması.	35
Tablo 4.1 Hastaların Lösemi Tiplerinin Dağılımı	42
Tablo 4.2 Akut Lenfoblastik Lösemilerin İmmünolojik Sınıflaması	43
Tablo 4.3 Akut Myeloblastik Lösemilerin Morfolojik Sınıflaması.....	43
Tablo 4.4 Hastaların ve Atakların Cinsiyete göre Dağılımı.....	43

Tablo 4.5 Lösemi Tipine Göre Cinsiyet Dağılımı.....	44
Tablo 4.6 Hastaların ve Atakların Ortalama Yaşı	44
Tablo 4.7 Lösemi Tipine Göre Ortalama Yaş	45
Tablo 4.8 Vakalarda Ek Hastalık Oranı.....	45
Tablo 4.9 Vakaların Sahip Olduğu Ek Hastalıklar	46
Tablo 4.10 Akut Lenfoblastik Lösemilerin Risk Grupları Oranları	46
Tablo 4.11 Akut Myeloblastik Lösemilerin Risk Grupları Oranları	46
Tablo 4.12 Düşük, Orta ve Yüksek Riskli ALL Hastalarının, Hasta Başına Düşen Atak Sayılarının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.13 Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloblastik Lösemi Hastalarının, Hasta Başına Düşen Atak Sayılarının Karşılaştırılması	47
Tablo 4.14 Ataklardaki Kemoterapi Protokollerinin Dağılımı	48
Tablo 4.15 Ataklardaki Remisyon Durumunun Dağılımı.....	48
Tablo 4.16 Ataklardaki Ateş Dışındaki Başvuru Semptomları.....	49
Tablo 4.17 Ataklardaki Patolojik Fizik Muayene Bulguları.....	49
Tablo 4.18 Atakların Ateşli Gün Sayısı, Nötropeni Süresi ve Hastanede Yatış Süresine ilişkin Betimsel Bulgular	50
Tablo 4.19 Akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemili hastaların Ateşli Gün Sayısı, Nötropeni Süresi ve Hastanede Yatış Süreleri	50
Tablo 4.20 Ataklarda İlk Başvuruda Nötrofil Sayılarının Dağılımı.....	51
Tablo 4.21 Ataklardaki CRP Değerlerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 4.22 Sedimantasyon Değerlerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 4.23 Vakaların İmmunglobulin G ve M Düzeyleri.....	52
Tablo 4.24 İmmunglobulin Düzeyine Göre Risk Gruplarının Dağılımı.....	53
Tablo 4.25 İmmnglobulin G düzeyinin Atak Sayısına Etkisi	53
Tablo 4.26 İmmnglobulin M düzeyinin Atak Sayısına Etkisi.....	53
Tablo 4.27 Ataklardaki Katater Durumunun Dağılımı.....	54
Tablo 4.28 Kültürlerde Mikroorganizma Üretilme Oranları.....	54
Tablo 4.29 Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı.....	54
Tablo 4.30 Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar	55
Tablo 4.31 İdrar Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar	55
Tablo 4.32 Boğaz/Balgam Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar.....	56
Tablo 4.33 Gaita Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar	56

Tablo 4.34 Solunum Yolu Viral Panelinde Üreyen Virüsler	57
Tablo 4.35 Toraks Tomografisi Çekilenlerin BT Bulguları.....	57
Tablo 4.36 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Lösemi Tipi, Risk Grubu ve Kemoterapi Protokolleri	58
Tablo 4.37 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Yaş Ortalaması	58
Tablo 4.38 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon Uyumlu Olan Hastaların Ortalama Nötrofil Sayıları, Nötropeni Süreleri, Hastanede Yatış Süreleri ve Ateşli Gün Sayıları.....	59
Tablo 4.39 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Ortalama Nötrofil Sayıları, Nötropeni Süreleri, Hastanede Yatış Süreleri ve Ateşli Gün Sayılarının Karşılaştırılması	59
Tablo 4.40 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar	60
Tablo 4.41 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Antifungal Profilaksi Alma Oranları.....	61
Tablo 4.42 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Lösemi Tipine Göre Dağılımı	61
Tablo 4.43 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Risk Grupları	61
Tablo 4.44 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Kemoterapi Protokollerinin Dağılımı	62
Tablo 4.45 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Toraks BT Bulguları	62
Tablo 4.46 Antifungal Profilaksidede Kullanılan İlaçlar.....	62
Tablo 4.47 Tedavide Monoterapi Alanların Oranı	63
Tablo 4.48 Tedavide Aminoglikozitli Kombine Alanların Oranı	63
Tablo 4.49 Aminoglikozitli Kombine Tedavi ile Monoterapi Alan Hastaların Hastanede Yatış Süresi ve Ateşli Gün Sayısı Bakımından Karşılaştırılması	64
Tablo 4.50 Antiviral Tedavi Oranları	64
Tablo 4.51 Ataklarda Verilen G-CSF, Granülosit Süspansiyonu ve IVIG Oranları	64
Tablo 4.52 Ölen Hastaların Cinsiyetlerine ve Tanılarına göre Dağılımı	65
Tablo 4.53 Ölen Vakaların Remisyon Durumları- Risk Grupları	66
Tablo 4.54 Ölen Vakaların Kemoterapi Protokolleri	66
Tablo 4.55 Ölen Vakaların Ek Hastalıkları.....	67
Tablo 4.56 Ölen Vakaların Nötropeni Süresi, Ateşli Gün ve Hastanede Yatış Süresi.....	67
Tablo 4.57 Ölen Vakaların Diğer Vakalarla Nötropeni Süresi, Ateşli Gün ve Hastanede Yatış Süresi Sıra Ortalamaları açısından Karşılaştırılması	68
Tablo 4.58 Ölen Vakalarda İlk Başvurudaki Nötrofil Sayıları	68
Tablo 4.59 Ölen Vakalarda CRP ve Sedimantasyon Değerleri.....	69

Tablo 4.60 Ölen Vakaların Kan Kültüründeki Mikroorganizmalar	69
Tablo 4.61 Ölen Vakaların İdrar Kültüründeki Mikroorganizmalar	69
Tablo 4.62 Ölen Vakaların Boğaz/Balgam Kültüründeki Mikroorganizmalar.....	70
Tablo 4.63 Ölen Vakaların Solunum Yolu Viral Panelleri	70
Tablo 4.64 Ölen Vakalarda Katater Durumunun Dağılımı.....	71
Tablo 4.65 Ölen Vakaların Toraks BT Bulguları.....	71
Tablo 4.66 Ölen Vakalarda Destek Tedavi Kullanım Oranları.....	71



ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1 Konjenital lösemili olgunun deri altı nodülleri	7
Şekil 2.2 Kemik iliğindeki lenfoid ve myeloid seri gelişimi	8
Şekil 2.3 Spesifik genetik anormalliklerin çocukluk çağı ALL’de görülme sıklığı	12
Şekil 2.4 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu’na göre invaziv Aspergillus kanıt dereceleri.	29
Şekil 2.5 Çocuklarda Kullanılan Antifungal İlaçlar ve Mantarda Etki Ettikleri Bölgeler .	36
Şekil 4.1 Hastaların lösemi tiplerinin dağılımı	42
Şekil 4.2 Lösemi Tipine Göre Cinsiyet Dağılımı	44
Şekil 4.3 Ateşli Gün Sayısı ile Nötropeni Süresi Arasındaki İlişki	51
Şekil 4.4 Lösemi Tipine Göre Mortalite Yüzdesi	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

APL: Akut promiyelositik lösemi

ATRA: All-trans retinoik asid

BAL: Bronkoalveolar lavaj

B-ALL: B hücreli akut lenfoblastik lösemi

BOS: Beyin Omirilik Sıvısı

CD (Cluster of Differentiation): Başkalaşım kümesi

CGD (Chronic Granulomatous Disease): Kronik Granülomatöz Hastalık

CIg: Sitoplazmik İmmünglobinler

CRP: C-reaktif Protein

EBV: Epstein-Bar Virüs

ECİL (European Conference on Infections in Leukaemia): Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı

EKG: Eelektrokardiyografi

Eko: Ekokardiyografi

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer): Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu

EPO: Eritropoetin

ESCMID: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği

ESMO (European Society for Medical Oncology): Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

FAB (French-American-British): Fransız-Amerikan-İngiliz

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

GM: Galaktomannan

GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

GTX: Granülosit Transfüzyonu

GvHD: Graft-Versus-Host Hastalığı

HLA (Human Leucocyte Antigen): İnsan lökosit antijeni

HRCT (High-resolution computed tomography): Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografisi

HSCT (Hematopoietic stem cell transplantation): Hematopoetik kök hücre nakli
HSV: Herpes Simpleks Virüs
IDSA (Infectious Disease Society of America): Amerika Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği
IgG: İmmunglobulin G
IgM: İmmunglobulin M
İA: İnvaziv Aspergilloz
İVİG: İntravenöz immunglobulin
KİT: Kök hücre nakli
LAP: Lenfadenopati
LDH: Laktat dehidrogenaz
MDS: Myelodisplastik sendrom
MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRD (Minimal Residual Disease): Minimal rezidüel hastalık
MSG (Mycoses Study Group): Mikoz Çalışma Grubu
PAS: Periyodik asit Schiff
PCP: Pneumocystis carinii pnömonisi
Ph: Philadelphia kromozomu
RSV: Respiratuvar Sinsitiyal Virüs
SSS: Santral sinir sistemi
T-ALL: T hücreli akut lenfoblastik lösemi
TdT: Terminal deoksinükleotidil transferaz
WHO (World Health Organization): Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturan akut lösemi, çocuklarda en yaygın kanser türüdür. Çocukluk yaş grubunda akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloblastik lösemiden (AML) yaklaşık 5 kat daha fazla görülür. Akut lenfoblastik lösemide sağkalım oranları 1980'lerden bu yana dramatik bir şekilde iyileşmiştir ve şu anki beş yıllık genel sağkalım oranı %85-%90 olarak tahmin edilmektedir (Teachey ve ark 2019). Akut myeloblastik lösemili çocuklar için genel sağkalım yaklaşık %65-70'tir ve ALL'li çocuklardan daha düşüktür (Gamis ve ark 2013). Bu olumlu sağkalım, risk gruplarına göre belirlenen kemoterapi protokolleri, uygun hastalarda allojenik hematopoitik hücre transplantasyonu ve destek tedavilerinde iyileşmeler sayesinde olmuştur (Tarlock ve ark 2020).

Lösemide son yıllarda gittikçe yaygın olarak kullanılan yüksek doz kemoterapi ve hematopoitik kök hücre transplantasyonu uygulamaları enfeksiyon riski daha yüksek hastaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Enfeksiyon gelişme riskini artıran en önemli iki faktör nötropenin derinliği ve süresidir (Tavil 2016).

Kemoterapinin en önemli komplikasyonlarından biri nötropenik ateştir ve ölümü etkileyen önemli bir etmendir. Geçmiş yıllarda çocuk hastalarda nötropenik ateş ile ilişkili ölüm oranı %90'ların üzerinde iken, günümüzde ölüm oranlarının belirgin şekilde azaldığı bildirilmektedir. Ölüm oranlarındaki düşme, bakım koşullarının iyileşmesi, destek tedavilerdeki olumlu gelişmeler, güçlü antibiyotik ve antifungal ajanların kullanılmaya başlanması ile açıklanmaktadır (Bakhshi ve ark 2008). En önemli tedavi komplikasyonlarından biri olan nötropenik ateş ataklarına bağlı, agresif antibakteriyel ve antifungal tedaviye rağmen halen ölümler olabilmektedir (Karaaslan ve ark 2016).

Bu çalışmada 01.01.2010-31.12.2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümünde takip edilen akut lösemili çocuklarda nötropenik ateş atakları incelenerek, bu ataklardaki enfeksiyon sıklığı, kültürlerdeki üreme oranları, en son aldığı kemoterapi, nötropeni süresi, ateşli gün sayısı ve aralarındaki ilişki, kullanılan tedaviler, morbidite ve mortalite açısından risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 LÖSEMİ

Lösemiler, hematopoetik hücrelerdeki genetik bozuklukların yol açtığı kontrolsüz ve klonal hücre proliferasyonu ile ortaya çıkan malign hastalık grubudur (Anak ve ark 2011).

2.1.1 Akut ve Kronik Lösemi Ayrımı

Akut lösemiler, immatür hematopoetik veya lenfoid prekürsör hücrelerin klonal çoğalması, belli bir gelişme safhasında olgunlaşmasının duraksaması ve hızlı blastik hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Kronik lösemilerde ise lenfoid veya myeloid hücrelerin proliferasyonu yanı sıra diferansiasyonun da devam etmesi ve olgun kemik iliği elemanlarının artmış bulunması önemli bir özelliktir (Pui ve ark 2012).

2.1.2 Akut ve Kronik Lösemi Sınıflaması

Erişkinlerden farklı olarak çocukluk çağında lösemilerin büyük çoğunluğu akut lösemidir ve tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini akut lösemiler oluşturur. Tablo 2.1 de çocukluk çağında akut ve kronik lösemilerin tiplendirmesi ve dağılımı verilmiştir (Carroll ve ark 2016).

Tablo 2.1 Çocukluk Çağı Lösemilerin Tiplendirmesi ve Dağılımı

Akut Lenfoblastik Lösemi	%75-80
Akut Myeloblastik Lösemi	%20
Akut Diferansiasyon göstermeyen Lösemi	<%5
Akut Karışık Fenotipli Lösemi	Nadir
Kronik Myeloid Lösemi	%2-3
Juvenil Myelomonositik Lösemi	%2

2.1.3 Akut Lösemilerde Epidemiyoloji

Çocukluk çağında lösemiler tüm kanserlerin %25-35'ini oluşturur. Ülkemiz çocukluk çağı kanser kayıtlarında sıklık %31,3 olarak bildirilmektedir (Kutluk ve ark 2009).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocuklarda lösemilerin %75-85'ini oluşturarak, AML (Akut Myeloblastik Lösemi)'den daha sık görülür. Yıllık insidans Amerika

Birleşik Devletleri'nde (ABD) 4/100,000, Türkiye'de 1,5/100,000'dir (Celkan ve ark 2007).

Akut lenfoblastik lösemi 2 ile 5 yaş arasında pik yapmaktadır. Ülkelerin endüstriyellemesiyle birlikte çevresel faktörlerin ve coğrafi farklılıkların, bu erken yaşta oluşan pikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Hrusák ve ark 2002).

Akut lenfoblastik lösemi insidansı, beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık saptanmaktadır. Cinsiyete göre dağılım gelişmiş ülkelerde 1,2 oranında erkeklerde daha fazladır ancak immünofenotipe göre değişiklik göstermektedir. T hücreli ALL'de erkek/kız oranı 4'e çıkmaktadır (Baruchel ve ark 1999). Ülkemizde erkek/kız oranı 1,2'dir (Soycan ve ark 2011).

Akut myeloblastik lösemide irksal farklılıklar açısından sarı ırk ön sırayı alırken bunu beyaz ve siyah ırklar izlemektedir. Sıklık açısından cinsiyet arasında fark yoktur. Çocukluk çağında ALL, AML'den daha fazla olmakla beraber yenidoğanda AML sıklığı daha fazla olup, adolesan dönemde de AML oranı artmaya başlar ve bu artış erişkinde de sürer (Kean ve ark 2006).

2.1.4 Akut Lösemilerde Etyoloji ve Patogenez

Akut lösemilerin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler ile birlikte, çevresel etkenler, viral enfeksiyonlar ve immün yetmezlikler çocukluk çağı lösemilerinin gelişmesinde önemli faktörlerdendir (Rabin ve ark 2015). Lösemi riskini artıran çevresel etkenler Tablo 2.2'de; genetik etkenler Tablo 2.3'de gösterilmiştir (Carrol ve ark 2016).

Tablo 2.2 Lösemi Eğiliminin Arttığı Çevresel Faktörler

-
- İyonize radyasyon
 - Kimyasal maddeler (benzen ve metabolitleri, fenol, hidrokinon, katekol vb).
 - İlaçlar (alkilleyici ve epipodofilotoksinler -AML gelişiminde önemli risk faktörü-)
 - Enfeksiyonlar (özellikle Ebstein-Bar virüs [EBV])
-

Tablo 2.3 Lösemi Eğiliminin Arttığı Genetik Faktörler

Monozigot ikizlerde (özellikle ilk 5 yılda diğer ikiz kardeşinin lösemi riski %20 artar)

Lösemi hastasının kardeşi (topluma göre 4 kat daha fazladır)

Kromozomal anomamiler ve genetik hastalıklar

- Down sendromu
- Fanconi anemisi
- Bloom sendromu
- Kostmann sendromu
- Poland sendromu
- Shwachman-Diamond sendromu
- Diamond Blackfan anemisi
- Diskeratozis konjenita
- Konjenital agammaglobinemi
- Ataksi telenjektazi
- Li-Fraumeni sendromu
- Nörofibromatozis

AML gelişiminde sekonder nedenler arasında sayılan diğer durumlar da;

- Aplastik anemi
 - Myelodisplastik sendrom (MDS)
 - Myeloproliferatif sendrom
 - Edinilmiş amegakaryositik trombositopeni
 - Paroksizmal nokturnal hemoglobüri
-

Lösemi gelişimi patogeneğinde tek bir mutasyondan ziyade ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Bu teoriler arasında en fazla destek gören Knudson'un "Çift-vuruş (Two hit) teorisi"dir. Bu düşünceye göre çocuk henüz anne karnında iken ilk mutasyon oluşur. İkinci mutasyonsa çevresel faktörler sonucunda doğumdan sonraki dönemde meydana gelir. Bu mutasyonlar iki olayın gelişmesine yol açmaktadır:

1. Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı (delesyon, hipometilasyon veya mutasyon)

2. Protoonkogenlerde fonksiyon kazanımı (mutasyon, translokasyon, amplifikasyon)

Apopitoza karşı direnç kazanan tek bir hücrenin çoğalma yeteneğini kaybetmeden farklılaşma özelliğini kaybetmesi sonucu ölümsüz lösemik klon gelişir. Bu sürekli çoğalan hücreler kemik iliğini ve organları istila ettiğinde lösemi kliniği ortaya çıkar (Celkan 2009).

Benzer şekilde AML patogeneğinde de ilk onkojenik mutasyondan sonra

promosyon mutasyon ile prelösemik hücre oluşur ve AML ile sonuçlanan bu genetik ve moleküler mutasyonlar sınıf 1 ve sınıf 2 mutasyonlar olarak Tablo 2.4'de sınıflandırılmıştır (Redner ve ark 2016).

Tablo 2.4 Akut Myeloid Lösemiye Sebep Olan Genetik ve Moleküler Mutasyonlar

	Mekanizma	Örnek
Sınıf 1 mutasyon	Farklılaşmayı değiştirmeden hücrelerin hayatta kalmasını sağlar	RAS, FLT-3, KIT, CBL
Sınıf 2 mutasyon	Farklılaşmayı ve apoptozisi bozar	RUNX1, MLL, PML/RARA

2.1.5 Akut Lösemilerde Klinik

Hastalığın başlangıç bulguları hastadan hastaya değişir. Olguların yaklaşık üçte ikisinde belirti ve bulguların süresi 4 haftadan kısa iken, bazen de aylar süren sinsi bir gidiş görülebilir (Ritter ve ark 1999).

Klinik bulgular 3 başlık altında sınıflandırılabilir;

1. Kemik iliğinin infiltrasyonu sonucu gelişen bulgular
2. Lenfoid sistemin infiltrasyonu sonucu gelişen bulgular
3. Ekstramedüller sistem bulguları

Lenfoblast infiltrasyonu sonucu gelişen kemik iliği yetersizliği, bu 3 serinin etkilenmesine bağlı olarak bulgular verir.

Eritroid serinin etkilenmesi sonucu anemi gelişir ve bunun yol açtığı, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, dispne ve bazen kalp yetmezliği bulguları gelişebilir.

Granülositer serinin etkilenmesi ile nötropeni gelişir ve bu durum ateş ile beraber enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Ateş en sık bulgulardan biridir. Hem lösemiye hem de enfeksiyona bağlı olabilir.

Megakaryositlerin etkilenmesine bağlı olarak da trombositopeni gelişir. Peteşi, purpura, çabuk morarma ve bazen de mukozal membranlarda kanamaya sebep olur (Celkan 2009).

Lenfoid sistemin tutulmasına bağlı olarak da lenfadenopati (LAP), dalak ve karaciğerde büyüme saptanır. Lenfadenopatiler ağrısızdır, özellikle T hücreli lösemide (T-ALL) mediastinal olanlar sıktır. Bu bölgedeki LAP'lar solunum sıkıntısı ve vena kava superior sendromuna neden olabilir (Carrol ve ark 2016).

Ekstramedüller tutulum (kloroma), organ infiltrasyonları sonucu büyüme ve fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir.

Santral sinir sistemi (SSS) bulguları ALL'de tanı sırasında %5'den az olguda görülürken AML'de olguların %15 kadarında görülür ve SSS tutulumu süt ocuklarında AML M4, M5 ve hiperlkositozlu olgularda daha fazla izlenir (ren 2017).

- Kafa içi basınç artışı bulguları; baş ağrısı, sabah kusmaları, papilödem, iki taraflı 6.sinir felci gibi bulgular verebilir.

- Parankimal ve serebellar tutulumu bağlı fokal nörolojik bulgular; hemiparezi, kranial sinir felçleri, nöbet, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi gibi belirtiler yapabilir.

- Hipotalamus tutulumu bağlı, hipotalamik sendrom; polifaji, hirşutizm, davranış değişiklikleri yapabilir.

- Arka hipofiz tutulumu bağlı diabetes insipitus görülebilir.

- Spinal kord tutulumuna bağlı, sırt bacak ağrısı, uyuşukluk, hissizlik, idrar ve dışkılama problemleri yapabilir. Ancak ALL de spinal kort tutulumu nadirdir. Akut myeloblastik lösemide epidural kloraması olan hastalar cauda equina sendromu veya paraparezi ile başvurabilir.

- Santral sinir sistemi kanaması, AML de daha sıktır (lökostaz, trombositopeni, koagülopati nedenleriyle) (Carrol ve ark 2016).

Kemik ve eklem bulgularında, kemik ağrısı hastaların %25'inde ilk belirtilerden biridir. Özellikle uzun kemiklerde ve sternumda olmakla birlikte, lösemik hücrelerin kemik ve periost infiltrasyonuna bağlıdır (Rabin ve ark 2015).

Genitoüriner sistem bulgularında, ALL'de erkek hastaların %10-23'ünde tanıda testis tutulumu olabilir; T-ALL, yüksek lökosit sayısı, trombositopeninin testis tutulumunda rol aldığı düşünülmektedir. Priapizm ve over tutulumu nadirdir. Renal tutulum hematüri, hipertansiyon, renal tübüler disfonksiyon ve böbrek yetmezliği

şeklinde karşımıza çıkabilir (Ören 2017). AML'de testis tutulumu ALL'ye göre daha nadirdir (Tubergen ve ark 2007).

Gastrointestinal sistem ALL'de sıkça tutulur. En sık bulgu kanamadır. Gastrointestinal yoldaki lösemik infiltratlar nekrotizan enteropatiye sebep olur. Bunun en yaygın örneği de çekumda yerleşmesidir ve tifilit olarak adlandırılır.

Cilt tutulumu yenidoğan lösemilerinde ve AML'de daha sık saptanır. Cilt altında nodül yapabilir (Cavdar ve ark 1989). Şekil 2.1' de konjenital lösemili olgunun deri altı nodülleri gösterilmiştir (Tüysüz ve ark 2013). Akut myeloblastik lösemide granülositik sarkom, cilt infiltrasyonları, diş eti hipertofisi daha sık görülür. Klorama tüm olgularda olabilmekle birlikte özellikle Türk çocuklarında orbitada daha sık bildirilmiştir (Cavdar ve ark 1989). Gözde kloraması olan hastalar pitozis ile başvurabilir. Kloramalar sıklıkla AML M2 ve t (8,21) translokasyonu ile birlikte dir.

Kalp tutulumunda myokard ve perikard tutulumu görülür. Ancak bu tutulum daha çok otopsilerde gösterilmiştir. Klinik olarak %5 ve daha az olguda klinik bulgu oluşur. (Carrol ve ark 2016).

Akciğer tutulumu nadirdir. Yüksek lökosit sayısı olan hastalarda lösemik infiltrasyon ve kanamaya bağlı gelişir (Carrol ve ark 2016).

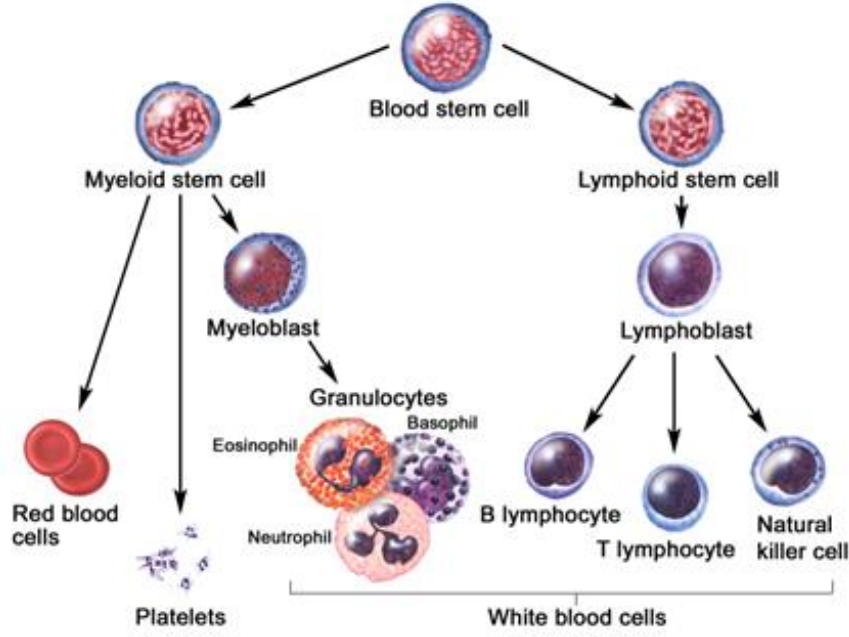


Şekil 2.1 Konjenital lösemili olgunun deri altı nodülleri (Tüysüz ve ark 2013).

2.1.6 Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lenfoblastik lösemi, prekürsör B ya da T hücre dizisinin tek tip hücre proliferasyonu ile karakterize, neoplastik lenfoid bir hastalıktır (Hsi 2007).

Kemik iliğindeki lenfoid ve myeloid seri gelişimi Şekil 2.2'de gösterilmiştir (Anak ve ark 2012).



Şekil 2.2 Kemik iliğindeki lenfoid ve myeloid seri gelişimi (Anak ve ark 2012).

2.1.6.1 Akut Lenfoblastik Lösemi Tanı

Lösemi tanısı kanda veya kemik iliğinde, bazen de ekstramedüller dokulardaki anormal infiltratın fenotip ve olgunlaşma derecesinin tespitine dayanır (Foucar ve ark 2001).

Bu sebeple bazı laboratuvar tetkiklerden faydalanılır.

1. Kan sayımı: anemi olguların çoğunda vardır. Normokrom normositer özelliktedir. Retikülosit düşüktür. Aneminin olmaması blastların proliferasyon özelliğinin fazla olduğunu veya EPO benzeri büyüme faktörlerinin paraneoplastik olarak salındığını düşündürür. Trombosit sayısı %92 olguda düşüktür. Sayı $<25,000/mm^3$ olduğunda ciddi kanama oluşur. Beyaz küre sayısı ise düşük, normal veya artmış olabilir.

2. Periferik kan yayması: tanı için çok değerlidir, perifer kanda blastlar görülebilir. Hücre tipini belirlemeye yarar. Vakaların az bir kısmında ise periferik yaymada blast görülmeyip kan sayımı normal olabilir (alösemik lösemi).

3. Kemik iliği aspirasyonu: lösemiden şüphelenildiğinde mutlaka yapılması gereken tetkiktir. Kemik iliğinde $>5\%$ blast görülmesi patolojiktir ancak patognomonik sitogenetik lezyonlar olmadığı takdirde tanı koyulabilmesi için blast sayısının 25% 'ten

fazla olması gerekmektedir. Akut lenfoblastik lösemide kemik iliğinde blast oranı genellikle %60 üzerinde saptanır. Ayrıca kemik iliğinden sitogenetik ve immunfenotipleme inceleme yapılabilir.

4. Akciğer grafisi: mediastinal kitle varlığı açısından her olguda çekilir. Kitle varlığı T-ALL yi destekler.

5. Biyokimyasal tetkikler: elektrolitler, laktat dehidrogenaz (LDH), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu olgularda tümör lizis tablosuna dikkat etmek amacı ile ürik asit, potasyum, fosfor değerlerinin takibi de önem kazanır.

6. Beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesi: hücre varlığı ve biyokimyasal inceleme yapılmalıdır. Şüpheli durumlarda hücrelere TdT (terminal deoksिनükleotidil transferaz) boyası yapılabilir. Genel olarak beyaz küre sayısı >50,000 mm³/L olduğunda BOS incelemesi önerilmez çünkü ponksiyonun travmatik olma olasılığı sonucunda blastın BOS'a verilmesi engellenmek istenir. Bazı protokollerde travmatik BOS örneklemelerinde ek intratekal tedavi önerilmektedir. Akut lenfoblastik lösemnin BOS tutulumu:

- SSS 1: BOS'ta hücre saptanmaz.
- SSS2: BOS'ta blast sayısı %5 altındadır.
- SSS3: BOS'ta blast sayısı %5 üzerindedir, kafa çifti sinir tutulumu olarak sınıflandır.

7. Koagülasyon parametreleri: azalmış faktörler saptanabilir. Ayrıca tedavi sırasında tromboza eğilim olduğu için tedavi öncesi değerlerin bilinmesi önemlidir.

8. Kardiyak fonksiyonlar: İlaç toksisite değerlendirilmelerinde gereklidir. Tedavi öncesinde Eko (ekokardiyografi) ve EKG (elektrokardiyografi) çekilmez.

9. Enfeksiyon profili: kullanılan kan ürünlerinden bulaşların saptanması ve tedavi öncesi durumun belirlenmesi için yapılmalıdır.

10. İmmünolojik inceleme: tedavi sonu durum karşılaştırılması ve immun yetmezlik zemininde gelişen lösemileri belirlemesi amacı ile incelenir. Lenfositlerin sayı ve fonksiyon bozukluğu sonucu hastaların üçte birinde immunglobulinler düşük saptanır (Celkan 2009).

2.1.6.2 Akut Lenfoblastik Lösemi Sınıflama

Sınıflama morfolojik, immünolojik ve sitogenetik olarak yapılmaktadır.

2.1.6.2.1 Akut Lenfoblastik Lösemide Morfolojik Sınıflama

Günümüzde ALL'nin morfolojik ayrımında en sık kullanılan French-American-British (FAB) sınıflamasıdır ve Tablo 2.5'te gösterilmiştir (Rabin ve ark 2015).

Akut lenfoblastik lösemide en sık görülen L1 tipidir (%90). L2 tipi morfolojik olarak AML-M0/M1 ile karışabilir. L3 tipi %1-2 oranında izlenir ve %98'i olgun B hücreli lösemi (Burkit lösemi) ile karakterizedir ancak %2 kadarı B-öncül immunfenotip gösterebilir (Gutierrez ve ark 2015).

Klasik prognostik faktörlerden bazıları tedavinin yoğunlaşması ile önemini kısmen veya tamamen kaybetmiş ve sadece belli çalışma gruplarında veya sınırlı olarak risk grubu sınıflamasında yerini korumuştur. Bunlar arasında FAB sınıflaması da vardır (Rabin ve ark 2016).

Tablo 2.5 Akut lenfoblastik lösemide FAB sınıflaması

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük hücreler, baskın	Büyük hücreler, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düzensiz konturlu, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzensiz konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük, düzenli	>1 genellikle büyük ve belirgin	Belirgin, >1, vakuoler
Sitoplazma	Dar, yetersiz	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

2.1.6.2.2 Akut Lenfoblastik Lösemide İmmünolojik Sınıflama

Blastların yüzeyinde ve sitoplazmasında seriye ve olgunlaşmaya özgü antijenler bulunur. Bu yüzey işaretlerine Cluster of Differentiation (CD) denilir. Hücre akım ölçerler ile seriye özgü antikorların reaksiyonlarına göre ALL immünolojik olarak sınıflandırılır. Bu sınıflamaya göre B-öncül hücreli, olgun B hücreli ve T-hücreli olarak

3 büyük kategoriye ayrılır.

B-öncül hücreli ALL: ALL'li çocukların %80-85'ini oluşturur. Alt grupları şu şekildedir;

- Pro-B-hücreli ALL: %3-4, sıklıkla infantlarda, MLL gen anomalileri ile birlikte görülür, CD10 ve sitoplazmik immunglobinleri (cIg) negatiftir.
- Erken pre-B-hücreli ALL: En sık görülen tip, Common ALL olarak da isimlendirilir. CD10 pozitif, ancak cIg negatiftir.
- Pre-B-hücreli ALL: CD10 ve cIg pozitifdir.
- Transizyonel Pre-B-hücreli ALL: Olgun B-hücreli ALL öncesidir.

Olgun B hücreli ALL: %1-2 oranında izlenir. Daha çok IgM olmak üzere yüzey Ig'leri pozitif bulunur; CD19, CD20 ve HLA-DR pozitifdir. L3 morfoloji ile karakterizedir. t(8:14), t(2,8) veya t(8:22) pozitif saptanır. Burkitt lösemi olarak da adlandırılır.

T-hücreli ALL: %10-15 oranında görülür. Ana belirteç sitoplazmik veya yüzey CD3 pozitif olmasıdır. Ayrıca CD7 genelde yüksek düzeyde pozitifdir. CD1a, CD2, CD5 pozitif olabilir. B-ALL ye göre ergenlerde, yüksek lökosit sayısı ile başvuranlarda, ekstramedüller tutulumu olanlarda daha sıktır (Ören 2017).

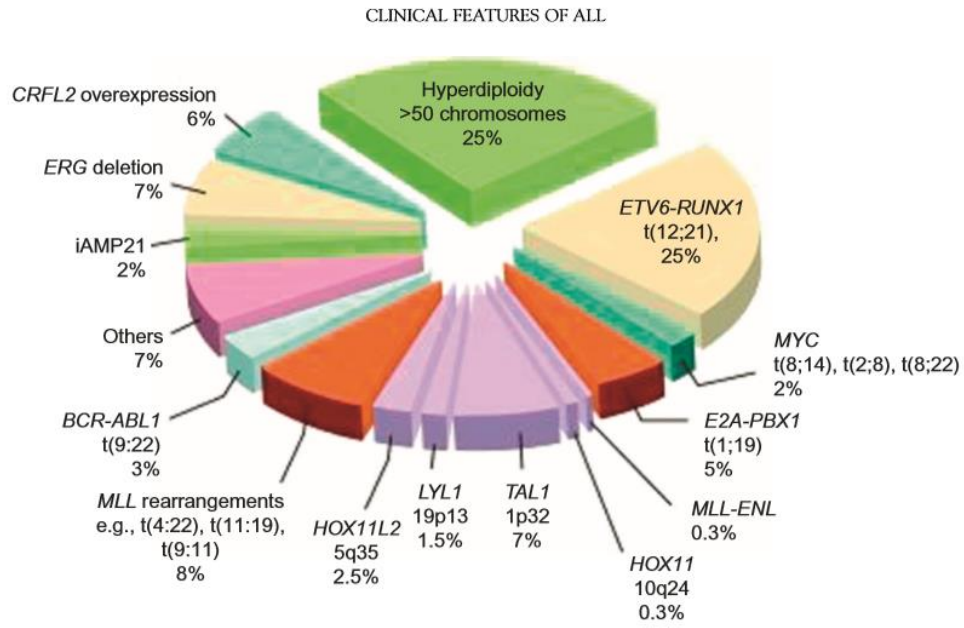
2.1.6.2.3 Akut Lenfoblastik Lösemide Sitogenetik Sınıflama

Prognoz açısından önemli veriler elde edilen bir alt sınıflamadır. Bozukluk sayısal veya yapısal olabilir. Kromozom bozukluklarının prognozla ilişkisi tablo 2.6'da gösterilmiştir (Celkan 2009).

Spesifik genetik anormalliklerin çocukluk çağı ALL'de görülme sıklığı da şekil 2.3'de gösterilmiştir (Pui ve ark 2011).

Tablo 2.6 Kromozom Bozukluklarının Prognozla İlişkisi

Kromozom anomalisi	5 yıllık yaşam süresi
hiperdiploidi	
>50	% 80
47-50	% 90
66-73	İyi
82-94	<% 60
Normal diploid 46 kromozom	% 80
<46	% 71
Psödodiploid	% 73
t(1,19) yoğun ted(-)	% 53
t(4,11)	% 45
t(9,22)	% 14



Şekil 2.3 Spesifik genetik anormalliklerin çocukluk çağı ALL’de görülme sıklığı (Pui ve ark 2011).

2.1.6.3 Akut Lenfoblastik Lösemi Prognostik Faktörler

Akut lenfoblastik lösemide çeşitli faktörler prognozu etkiler. Bu faktörler Tablo 2.7 de gösterilmiştir (Carrol ve ark 2016).

Tablo 2.7 Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Faktörler

Faktör	İyi prognosis	Kötü prognosis
Yaş (yıl)	1-9	<1 veya >10
Cinsiyet	Kız	Erkek
Beyaz küre sayısı (mm ³ /L)	<50,000	>50,000
İmmunfenotip	B-öncül hücreli	T hücreli
Genetik	Hiperdiploidi >50 ya da DNA indeksi >1.16 Tirizomi 4,10,17 t(12,21)/ETV6-RUNX1	Hipodiploidi <44 ya da DNA indeksi <0.81 MLL t(9,22)/ BCR-ABL1
SSS durumu	Yok	var
Steroid tedavisine erken yanıt	Var	Yok
MRD	28.gün MRD <0,01%	28.gün MRD >0,01%

Tanı konulduğu zaman bu faktörlere göre hastanın prognosis ve risk grubu belirlenerek tedavi protokolünün seçilmesi büyük önem taşır. Farklı tedavi protokollerinde risk grupları arasında küçük farklılıklar olmakla birlikte değerlendirilen prognostik faktörler temelde eşdeğerdir. Tedavi protokollerinde kemoterapiye erken cevap büyük prognostik önem taşır (Nachman ve ark 1998).

Son zamanlarda 28.gün blast oranının MRD (minimal residüel hastalık) açısından saptanması protokollere dahil edilmektedir. MRD yapılamayan merkezlerde ise induksiyon sonrası kemik iliği değerlendirilmesi evrelemeyi etkiler. Akut lenfoblastik lösemide kemik iliği remisyon durumunun sınıflandırılması Tablo 2.8’de gösterilmiştir (Carrol ve ark 2016).

Ayrıca farmakogenetik ve farmakodinamik özellikler de hastaların izlem ve prognosisunu etkileyen önemli faktörlerdir (Ören 2017).

Tablo 2.8 Akut Lenfoblastik Lösemide Kemik İliği Remisyon Durumunun Sınıflandırılması

Sınıflama	Kemik iliğinde blast oranı (%)
M1	<5
M2	5-25
M3	>25

2.1.6.4 Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi

Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalık grubudur ve tedavi edilmediğinde mortaldir. Genel sağkalım 1960'da %3, 1970 yılında %34 iken, 1990'lı yıllardan itibaren risk gruplarına göre uygulanan sitotoksik kemoterapiler ile olguların %95'i indüksiyon tedavisi sonunda tam remisyona girmeye başlamış, 5 yıllık sağkalım %80'i aşmıştır. Son yıllarda MRD taranarak uygulanan protokoller sonucunda 5 yıllık genel sağkalım %90'a ulaşmıştır (Cooper ve ark 2015).

Akut lenfoblastik lösemi'de hastalığın fenotipine, genotipine ve risk grubuna göre farklı tedavi gerekir. İlk gelişte hastalara ayrıntılı immünolojik, sitogenetik, moleküler genetik incelemeler yapılarak ve tedaviye verdikleri erken yanıt değerlendirilerek o hasta için en uygun tedavi protokolü belirlenmelidir. Güncel ALL tedavi protokollerinin 4 ana ögesi vardır; (Ağaoğlu ve ark 2011).

1. Remisyon indüksiyonu -hedef başlangıç lösemi yükünün %99'undan fazlasını eradike etmek.
2. Konsolidasyon tedavisi -amaç ilaç dirençli rezidüel lösemi hücrelerini eradike etmek.
3. İdame tedavisi -relaps riskinin önlenmesi için, en az 2 yıla tamamlanır.
4. Santral sinir sistemi profilaksisi

Temel hedef erken dönemde en yüksek lösemik hücre ölümüdür. Nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumak amacıyla farklı protokoller uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastaların tedavisinde daha fazla ajan daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verilmektedir. Yüksek riskli hastalarda uygulanan yoğunlaştırılmış protokoller ara idame ve reindüksiyon-rekonsolidasyon (geciktirmeli yoğunlaştırma) fazlarını da içermektedir. Uygun vakalarda kök hücre nakli yapılmaktadır (Rabin ve ark 2015).

İndüksiyon rejimleri tipik olarak glukokortikoid (prednizon, prednizolon ya da deksametazon), vinkristin, antrasiklin ve L-asparaginazdan oluşur. Deksametazon kullanımı özellikle T-ALL'de etkin bulunmuştur (Gutierrez ve ark 2015).

Konsolidasyon tedavisinde sıklıkla kullanılan protokoller yüksek doz metotreksat ve merkaptopürini içerir. Reindüksiyon tedavisi başlangıçta kullanılan ilaçlarla yapılır,

20-30 hafta süre ile vinkristin, kortikosteroid, antrasiklinler ve yüksek doz L-asparaginazın tekrarlayan tedavileri uygulanır.

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda relapsın önlenmesi için idame tedavisi gereklidir. Bundan dolayı tüm hastalar idame tedavisi alırlar, tedavi en az 2 yıla tamamlanır. Günlük merkaptopurin ve haftalık metotreksat idame tedavisinin önemli ajanlarıdır (Rabin ve ark 2015).

Hem yüksek doz metotreksat, L-asparaginaz ve kortikosteroidden oluşan sistemik tedavi hem de optimal intratekal tedavi SSS lösemisini kontrol altına almakta önem arz etmektedir. Tanıda SSS tutulumu olan hastalardan 1-2 yaş arasına 12 Gy, 2 yaş üstüne 18 Gy radyoterapi mutlaka uygulanmaktadır (Rabin ve ark 2015).

2.1.7 Akut Myeloblastik Lösemi

AML, kemik iliğinde miyeloid öncüllerinin anormal proliferasyonu ve farklılaşması ile karakterizedir (Rednel ve ark 2016).

2.1.7.1 Akut Myeloblastik Lösemi’de Tanı

Klinik, laboratuvar ve periferik yayma bulguları ile AML tanısı düşünülür. Tanı aşamasında laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır (Çetingül 2009). Ancak kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu bazen de biyopsisi gereklidir. Dünya sağlık örgütünün (WHO) sınıflamasına göre kemik iliğinde blast oranı %20’nin üzerinde ise (çocuklarda bazı çalışmalarda %30) AML tanısı konur. Bazı genetik anormalliklerde t (8; 21) (q22; q22), inv (16) (p13; q22) veya t (16; 16) (p13; q22) ve t (15; 17) (q22; q12) dahil olmak üzere klonal sitogenetik anormallikleri olan hastalarda blast oranı %20 altında olsa da AML tanısı konabilir. AML’nin alt tiplerinin belirlenmesi için morfolojik, sitokimyasal, immunfenotipik, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalara gereksinim vardır (Swerdlow ve ark 2008).

2.1.7.2 Akut Myeloblastik Lösemi’de Sınıflama

AML’nin sınıflaması kemik iliğindeki blastlarda morfoloji, sitokimyasal boyalar, immunfenotipleme, sitogenetik, moleküler genetik özelliklerine göre yapılır (Berman ve ark 2015).

2.1.7.2.1 Akut Myeloid Lösemide Morfolojik Sınıflama

Morfolojik değerlendirme FAB sınıflamasına göre yapılır ve Tablo 2.9'da gösterilmiştir (Rednel ve ark 2016).

FAB M0 ve M7'nin morfolojik olarak tanımı zordur. İmmunfenotipleme ve sitokimyasal boyalar ile ayırt edilirler. Auer cisimciği olarak adlandırılan, granüllerin bir araya gelmesiyle izlenen çizgiler M2 ve M3'te görülebilirler. M2 ve bol Auer cisimciği varsa t(8,21) pozitifliği düşünülür. M3 tipik olarak t(15,17) ile birlikte. M4 eozinofili inv(16)'yı işaret eder. İnfantlarda M7'de t(1,22) tipik olarak saptanabilir (Ören 2017).

Tablo 2.9 Akut Myeloid Lösemide FAB Sınıflaması

M0: Diferansiye edilemeyen AML
M1: Maturasyon göstermeyen AML (ALL L2 morfolojisine benzer)
M2: Maturasyon gösteren AML
M3: Akut promiyelositik lösemi, anormal promiyelositler (anormal hipergranüler promiyelositler; sitoplazma birden fazla auer çubuk içerir)
M3V: Akut promiyelositik lösemnin mikrogranüler varyantı; derin çentikli çekirdeği olan hücreler, tipik hipergranüler promiyelositler daha az sıklıkta
M4: Akut myelomonositik lösemi, değişen oranlarda hem miyelositik hem de monositik farklılaşma görülür
M4EOS: Eozinofili ile birlikte
M5: Akut monoblastik lösemi (M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yaygındır)
M6: Eritrolösemi (Di Guglielmo hastalığı)
M7: Akut megakaryositik lösemi, myelofibroz ile ilişkili, trizomi 21'de sık

2.1.7.2.2 Sitokimyasal Boyalar ile Sınıflama

AML tipleri ve ALL ayırımında sitokimyasal boyalar yardımcı olabilir. Tablo 2.10'da blastların sitokimyasal boyalar ile değerlendirilmesi gösterilmiştir (Berman ve ark 2015).

Tablo 2.10 Blastların Sitokimyasal Boyalar ile Değerlendirilmesi

	Lenfoblast	Myeloblast	Monoblast	Eritroblast	Megakaryoblast
Peroksidaz	-	+	+, -	-	-
Sudan black	-	+	+, -	-	-
Periyodik asit Schiff (PAS)	+	-	-/granüler +	+++	- /granüler +
Asit fosfataz	T-ALL'de +	+, -	+	-	bölgesel +
Kloroasetat esteraz	-	+	-	-	-
Alfa-naftil asetat	+, -	+, - floridle inhibe olmaz	+ floridle inhibe olur	-	bölgesel +
Alfa-naftil butirat	-	-	+	-	-

2.1.7.2.3 Akut Myeloid Lösemide İmmunolojik Sınıflama

Hücre yüzey proteinlerine karşı oluşan antikolar AML tanısında faydalıdır. FAB alt tipleri ayırımında da kullanılır. HLA DR, CD13, CD33, CD 117 ve MPO myeloid belirteçlerdir. CD41 ve CD61 M7, CD14 M5 tanısı için önemlidir. CD235a (glükoforin a) eritroid belirteçtir (Ören 2017).

2.1.7.2.4 Akut Myeloid Lösemide Sitogenetik Sınıflama

AML tanısı alan hastalarda sitogenetik ve moleküler inceleme hem prognoz açısından hem sınıflama açısından önemlidir. Tablo 2.11'de pediyatrik AML'deki yaygın sitogenetik anormallikleri, FAB alt tip ilişkilerini, etkilenen genleri ve bu alt tiplerin kliniğe yansımaları gösterilmiştir (Rednel ve ark 2016).

Tablo 2.11 Akut Myeloid Lösemide Sık Görülen Sitogenetik anomaliler

Kromozom Anomalisi	FAB	Gen	Sıklık (%)	Yorum
t(8,21)	M1,M2	ETO-AML1	5-15	Auer çubukları, kloroma
t(15,17)	M3, M3v	PML-RARA	6-15	Koagülopati, ATRA cevaplılığı
t(11,17)	M3	PLZF-RARA	nadir	Koagülopati, ATRA cevapsızlığı
İnv 16	M4 eo	MYH11-CBFB	2-11	SSS lösemisi, eozinofili
t(9,11)	M4, M5	AF9-MLL	5-13	Süt çocuğu, yüksek lökosit
t(11q23)	M4, M5	MLL	2-10	İnfant, yüksek lökosit,SSS, cilt
t(1,21)	M7	RBM15-MKL1	2-3	İnfat ve Down s.,myelofibrozis

2.1.7.3 Akut Myeloblastik Lösemide Prognostik Faktörler

Akut myeloid lösemide etyoloji, patogenezi, ilişkili olduğu hastalıklar, genotip, fenotip ve tedaviye yanıtın heterojen olması prognozu önemli oranda etkilemektedir. Ayrıca AML'nin alt tiplerinin, hastaya ait faktörlerin veya hastalığın özelliklerinin farklılığı tedavi ve prognoz farklılıklarını ortaya çıkarmaktadır (Rubnitz ve ark 2007).

Hastaya ait faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık sayılabilir. Onbeş yaş üstü ve infantlarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Kızlarda prognoz daha iyi olmakla birlikte alt tiplerde bu fark anlamlı değildir. Siyah ırkta prognoz beyaz ırka göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Eşlik eden hastalıklar açısından, 4 yaş altı Down sendromlu çocuklarda prognoz daha iyi iken, Fanconi aplastik anemisi, Kostman sendromu veya monozomi 7 gibi ek anomalilerin varlığında prognoz kötüleşir (Çetingül 2009).

Tanı anındaki beyaz küre yüksekliği önemli prognostik göstergedir. Yapılan çalışmalarda beyaz küre değerinin $<100,000 \text{ mm}^3$, $100,000-200,000 \text{ mm}^3$ ve $>400,000 \text{ mm}^3$ olan hastalarda indüksiyon tedavisi esnasından ölüm oranının sırasıyla %1,3, %3,4 ve %10,5 olduğu saptanmıştır (Sung ve ark 2012).

Yeni tanı AML hastalarında SSS tutulumunun olması, prognoz açısından önemli etkide bulunmamaktadır (Johnston ve ark 2010). Ancak; SSS ve orbital koloroma varlığı iyi prognozla ilişkiliyken kutanöz hastalıkta sağkalım azalmaktadır (Johnston ve ark 2012).

Hastalarda özellikle ilaç metabolizması yolağındaki genetik anomaliler de tedaviye yanıtı etkileyerek prognoza negatif etki eder (Woo ve ark 2000).

Sitogenetik anormallikler AML hastalarında önemlidir. Sitogenetik anormallikler %70-80 oranında ve kromozomal anormallikler ise %80 oranında tespit edilmiştir. t(15;17) pozitifliği yüksek nüks riski, ancak, tedaviye iyi yanıtı gösterir. Spesifik MLL alt gruplarından t(10;11) ve t(6;11) çok kötü prognoz göstermektedir (Arceci ve ark 2015). Inv (16) ve t(8;21) en yaygın iki translokasyondur. 11q23 MLL gen anomalisi AML hastalarının %20'sinde ve özellikle 2 yaş altında sık görülen gen anomalisidir (Harrison ve ark 2010). Akut myeloid lösemili hastalarda FLT3/ITD- aktivasyon mutasyonları kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir (Port ve ark 2014).

Tedaviye yanıt önemlidir. İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliğinde %15'ten

fazla blast saptanan hastalarda sağ kalım düşüktür. Ölçülebilir rezidüel hastalık saptanan hastalar da relaps oranının 5 kat, hastalığa bağlı ölüm oranının ise 3 kat arttığı gösterilmiştir (Yöntem ve ark 2018).

Akut myeloid lösemide prognozu etkileyen bazı faktörler Tablo 2.12’de gösterilmiştir (Anak ve ark 2012).

Tablo 2.12 Akut Myeloid Lösemide Prognostik Faktörler

Düşük Risk	Standart Risk	Yüksek Risk
İnv 16	Düşük risk özelliklerinin olmaması	FLT3-internal tandem duplikasyonu
t(8,21)	Yüksek risk özelliklerinin olmaması	M6 ve M7
t(15,17) Down send		t(6;9) Monosomi 7 del5q Tedaviye-bağlı AML MDS/AML RAEB-T Primer indüksiyon başarısızlığı

2.1.7.4 Akut Myeloblastik Lösemide Tedavi

Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri ile tam remisyon %80-90 oranında sağlanabilmekte ve olguların >%60’ında genel sağkalım elde edilebilmektedir (Kaspers ve ark 2007).

Tedavi başarısızlığı esas olarak nüks ve tedaviye bağlı mortaliteye bağlıdır. Hayatta kalma oranlarındaki iyileşmeler ise, rejimlerin yoğunlaştırılması, agresif destekleyici bakım, sitogenetik ve moleküler belirteçlere dayanan risk sınıflandırmasının kullanılması ve nakil dahil daha iyi kurtarma seçeneklerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır (Redner ve ark 2016).

AML tedavisinde kemoterapi ile hedeflenen tedavi prensipleri beş başlık altında toplanabilir; (İmbach 2006).

1. Agresif indüksiyon tedavisi hem indüksiyon başarısını hem de uzun süreli surviyi artırır.
2. Konsolidasyon ve intensifikasyon tedavisi, remisyon sağlandıktan

sonra uzun süreli survi için önemlidir.

3. İdame tedavisi, agresif postremisyon tedavisi alanlarda yeri yoktur.
4. SSS Proflaksisi uzun süreli surviyi etkilememektedir.
5. Diğer ekstremiteler hastalıklarının hedefli tedavisi uzun süreli surviyi etkilememektedir.

AML'de temel ilaçlar antrasiklin, sitarabin, etoposid ve 6-thioguanindir. Bu ilaçlar 4 veya 5 blok şeklinde yüksek dozlarda uygulanmaktadır. İndüksiyon tedavisi çoğunlukla antrasiklin ve sitarabin içeren 1 veya 2 bloktan oluşur; üçüncü ilaç olarak etoposid veya 6-thioguanin eklenmiş protokoller vardır. Remisyon sağlandıktan sonra uygulanan konsolidasyon tedavisinde blok tedaviler belirtilen ajanlarla devam eder. Süt çocuklarında (12 ayın altı ve 10 kg'ın altındaki çocuklarda) genel olarak vücut yüzeyine göre azaltılmış veya vücut ağırlığına göre doz verilmelidir (Ören 2017).

Hiperlökositozda, lökosit sayısının $>100,000 \text{ mm}^3/\text{L}$ olduğu durumlarda rasburikaz verilmeli, hidrasyon sağlanmalıdır. Klinik duruma göre Exchange transfüzyon veya lökoferez yapılmalıdır (De Rooij ve ark 2015).

Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) AML olgularında bloklara ek olarak imatinib veya diğer tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. FLT3-ITD mutasyonu olan çocuklarda yoğun kemoterapi bloklarına sorafenib eklenmesinin sağ kalımı artırdığı düşünülmektedir (Creutzig ve ark 2012).

Akut promiyelositik lösemi (APL), promiyelosit aşamasında maturasyon durması ve klasik kromozomal translokasyon t(15;17) (q22; q21) ile karakterize, AML'nin bir alt tipidir. Beyaz küre sayısına göre risk grubu belirlenir. PML-RARA füzyon proteinini hedefleyen ve blastların farklılaşmasını indükleyen ATRA (All-trans retinoik asid), APL'nin başarılı tedavisinin kritik bir bileşenidir. Antrasiklin ile ATRA birlikte kullanılması ile %95-98 oranda tam remisyon ve %80-90 uzun süreli olaysız sağkalım bildirilmektedir (Testi ve ark 2018).

Erken tam remisyona girmiş, moleküler anomalileri kötü özellik göstermeyen, tam uygun kardeş donörü olan çocuklara remisyon sonrası allojeneik KİT (kemik iliği nakli) önerilmemektedir; konsolidasyon blokları ile de benzer sağ kalım olduğu için kemik iliği naklinin toksisitesi göz önüne alınarak, KİT seçeneği relapsa bırakılır. Yüksek riskli AML ve relaps olgularında HLA tam uygun kardeşten/akrabadan

allojeneik KİT yapılması önerilmektedir (Creutzig ve ark 2012).

2.2 NÖTROPENİK ATEŞ

Nötropenik ateş, bağışıklığı baskılanmış ve kanserli hastalarda gerek hastalık nedeniyle gerekse uygulanan yoğun kemoterapinin, hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyonu olarak sık görülen ve acil tedavi gerektiren bir durumdur (Ağaoğlu ve ark 2016).

2.2.1 Nötropenik Ateş Tanımı

Nötropeni, periferik kandaki nötrofillerin sayısının azalması olarak tanımlanır. Total lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayısının (MNS) normal değerleri yaşa göre farklılık gösterir. MNS alt sınırı yaşamın ilk haftasında 5,000 m³/L, 2 hafta-12 ay arası çocuklarda 1,000 m³/L, 1 yaş üstü çocuklarda 1,500 m³/L olarak kabul edilir (Segel ve ark 2008).

Klinik olarak nötropenin şiddeti MNS ile doğrudan ilişkilidir ve hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilir.

- Hafif nötropeni: MNS sayısı 1,000-1,500 m³/L, enfeksiyona anlamlı yatkınlık yoktur.
- Orta nötropeni: MNS sayısı 500-1,000 m³/L, az da olsa enfeksiyona yatkınlık vardır.
- Ağır nötropeni: MNS sayısı <500 m³/L, enfeksiyona anlamlı yatkınlık vardır.

MNS sayısının <100 m³/L saptanan hastalarda, özellikle nötropeni süresinin uzamasıyla (>7 gün) enfeksiyon riski çok yüksektir (Vergin 2016).

Ateş tanımı, sınırı ve ölçüm teknikleri de çalışmalara göre farklılık gösterdiği için febril nötropeni tanımları arasında da kılavuzlara göre farklılıklar vardır.

Dünyada yaygın kabul edilen Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) febril nötropeni; MNS <500 m³/L veya 48 saate <500 m³/L düşmesi beklenen hastalarda, bir kez oral yoldan >38,3 °C ve üzeri veya 1 saatten uzun süren >38 °C ve üzeri ateş saptanması olarak tanımlamıştır (Gea-Banacloche 2013).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO 2010) kılavuzuna göre febril nötropeni tanımı; oral yolla ölçülen ateşin bir kez $>38,5$ °C veya 2 saatte birbirini takiben iki kez 38 °C üzerinde ölçülmesi ile birlikte MNS <500 mm³/L veya <500 mm³/L olmasının beklenmesi şeklinde tanımlanır (de Naurosis ve ark 2010).

Ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak ve IDSA 2010 gibi uluslararası kılavuz kriterlerine uygunluk göstermesi açısından, febril nötropeni MNS <500 mm³/L olan veya MNS 500-1,000 mm³/L arasında olup 48 saat içerisinde MNS'nin 500 mm³/L altında düşmesi beklenen hastalarda; ateşin aksiller yoldan bir kez 38 °C üstünde veya en az 1 saat süreyle $>37,5$ °C olması olarak tanımlanmıştır (Kebudi ve ark 2004).

2.2.2 Nötropenik Ateş Risk Sınıflaması

Nötropenik ateşi olan bir çocukta yapılacak risk değerlendirilmesi sonucunda, hastaya uygulanacak antibiyotik tedavisini belirlemek ve hastayı hastaneye yatırıp yatırmamaya kadar vermek mümkün olmaktadır. Hasta düşük risk grubunda ise oral antibiyotik kullanması yeterli olabilmekte ve hasta ayakta izlenmektedir. Ancak, hasta yüksek riskli olarak değerlendirilirse hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik kombinasyonları uygulanmaktadır (Tavil 2016).

Çocukluk yaş grubunda lösemi, ileri evre non-hodgkin lenfoma veya relaps lösemi ve lenfoma tanısı ile takip edilen, bir yaş altındaki hastalar, 10 günden uzun süren uzamış nötropenisi olan hastalar, sepsis veya dökümanate ağır enfeksiyonu olan hastalar, hastanede yatmayı gerektirecek başka organ veya sistemlere ait hastalıkların eşlik etmesi, bulantı-kusma, karın ağrısı, dehidratasyon gibi bulguların olması, tedaviye uyum zorluğu veya hastaneye ulaşımı zor olan olgular yüksek risk grubundadır. Bu sayılan klinik bulgulara sahip olmayan solid tümör ve erken evre non-hodgkin lenfomalı hastalar düşük risk kategorisine girebilir. Bunlar da çok küçük bir hasta grubudur. Düşük risk grubundaki hastaların oral antibiyotikle ve hastaneye yatırılmadan tedavi edilebilmesi mümkündür. Hastaneye yatmadan tedavi edebilmek hastanın konforu ve tedavi maliyetini düşürmesi açısından tercih edilen bir tedavi şeklidir. Ancak sorun olduğunda hastanın en kısa sürede hastaneye ulaşabilmesi çok önemlidir (Orudjev ve ark 2002).

2.2.3 Nötropenik Ateş Kılavuzları

Kemoterapi sonrası febril nötropeniye giren hastaların antimikrobiyal tedavilerinin yönetiminde yol göstermek amacıyla günümüze kadar birçok uluslararası kılavuz oluşturulmuştur. Bu konudaki ilk kılavuz 1997 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Disease Society of America, IDSA) tarafından yayınlanmıştır. Bu kılavuz, antibiyotik, antifungal ve antiviral profilaksiden en çok fayda görecektir hasta alt gruplarını daha açık şekilde tanımlamaktadır. En son 2016 yılında güncellenmiştir. Öte yandan, febril nötropenili hastaların tedavi yönetimlerinde başlangıç noktası olarak risk değerlendirmesi yapılmasını ön plana almakta, algoritmaları buna göre düzenlemektedir. Ayrıca, invaziv fungal enfeksiyonların giderek daha erken tespit edilebilir hale gelmeleri nedeniyle antifungal tedavide pre-emptif yaklaşımı algoritmalarına dahil etmiştir. (Aktürk ve ark 2016).

Avrupa kök hücre nakli (EBMT), Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu (EORTC), Avrupa lösemi ağı (ELN) gibi grupların enfeksiyon hastalıkları ile ilgilenen uzmanlarının öncülüğünde lösemilerde enfeksiyonlar üzerine ilk kez 2005 yılında düzenlenen konferans ile ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia) kılavuzlarının oluşturulması planlanmıştır. Bu kılavuzlar lösemi ve kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar üzerine yapılan araştırmaların uluslararası uzmanlar tarafından değerlendirilerek her 2 yılda revize edilmesi ile hazırlanmıştır (Kaya 2016). ECIL kılavuzlarında bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar için yaklaşımlar ve öneriler literatürdeki çalışmaların kanıt düzeyine göre değerlendirilmesi Tablo 2.13’de gösterilmiştir.

Tablo 2.13 Kanıt düzeylerine göre öneri gücü sınıflaması

Klinik Yarar-Etki Gücü	Öneri	Sınıflama
- Klinik yararı belirgin ve etki gücü çok yüksek	Güçlü önerilir	A
- Klinik yararı sınırlı fakat etki gücü orta derece yüksek	Genellikle önerilir	B
- Klinik yararı ve etki gücü ile ilgili kanıtlar yetersiz (ilaç yan etkisi veya maliyet nedeniyle)	İsteğe bağlı	C
- Yan etki ve etkinliğe karşı orta derece kanıt	Genellikle önerilmez	D
- Yan etki ve etkinliğe karşı güçlü kanıt	Hiç önerilmez	E

Kanıt Düzeyler

- En az 1 iyi hazırlanmış randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlar	I
- En az 1 iyi hazırlanmış randomize olmayan klinik çalışma veya vaka kontrollü analitik çalışmalardan elde edilen kanıtlar (çok merkezli-farklı zaman dilimlerinde)	II
- Klinik deneyimlere dayalı, uzman görüşleri, tanımlayıcı olgu çalışmalarına dayalı kanıtlar	III

2.2.4 Nötropenik Ateşte Enfeksiyon Etkenleri

Enfeksiyon gelişmesinde nötropenin derecesi ve süresi çok önemli bir faktördür. Nötropenik ateşli hastalarda gelişen enfeksiyonların mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen kısmı ancak %32-50'sini oluşturmaktadır. Bakteriyemi en fazla görülen enfeksiyondur. Bakteriyemi oranı %20-46,5 olarak bildirilmektedir (Gürler 2016).

Bakteriyemi dışında sırasıyla ağız-boğaz bölgesinin enfeksiyonları (%18,5), deri yumuşak doku enfeksiyonları (%14), solunum yolu (%11), gastro intestinal sistem (%6), idrar yolu enfeksiyonları (%2) görülür (Marchetti ve ark 2004).

Kanserli hastalarda uygulanan kemoterapötik maddeler organizmada mukozaların bütünlüğünün bozulmasına, özellikle gastrointestinal sistem gibi bakteri açısından zengin organların florasındaki bakterilerin diğer bölgelere invazyonunu kolaylaştırır. Son yıllarda daha da yaygın kullanılan kateterler vb. bazı girişimler de enfeksiyon riskini arttırmaktadır (Kosmidis ve ark 2012).

Tablo 2.14'te bu hastalarda sık saptanan mikrobiyolojik etkenler gösterilmiştir (Kebudi 2009).

Tablo 2.14 Nötropenik Hastalarda Sık Görülen Enfeksiyon Etkenleri

Bakteriler	Sık rastlananlar	Seyrek rastlananlar
Gram pozitif bakteriler	Staf.aureus Koagülaz negatif stafilokoklar Streptokoklar Enterokoklar	Corynebacterium spp. Bacillus spp. C.difficile Streptococcus bovis Aeromonas, Pleisiomonas, Salmonella, Campylobacter

Gram negatif bakteriler	E.coli Klebsiella spp. Pseudomonas aeruginosa Enterobacter spp.	Capnocytophaga Haemophilus influenza Pseudomonas spp.(P.aeruginosa Dışı Listeria monositogenes Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia
Anaerop bakteriler	Peptostreptokoklar Clostridium spp. Bacteriodes spp.	Mycobacterium spp.
Viruslar	RNA virusları	DNA virusları
	İnfluenza Parainfluenza Enteroviruslar Kızamık Hepatit A Respiratuvar syncytial virüs (RSV)	Herpesvirus grubu H.simplex H.zoster Cytomegalovirus EBV Adenovirus Papovavirus Hepatit B
Mantar ve Parazitler	Mantarlar	Parazitler
	Candida spp. Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans Pneumocystis carinii	Toxoplasma gondii Strongyloides stercoralis

2.2.4.1 Nötropenik Ateşte Bakteriyel Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların çoğunda bakteriler etken olur. Nötropenik ateşli hastalarda, sağlıklı bireylerde enfeksiyon etkeni olmayan hatta bazı klinik örneklerden izole edildiğinde kontaminant olarak kabul edilen birçok bakteri ciddi bir enfeksiyon etkeni olur (Klastersky 2014).

Kanserli hastalarda gelişen enfeksiyonlarda çoğunlukla hastanın endojen florasında bulunan bakteriler etken olurlar. Ancak hastanede yatış süresi uzamış hastalarda, hastaneye yatışından bir hafta kadar sonra hastanede bulunan mikroorganizmalarla kolonizasyon ve enfeksiyon gelişebilir (Donnelly ve ark 2015).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının büyük bir kısmında (%25-%90) koagülaz negatif stafilocoklar, daha az sıklıkla viridans streptokoklar Staphylococcus aureus ve enterokoklar etken olur. Corynebacterium cinsi bakteriler de etken olarak izole edilebilen bakterilerdir. Corynebacterium cinsi bakterilerden C. jeikeium antibiyotiklere çoğul dirençli olması nedeniyle özellikle kateter ve kateter ile ilişkili enfeksiyonlarda izole edilmektedir. Kateter ile ilişkili bakteriyemilerde de koagülaz negatif stafilocoklar ön plandadır (Donnelly ve ark 2015).

Enterokoklardan, glikopeptit direncinin sıklıkla saptandığı *E. faecium* ile gelişen enfeksiyonlarda önemli düzeyde artış gözlenmektedir. Bu bakteriler birçok hemotoloji-onkoloji servisinin problemleri arasında yer almaktadır (Klastersky 2014).

Gram negatif bakterilerden ise *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, diğer *Enterobacteriaceae* ailesinden bakteriler etken olurlar. *Pseudomonas aeruginosa*'da kanserli hastalardan izole edilmektedir (Mister 2016).

Antibiyotik kullanımının, febril nötropenili hastalarda yaygın olması nedeniyle, hasta örneklerinden izole edilen bakterilerde antibiyotiklere direnç oranı da fazladır. Bu hasta grubunda dirençli olan bakteriler hastada önemli sorunlara yol açabilirler. Kanserli hastalarda dirençli olmaları nedeniyle önemli olan bakteriler Tablo 2.15'de gösterilmiştir (Gürler 2016).

Tablo 2.15 Nötropenik Ateşli Hastalarda Dirençli Bakteriler

Gram Pozitif Bakteriler
- Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
- Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar
- Glikopeptitlere dirençli enterokoklar
- Çoğul dirençli <i>Corynebacterium spp</i>
- Çoğul dirençli <i>Mycobacterium spp</i>
Gram Negatif Bakteriler
- Genişlemiş tipte beta laktamaz oluşturan <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. Coli</i>
- Çoğul dirençli <i>P. aeruginosa</i>
- Çoğul dirençli <i>Acinetobacter spp.</i>
- Panrezistan <i>P. aeruginosa</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i>
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
- Karbapenemaz oluşturan <i>E. Coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>

2.2.4.1 Nötropenik Ateşte Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar primer enfeksiyondan nadiren sorumludur. Ancak uzun süreli nötropenik hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda sekonder enfeksiyonların sık nedeni olabilirler (Kebudi 2009).

Fungal enfeksiyonlar nötropenik hastalarda mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Nötropenin süresi ve derinliği arttıkça fungal enfeksiyonların

görülme sıklığı da artar (Karaman ve ark 2016).

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının çoğundan *Candida* ve *Aspergillus* türleri sorumludur. *Candida albicans* en sık izole edilen maya olmakla birlikte, non-*albicans* suşlarının rolü artmaktadır. Küfler arasında *Aspergillus* başta gelmektedir ve en sık izole edilen tür *A. fumigatus*'dur. Bununla birlikte, *A. flavus* ve *A. terreus* gibi non-*A. fumigatus* türlerinin ve *Mucor*'ların bazı merkezlerde arttığı bildirilmektedir. *Fusarium*, *Trichosporon* ve *Scedosporium* gibi mantarlar ise bu hastalardan sporadik olarak izole edilmektedir. Erken tedavi ile bu oran belirgin olarak azalmaktadır (Castagnola ve ark 2015).

Candida, toprakta, hayvanlarda, hastane ortamı, cansız nesnelere ve yiyeceklerde; ayrıca deri, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemi mukozalarının normal florasında bulunur. Normal florada bulunan organizmanın patojenik hale gelmesi, immün sistemdeki bir dizi değişikliğin sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Patogenezde konağın savunma mekanizmaları, doğuştan gelen bağışıklık ve genetik yatkınlığın olup olmadığının bilinmesi önem kazanmıştır (Smeekens ve ark 2013).

Candida enfeksiyonları, klinik olarak deri ve mukozayı tutan yüzeysel enfeksiyonlar ile derin yerleşimli enfeksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Moniliazis, özofajit, gastrointestinal kandidoz, vaginit ve deri kandidozu, yüzeysel enfeksiyonlar olup, derin yerleşimli enfeksiyonlar; kronik dissemine kandidoz (hepatosplenik kandidoz), kandidemi ve diğer organların kandidozunu içerir. Kemik iliği ve organ nakli, hematolojik maligniteler, steroid ve sitotoksik ilaç tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, santral venöz katater, parenteral beslenme gibi durumlarda risk artar (Karaman ve ark 2016).

Aspergillus türleri toprakta, bitkilerde ve organik bileşikler üzerinde bulunurlar. *Aspergillus* enfeksiyonları genellikle sporların solunum yolu ile alınması ile bulaşır. Sporlar dokuda büyüyüp hif formuna dönüşerek doku invazyonuna ve yaygın enfeksiyona neden olurlar (Ayberkin ve ark 2009).

İnvazif *Aspergillus* (İA) enfeksiyonu uzamış nütropenin eşlik ettiği immünsüpresyonda hala önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Hematolojik malignensili çocuklarda sıklıkla pulmoner tutulum ile ortaya çıkar. Bunu %30 civarında SSS invazyonu takip eder. Daha nadiren deri, sinüs, kalp (endokard, myokard, perikard), kemik (osteomyelit), eklem (septik artrit), göz (endoftalmit), periton, renal, karaciğer ve

gastrointestinal sistem invazyonu görülebilir (Baytan 2016).

Avrupa'dan Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC), ABD'den ise Mikoza Çalışma Grubu (MSG) bir araya gelerek klinik araştırmalarda ortak bir dil konuşulmasını sağlamak için 2002 yılında EORTC/MSG İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Tanımları yayınladılar. Bu tanımlar 2008 yılında yenilendi. Bu tanımlamaya göre invaziv fungal enfeksiyon olasılığını arttıran durumlar 3 alt başlıkta; konak faktörleri, klinik faktörler, mikrobiyolojik faktörler şeklinde incelenmektedir. Buna göre konak faktörleri Tablo 2.16'da, mikrobiyolojik faktörler 2.17'de klinik faktörler 2.18'de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 2.4'te de invaziv Aspergillus kanıt dereceleri gösterilmiştir (De Pauw ve ark 2008).

Tablo 2.16 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoza Çalışma Grubu konak faktörleri

-
- Kök hücre alıcıları
 - On gün veya uzun süre nötrofil sayısı
 - Üç haftadan fazla 0,3 mg/kg üstü prednizolon kullanımı
 - Son 3 ayda T hücre baskılayıcı ilaçların kullanımı (siklosporin, TNF-alfa blokörleri, spesifik monoklonal antikor (alemtuzumab) veya nükleozid analogu kullanımı
 - Kalıtsal ağır immün yetmezlik
-

Tablo 2.17 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoza Çalışma Grubu Mikolojik Faktörler

-
- Histopatolojik, sitolojik, veya direkt mikroskopik inceleme ile örnekte hif oluşumuna eşlik eden doku hasarı (mikroskopik veya görüntüleme ile infiltrat ya da lezyon)
 - Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak enfeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden küf üretilmesi (Bronkoalveoler Lavaj (BAL), sinüs kavitesi ve idrar hariç)
 - Galaktomannan (GM) antijeninin plazma, serum, BAL veya BOS da saptanması.
-

Tablo 2.18 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu Klinik Faktörler

-	Alt solunum yolu için yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde (HRCT) 3 bulgudan birinin varlığı;
•	Halo bulgusu olmadan nodül,
•	Konsolidasyon,
•	Hava-hilal belirtisi,
•	Kavite
-	Trakeobronşit için, bronkoskopik incelemede; trakeobronşial ülserasyon, yalancı zar oluşumu, plak veya skar görülmesi.
-	Sinonazal enfeksiyon;
•	Akut lokalize ağrı
•	Nazal ülser veya siyah renkli skar
•	Paranasal sinüs yoluyla kemik destrüksiyonu ile orbitaya yayılım
-	SSS enfeksiyonu;
•	Görüntülemelerde fokal lezyon
•	Manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografide meningeal tutulum



Şekil 2.4 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu'na göre invaziv Aspergillus kanıt dereceleri.

2.2.4.3 Nötropenik Ateşte Viral Enfeksiyonlar

Tekrarlayan bakteriyel ve mantar kültürlerine rağmen bu epizodların bazıları orijini bilinmeyen ateş grubuna girmektedirler. Viral enfeksiyonlar bu ateşin potansiyel nedenlerinden olabilir. Bazı viral enfeksiyonlar için kanıtlanmış etkinliği olan antiviral

ilaçların olması ve immünsüprese hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmeleri nedeniyle etyolojinin aydınlatılması önemlidir. Viral ajanlar sıklıkla solunum yoluyla enfeksiyona neden olurlar. Ancak, sık kan ürünü transfüzyonu nedeniyle kan yoluyla bulaşan, hastanede uzun süreli kalma nedeniyle de nazokomiyal gastrointestinal viral etkenler görülebilmektedir. (Malbora 2016).

Akut lenfoblastik lösemi tanılı çocuk hastalarda yapılan ve toplam 610 enfeksiyon epizodunda %9,5 oranında viral enfeksiyon tespit edilmiş olup bunların da %43'ünden HSV enfeksiyonları sorumlu bulunmuştur (Katsimpardi ve ark 2006).

Hematolojik malignensi hastalarında HSV (Herpes simpleks virüs) reaktivasyonu çoğunlukla orofasial alanda lokalize mukokutanöz hastalık şeklindedir (%85-90), daha az sıklıkla genital (%10-15) bölge tutulmaktadır. Ciddi immünsüpresyon durumlarında lezyonlar hemorajikleşebilir ve yayılarak çevre deri ve müköz membranlara ilerleyebilir. Hatta larenkse ilerleyerek ölümcül hale gelebilir, sistemik disseminasyon göstererek çoklu organ yetmezliklerine yol açabilirler. Bu hastalarda görülen diğer sık klinik tablo özefajittir, akut lösemi ve diğer malignitelerde yapılan endoskopik çalışmalarda HSV özefajit oranı %10 olarak saptanmıştır, daha az sıklıkla pnömoni, hepatit, menenjit, ensefalit ve kemik iliği süpresyonu da gözlenebilen klinik tablolarıdır (Karaaslan 2016).

2.2.5 Nötropenik Ateş Tanısı

Nötropenik ateşli hastalar, konak savunmasının bozuk olması nedeniyle mikroorganizmalara karşı yeterli yanıt veremezler. Akut faz reaktanları ve endojen pirojenler yeterince oluşturulamadığı için enfeksiyon tablosu silik belirtilerle seyredabilmektedir. Bu nedenle hastalara ayrıntılı anamnez ve dikkatli bir fizik muayane yapılmalıdır (Boragina ve ark 2007).

Fizik inceleme sırasında deri (iğne giriş yerleri, kemik iliği aspirasyon giriş yeri, kateter giriş yeri gibi), perioral, perirektal bölgeler, tırnak çevresi unutulmamalıdır. Saptanan bulguları desteklemek amacıyla da laboratuvar, mikrobiyolojik ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır (Kebudi ve ark 2004).

Tam kan sayımı, biyokimya en az üç günde bir bakılmalıdır. Hastanın özel durumu veya aldığı ilaçlar nedeniyle gerekirse daha sık tetkik yapılabilir. Akut faz reaktanlarının (C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, prokalsitonin) bakteriyemi tanı ve

takibinde yararı olabilir, rutin olarak önerilmez (Hughes ve ark 2002).

Perifer ve varsa katater kan kültürü her hastadan alınmalıdır. Febril nötropenili çocuklarda infeksiyon etkeninin belirlenmesi için kan en önemli muayene maddesidir. İdrar tahlili ve kültürü ayrıca lezyonları olan her hastada lezyondan da kültür için örnek alınmalıdır (Kebudi ve ark 2004).

Dışkı kültürü, diyare saptandığında mutlaka dışkı kültürü yapılmalıdır. Diyareli hastalarda rutin yöntemlerin yanı sıra Clostridium difficile için bakterinin oluşturduğu Toksin A veya Toksin A + B'nin saptanması gerekir (Guerrant ve ark 2001).

Boğaz ve balgam kültürü rutin olarak önerilmez. Klinik bulgu varsa kültür yapılır. BOS tetkiki de rutin olarak yapılması gerekmez. Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) düşünülen hastalarda tanı için bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılabilir. Santral sinir sistemi infeksiyonu düşünüldüğünde, ancak lomber ponksiyon için kontrendikasyon yoksa yapılması önerilir (Kebudi ve ark 2004).

Yakın zamana kadar, her olguda rutin bazal akciğer grafisi çekilmesi önerilirdi. Son yıllarda solunum yolu infeksiyonu bulguları varsa veya hastaya ayaktan tedavi uygulanacaksa, bazal grafi çekilmesi önerilir (Hughes ve ark 2002).

Akciğer grafisinin normal olduğu febril nötropenik olguların yarısında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile pnömoni bulguları saptandığı bildirilmiştir (Heussel ve ark 1999). Solunum sistemi infeksiyonu bulgu veya belirtileri olan veya akciğer grafisinde bulgu olup, tedaviye rağmen düzelmeyen, fungal infeksiyon düşünülen hastada toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve gerekirse yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekilir. BT kontrolü gerekirse iki hafta arayla tekrarlanır (Kebudi ve ark 2004).

Nötropenik hastada ateşin devamı veya genel durumun kötüleşmesi durumunda akciğer grafisi tekrarlanması uygundur. Tifilit açısından ayakta direkt batın grafisi (ADBG) çekilebilir. Ateşi düşmeyen nötropenik hastada hepatosplenik kandidiyazis yönünden batın ultrasonografi, özellikle mantara (Aspergillus) bağlı alt solunum yolu veya sinüs infeksiyonları şüphesinde toraksın veya sinüslerin bilgisayarlı tomografi tetkiki istenir (Hughes ve ark 2002).

2.2.6 Nötropenik Ateş Tedavisi

Düşük riskli olarak tanımlanan çocuk kanser hastalarında febril nötropeni tedavisi ayaktan veya hastanede başlatılıp devamı ayaktan verilebilir. Oral tedavide florokinolon, florokinolon ve amoksisilin-klavunat kombinasyonu, sefiksim kullanılabilir. Ayaktan tedavi ile hastanın hayat kalitesi artar, maliyette düşme sağlanır. Tedavi başarısı oranları benzerdir, ancak hasta seçimi, ailenin doktorla iş birliği içinde olması ve hasta uyumu tedavi başarısında belirleyicidir (Lehrnbecher ve ark 2012).

Yüksek risk grubundaki nötropenik olgular, acil serviste yapılan ilk değerlendirme sonrası en kısa zamanda hastaneye yatırılmalı ve damar yolundan uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiğe karar verirken dikkat edilmesi gereken noktalar; hastanede saptanan en sık bakteri etkenleri, antibiyotik duyarlılık paternleri, hastanın bilinen ilaç allerjisi öyküsü, önceki kemoterapi rejimi, hastanın kullandığı profilaktik antibiyotikler, dirençli bir bakteri ile kolonizasyon durumudur (Sahbudak Bal ve ark 2013).

Tüm nötropenik ateş tedavisi süresince hastalar sepsis belirtileri açısından yakından izlenmeli ve gerektiğinde sıvı resüsitasyonu, vazopresör desteği ve yoğun bakım ortamında tedavi ile tedavi edilmelidir (Agrawal ve ark 2016).

2.2.6.1 Antimikrobiyal Tedavi

Ampirik antibiyotik tedavisinde kullanılacak olan antibiyotik, bakterisidal özellikle, geniş spektrumlu ve *P. aureginosa*'ya karşı etkili, en az yan etkiye sahip olmalıdır. 3. Kuşak sefalosporinler (sefepim, seftazidim, sulperazon-sulbaktam), karbapenemler (meropenem ve imipenem), piperasilin-tazobaktam monoterapide etkili bulunmuşlardır (Kebudi 2009).

Kombine tedavide en sık antipsödomonal sefalosporin ya da antipsödomonal penisilin grubu ile aminoglikozid kombinasyonu kullanılmaktadır. Aminoglikozidlerle kombinasyon tedavisi ile yan etki sıklığı ve maliyet artarken tedavi başarı oranları benzerdir (Lehrnbecher ve ark 2012).

Vankomisin veya teikoplanin gibi glikopeptitler ve gram pozitif koklara etkili diğer antibiyotikler ise özel şartlar dışında başlangıç ampirik tedaviye eklenmesi önerilmez. Tablo 2.19'te ampirik tedaviye gram pozitif etkin ilaç ekleme endikasyonları

gösterilmiştir (Kara ve ark 2018).

Tablo 2.19 Ampirik Nötropenik Ateş Tedavisine Gram Pozitif Etkin İlaç Endikasyonları

Hemodinamik düzensizlik veya diğer ağır sepsis bulgularının varlığı
Kan kültüründen gram pozitif üreme sinyali bildirilmesi
Klinik olarak katater ilişkili enfeksiyondan şüphelenilmesi
MRSA, VRE veya penisilin dirençli <i>S. pneumoniae</i> ile kolonizasyon
Radyolojik olarak gösterilmiş pnömoni varlığı
Herhangi bir vücut bölgesinde deri ve/veya yumuşak doku enfeksiyonu
Ciddi mukozit varlığı

Tedaviye klindamisin, metronidazol veya oral vankomisin gibi anaerop ilaç eklenmesi tifilit, perianal cilt bütünlüğünün bozulması, önemli mukozal bozulma, peritoneal ya da diğer batın patolojileri, *C. difficile* enfeksiyonu durumlarında dikkate alınmalıdır (Agrawal ve ark 2016).

Yüksek riskli hastalarda uygun antibiyotik tedavisine rağmen 4 günden uzun süreli ateş yüksekliğinde mantar enfeksiyonu düşünülerek buna yönelik tetkikler yapıp ampirik antifungal tedavi başlanır (Palazzi 2011). Derin nötropenisi devam eden ve 10.gününde halen ateşi olan hastalar ise invaziv fungal enfeksiyon açısından çok risklidir (Agrawal ve ark 2016).

Çocuklarda invaziv aspergilloz tedavisi için kılavuzlar ECIL, IDSA ve ESCMID-ECMM-ERS tarafından yayınlandı. Üç kılavuzda birbirleri ile tamamen aynı olmamakla beraber, prensip olarak vorikonazol, lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin tercih edilen ilaçlar olarak önerilmektedir. Tablo 2.20’de bu klavuzların tedavideki öneri ve kanıt kaliteleri karşılaştırılmıştır (Apsemidou ve ark 2018).

Tablo 2.20 Çocuklarda İnvaziv aspergilloz tedavisi için birinci basamak ajanlarda önerinin gücü ve kanıt kalitesinin karşılaştırılması.

	IDSA	ECİL	ESCMİD
Vorikonazol	A-I	A-II	A-II
Lipozomal Amfoterisin B	A-II	B-II	B-II
Kasprofungin	C-II	A-II	C-II
Amfoterisin B lipit kompleksi		C-II	Birinci basamak tedavi olarak kabul edilmez
Antifungal kombinasyon tedavisi	C-II	C-II	Birinci basamak tedavi olarak kabul edilmez

Primer antifungal profilaksi: Enfeksiyon bulguları olmadan epidemiyolojik faktörler açısından yüksek riskli (İA gelişmesi açısından risk %10 ve üzerinde tahmin edilen) gruba verilen profilaksidir. Bu yüksek riskli hasta grubu; ESCMID-ECMM-ERS kılavuzuna göre;

- Allojenik HSCT yapılan hastalarda granulositopenik faz boyunca (BII), engraftmandan sonra GvHD olmadan immünosupresyonun kesilmesine kadar (derecelendirme yok)
- de novo veya tekrarlayan lösemili çocuklar (AML, ALL)
- Derin ve uzun süreli nötropenili kemik iliği yetmezliği sendromları (myelodisplastik sendrom, aplastik anemi)
- Kronik granümatöz hastalığı olan hastalar ve akciğer vektansplantasyonu geçiren hastalardır (Warris ve ark 2019).

ECIL kılavuzları üç farklı pediatrik hasta grubuna primer antifungal profilaksi önermektedir. Bu 3 grup; (Warris ve ark 2019).

- GVHD olmayan allojenik HSCT alıcıları
- GVHD'li allojenik HSCT alıcıları
- de novo veya rekürren lösemili hastalar.

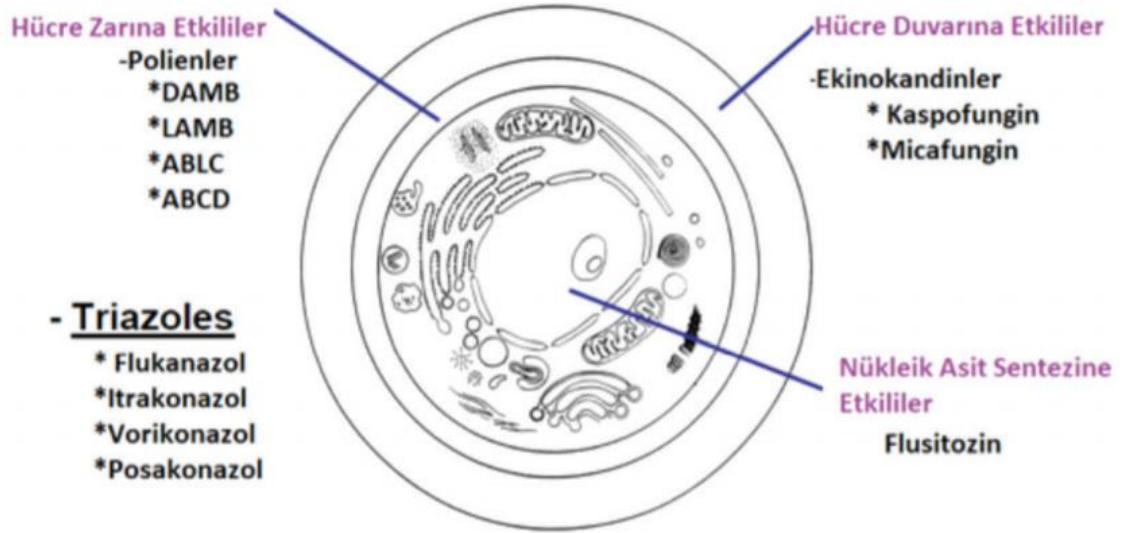
Tedavide klavuzlara göre bazı farklılıklar vardır. Tablo 2.21'de klavuzların primer profilaksideki önerileri karşılaştırılmıştır (Warris ve ark 2019).

Tablo 2.21 Çocuklarda İnvaziv Aspergillozda Birincil Profilaksi ile İlgili Önerilerin Karşılaştırılması.

	ECIL	ESCMID-ECMM
Vorikonazol	>2 yaş (B-I) GVHD ile veya GVHD olmadan Allo-HSCT De-novo veya tekrarlayan lösemiler	>2 yaş (A-II) Allo-HSCT alıcıları, aşılama öncesi ve sonrası aşama, GvHD ve artırılmış immünosupresyon, de novo veya rekürren lösemili yüksek riskli hastalar, uzun süreli nötropenili kemik iliği yetmezliği sendromları
Itrakonazol	2 yaşındaki çocuklar için GVHD'siz Allo-HSCT(B-I) ≥2 yaş GVHD'li Allo-HSCT (C-II) ≥2 yaş De-novo veya tekrarlayan lösemiler (B-I)	> 18 yaş Allo-HKHT alıcıları, ön melezleme faz de novo veya tekrarlayan lösemi, sürekli nötropeni kemik iliği yetmezliği sendromu olan yüksek riskli hastalar (A-II) > 18 yaş allo-HKHT alıcılarında (B-II) >18 yaş CGD hastaları için aşılama fazı, GvHD ve güçlendirilmiş immünosupresyon (A-II)
Posakonazol	>13 yaş derecelendirme yok GVHD olmadan Allojenik HSCT > 13 yaş GVHD ile Allojenik HSCT (B-I) > 13 yaş De-novo veya tekrarlayan lösemiler (B-I)	>13 yaş (A-II) Allo-HSCT alıcıları, aşılama öncesi ve sonrası aşama, GvHD ve artırılmış immünosupresyon, de novo veya rekürren lösemili yüksek riskli hastalar, >13 yaşın üzerindeki çocuklar için uzun süreli nötropenili kemik iliği yetmezliği sendromları (A-III) CGD hastaları
Lip. Amfoterin B	GVHD'siz Allo-HSCT (C-III) GVHD (derecelendirme yok) De-novo ile Allo-HSCT derecelendirme yok veya tekrarlayan lösemiler (B-II)	Allo-HSCT alıcıları, aşılama öncesi ve sonrası aşama, GvHD ve artırılmış immünosupresyon, de novo veya rekürren lösemili yüksek riskli hastalar, uzun süreli nötropenili kemik iliği yetmezliği sendromları (B-III)
Mikafungin	GVHD, De-novo veya tekrarlayan lösemiler olmadan Allo-HSCT derecelendirme yok	Allo-HSCT alıcıları, aşılama öncesi ve sonrası aşama, GvHD ve artırılmış immünosupresyon, de novo veya rekürren lösemili yüksek riskli hastalar, uzun süreli nötropenili kemik iliği yetmezliği sendromları (B-III)
Aerosol lip. Amf B	GVHD, De-novo veya tekrarlayan lösemiler olmadan Allo-HSCT derecelendirme yok	

Sekonder antifungal profilaksi: Daha önceki immünsüpresif dönemde İA yönelik antifungal tedavi kullananlarda HSCT veya kemoterapi sırasında verilen profilaksidir. Vorikonazol, posakonazol ve itrakonazol genellikle tercih edilir ancak ilaç etkileşimleri daha az olduğu için kemoterapi veya hazırlama rejimi sırasında lipozomal amfoterisin B

de kullanılabilir. ESCMID-ECMM-ERS grubu, risk faktörleri devam ederken çocuklarda IA'nın tekrarını önlemek için ikincil profilaksinin, ilk atağa neden olan önceki Aspergillus türlerini hedefleyen bir antifungal ajandan oluşması gerektiğini önermektedir (Warris ve ark 2019). Çocuklarda kullanılan antifungal ilaçların etki mekanizmaları şekil 2.5'de gösterilmiştir (Kimura ve ark 2015).



Şekil 2.5 Çocuklarda Kullanılan Antifungal İlaçlar ve Mantarda Etki Bölgeleri

Herpes simpleks virüs veya Varicella zoster enfeksiyonları aktif klinik veya laboratuvar bulguları varlığında tedavi edilmelidirler (C-III). Asiklovir veya valasiklovir çocuklarda rahatlıkla kullanılmaktadır. İlaç endikasyonu olan bir diğer viral hastalık influenzadır. Laboratuvar bulgusu pozitif hastalarda nörominidaz inhibitörleri (oseltamivir vs.) verilir (AII). Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonu için rutin tedavi önerilmez (Freifeld ve ark 2011).

İmmünsüprese hastalarda ilk epizod orolabial ve genital lezyonların tedavisinde tedaviye cevabı yakın izleyerek oral asiklovir tedavisi 7-10 gün süreyle verilebilir. Ancak ciddi immünsüpresyon durumlarında ya da HSV lezyonlarının orta-ciddi yoğunlukta olduğu durumlarda intravenöz asiklovir tedavisi verilmelidir ve tedavi süresi lezyonların iyileşme durumuna göre daha uzun tutulmalıdır (Feigin Arvin ve ark 2004).

2.2.6.2 Diğer Tedaviler

Rekombinant insan sitokinlerinden granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve

granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) kanserli çocuklarda kullanılabilen büyüme faktörleridir. Bunlardan GM-CSF, kemoterapiye bağlı myelosüpresyon veya febril nötropenide kullanımı FDA tarafından önerilmemektedir (Agrawal ve ark 2016). Erişkin rehberlerinde yüksek riskli nötropenik hastalarda G-CSF kullanımı önerilmektedir. Pediatrik rehberlerde febril nötropenide G-CSF kullanımı ile ilgili öneriler erişkin rehberlere benzerdir. Pnömoni, hipertansiyon, çoklu organ yetmezliği olan, uzamış nötropeni (28 günden uzun), bakteriyel sepsis ve 12 aydan küçük hastalar bu açıdan yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (Agrawal ve ark 2015). G-CSF kullanımı ile hastane yatışında ve masraflarda azalma olmakla birlikte enfeksiyona bağlı mortalite üzerine etkisi henüz gösterilememiştir (Lehrnbecher ve ark 2002).

Granülosit transfüzyonu (GTX) uzayan nötropenide koruyucu veya tedavi edici olarak potansiyel etkili bir çözüm gibi görünmekte olup morbiditeyle ilişkili bulunmuştur (Aydoğan 2016). Yapılan çalışmalar GTX'in miyeloablatif tedaviyi takiben gelişen nötropenik periodu sınırladığını ve nötropeni komplikasyonlarını, maksimum C-reaktif protein seviyesini ve antibiyotik kullanımını azalttığını göstermektedir (Blum ve ark 2001). Özel bir endikasyonu olmamasına karşın, ajan patojenin gösterildiği ve optimal antibiyotik tedavisi ve/veya koloni stimüle edici faktörler verildiği halde derin nötropenik hastalara ait enfeksiyon ve kontrol edilemeyen şiddetli fungal enfeksiyonlarda kullanılması önerilmektedir (Kebudi ve ark 2004).

İntravenöz immünoglobulinler (İVİG) sağlıklı vericilerden alınan plazma havuzlarından ayrıştırılarak elde edilen kan ürünleridir. Fazla sayıcı vericiden elde edildikleri için enfeksiyon veya immünizasyon sonrası oluşan doğal antikorları içerirler. Ana etki mekanizmaları kişilerde eksik olan immünoglobulinin yerine konulmasıdır ancak antienflamatuvar ve immünmodülatör etkileri de gösterilmiştir (Nimmerjahn ve ark 2008). Nötropenik ateş tedavisinde İVİG kullanımı ile ilgili pediatrik az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda İVİG verilen hastalarda nötropeni, hastanede yatış süresi ve kemoterapinin ertelenmesi açısından fark bulunmamıştır (Sumer ve ark 1989). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada idame kemoterapisi sırasında akut lenfoblastik lösemi hastalarında enfeksiyon profilaksisi için düşük IgG izlemenin veya takviyesinin endike olmadığını belirtmişlerdir (Holmes ve ark 2019). Bir başka çalışmada HCT uygulanan hastalarda, IgG düzeyini 400 mg/dl'nin üzerinde tutmak için İVİG dozunun uygulanması, viral enfeksiyonları önlemenin maliyet-etkin ve güvenli olduğunu

belirtmişlerdir (Foster ve ark 2018). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Ağı 2013 rehberinde İVİG, kanser hastalarında sitomegalovirüs pnömonisinin tedavisinde ve belirgin hipogamaglobulinemisi olan kemik iliği nakil yapılmış ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda profilaktik olarak önerilmiştir. Bunun dışında kalan kanser ya da nakil hastalarında (otolog nakil hastaları dahil) rutin kullanımı önerilmemiştir (Baden ve ark 2012). İVİG'lerin febril nütropenide kullanımı ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Rehberler febril nütropenisi olan çocuklarda İVİG profilaksi veya tedavisini rutin olarak önermemektedir (Özdemir 2016).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk hematoloji ve onkoloji servisinde takip edilen, akut lösemili 237 hastanın 712 nötropenik ateş atağı retrospektif olarak incelendi. Hastaların takibinde gelişen, ateşin aksiller yoldan bir kez 38 °C üstünde veya en az 1 saat süreyle >37,5 °C olması ve ateşe eşlik eden mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500 mm³/L veya MNS 500-1,000 mm³/L arasında olup 48 saat içerisinde MNS'nin 500 mm³/L altında düşmesi beklenen durumlar nötropenik ateş atağı olarak değerlendirildi.

3.1 Vakaların Değerlendirilmesi

3.1.1 Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm vakaların demografik özellikleri, akut lösemi tipi, risk faktörü, aldığı kemoterapi protokolü, remisyon durumu ve ek hastalık varlığı kaydedildi.

Lösemi tipleri kaydedilirken, akut lenfoblastik lösemiler B hücreli ve T hücreli olarak sınıflandırılırken, akut myeloblastik lösemiler morfolojik sınıflamasına göre gruplandırıldı.

Akut lenfoblastik lösemili hastaların risk grubu sınıflaması yapılırken BFM protolüne göre yapıldı. Buna göre;

Yüksek risk grubuna;

- Sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı >1000/mm³/L
- Ya da 33. günde tam düzelme sağlanamamış
- Ya da t (9;22), t (4;11) translokasyonlarından birisi pozitif olan olgular dahil edildi.

Orta risk grubuna;

- Lökosit \geq 20 000/mm³
- Ya da <1 yaş ya da \geq 6 yaş
- Ya da T-hücre immünolojisi gösteren olgular
- Ve sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <1 000/mm³/L ve 33. günde tam düzelme sağlanan ve t (9;22) ve t (4;11) olmayan olgular dahil edildi.

Düşük risk grubuna;

- Başlangıç lökosit sayısı $<20\,000\text{ /mm}^3$
- Yaşı ≥ 1 yaş ya da <6 yaş
- Sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000\text{ /mm}^3\text{ /L}$
- T-hücre immünolojisi göstermeyen
- 33. günde tam düzelme sağlanan ve t(9;22) ve t(4;11) olmayan olgular dahil edildi.

Akut myeloblastik lösemili hastaların risk grubu sınıflaması yapılırken BFM protolüne göre yapıldı. Buna göre; AML-M3 yani t(15,17), down sendromu AML, AML-M1/M2 (auer cisimciği görülen), AML-M4 E0, AML t(8,21), AML inv (16) düşük risk grubu kabul edildi, eğer tedavinin 15. Gününde (birinci indüksiyondan sonra) blast sayısı $>5\%$ ise yüksek risk grubuna dahil edildi, yine AML-M0, auer cisimciği görülmeyen AML-M1/M2, AML-M4, M5, M6, M7 yüksek risk lösemi kabul edildi.

Bu hastaların nötropenik ateş ataklarında ilk başvuru şikayetleri, patolojik fizik muayene bulguları, ateşli gün sayıları, nötropenik gün sayıları, hastanede yatış günleri, katater varlığı, yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı kaydedildi.

Tedavide kullanılan antibiyotik, antifungal, antiviral tedavileri, antifungal profilaksisi alıp almaması ve destek tedavileri gruplandırıldı.

Mortalite için de ölen hastaların özellikleri ve ek problemleri ayrı değerlendirildi.

3.1.2 Laboratuvar İncelemesi

Hastaların nötropenik ateş ataklarında ilk başvurudaki C reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon değerleri, nötrofil sayısı, alınan kültürlerindeki ve solunum yolu viral panellerindeki üremeleri, toraks BT bulguları, İmmunglobulin G ve M değerleri, taburculuk ya da ölen hastalarda son bakılan CRP ve sedimentasyon değerleri kaydedildi. Hemogramda nötrofil sayısı SF CUBE hücre analizi teknolojisi yöntemi ile yapılmıştır. Normal referans aralığı $1,500\text{--}7,300\text{ mm}^3\text{ /L}$ olup, $>1,500\text{ mm}^3\text{ /L}$ olan değerler nötropenik kabul edildi. Serum CRP, Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde insan serum ve plazmasında in vitro kantitatif tayini için immünotürbidimetrik test ile bakılmıştır. Normal referans aralığı $0\text{--}5\text{ mg/L}$ olup $>5\text{ mg/L}$ olan değerler yüksek kabul edildi. Sedimentasyon düzeyi TEST-1 (SIRE Analytical System, Udine, Italy) analizöründe ölçümleri yapıldı, $0\text{--}20\text{ mm/saat}$ normal referans aralığı olup $>20\text{ mm/saat}$ üzeri değerler yüksek kabul edildi. İmmunglobulinler nefelometrik ölçümlerle

yapılmıştır ve referans aralığı yaşa göre hesaplanmıştır. Kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize sistem (BACTEC) ile çalışılmıştır. Patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın en az bir kan kültüründe üremiş olması anlamlı üreme olarak kabul edildi. Akut lenfoblastik Flow sitometri ile CD yüzey markerlarına göre T hücreli veya B-hücreli lösemi tipi tayin edildi.

3.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Hastaların ilk tanı aldıkları anda olan ateş ve nötropenileri, hastalığa bağlı ateş olabileceğinden çalışma grubuna dahil edilmedi. Akut lösemi tanısı hastanemizde almış olup tedavisinin devamını başka merkezde devam ettiren hastalar dahil edilmedi. Burkitt lösemi/lenfomalı hasta grubu dahil edilmedi.

3.3 Etik Kurul

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 5 Haziran 2020 tarihinde 2020/2551 sayılı karar ile onaylandı.

3.4 İstatistikler Analiz

Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunulmuştur. Araştırma değişkenlerinin dağılımlarının normallik sayıltısını karşılayıp karşılamadığı, hem çarpıklık ve basıklık düzeyleri ile hem de Shapiro–Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testlerinin sonuçları ile değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırma gruplarında bağımsız gruplar için t-testi, üçlü karşılaştırma gruplarında ise tek yönlü ANOVA yürütülmüştür ve ortalama \pm standart sapma değerleri rapor edilmiştir. Ancak veri seti normallik sayıltısını karşılasa da gruplardaki birey sayıları arasında dengeli bir dağılım olmadığı durumlarda ise parametrik olmayan testlerden biri olan Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır ve karşılaştırma gruplarında, ortanca ile Q1 ve Q3 değerlerine yer verilmiştir. Ayrıca bazı değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

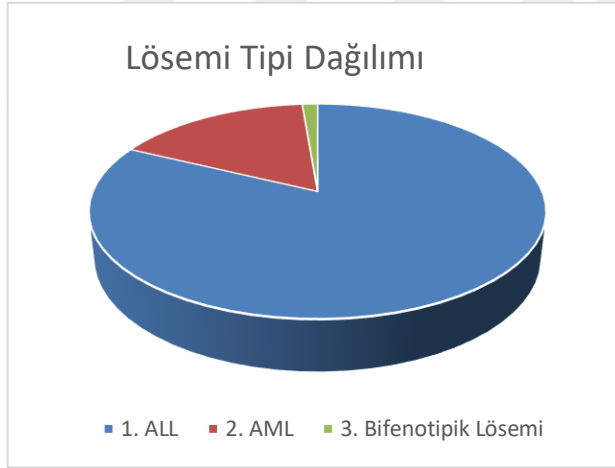
4. BULGULAR

Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk hematoloji ve onkoloji bölümünde çalışma grubumuza dahil edilen 237 akut lösemili hasta ve bu hastaların takip ve tedavi süreçleri boyunca girdikleri 712 adet nötrojenik ateş atağı incelendi.

Hastaların lösemi tipleri ALL, AML ve bifenotipik lösemi olarak incelenmiştir. Vakaların 195'i (%82,2) ALL, 39'u (%16,5) AML ve 3'ü (%1,3) bifenotipik lösemi idi. Bu dağılım Tablo 4.1 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların lösemi tiplerinin dağılımı

Tanı	n	%
Akut Lenfoblastik Lösemi	195	82,2
Akut Myeloblastik Lösemi	39	16,5
Bifenotipik Lösemi	3	1,3
Toplam	237	100



Şekil 4.1 Hastaların lösemi tiplerinin dağılımı

Akut lenfoblastik lösemi vakalar immünolojik olarak T hücreli ve B hücreli ALL olarak gruplandırıldı. Dağılımına bakıldığında ise 175'inin (%89,7) B-hücreli ALL, 20'sinin (%10,3) ise T-hücreli ALL vakası olduğu görüldü. Akut lenfoblastik lösemilerin immünolojik sınıflaması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Akut lenfoblastik lösemilerin immünolojik sınıflaması

ALL Tanısı	n	%
B-Hücreli	175	89,7
T-Hücreli	20	10,3
Toplam	195	100,0

Akut myeloblastik lösemi hastaları incelendiğinde 11 (%28,2) vakanın AML-M0 tanısı aldığı görülmektedir. Sadece birer (%2,6) hasta ise AML-M6 ve AML-M7 tanısı aldı. AML hastalarının morfolojik sınıflamasına göre dağılımına ilişkin ayrıntılı bilgi için Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Akut Myeloblastik Lösemilerin morfolojik sınıflaması

AML Tanısı	n	%
AML-M0	11	28,2
AML-M1	5	12,8
AML-M2	4	10,3
AML-M3	7	17,9
AML-M4	6	15,4
AML-M5	4	10,3
AML-M6	1	2,6
AML-M7	1	2,6
Toplam	39	100

Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 237 vakanın, 104'ü (%43,9) kız, 133'ü (%56,1) erkektir. Nötropenik ateş ataklarının ise %42,6'sı kızlara, %57,4'ü ise erkeklere ait olduğu görüldü. Hasta ve ataklardaki cinsiyet oranı Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Hastaların ve Atakların Cinsiyete göre Dağılımı

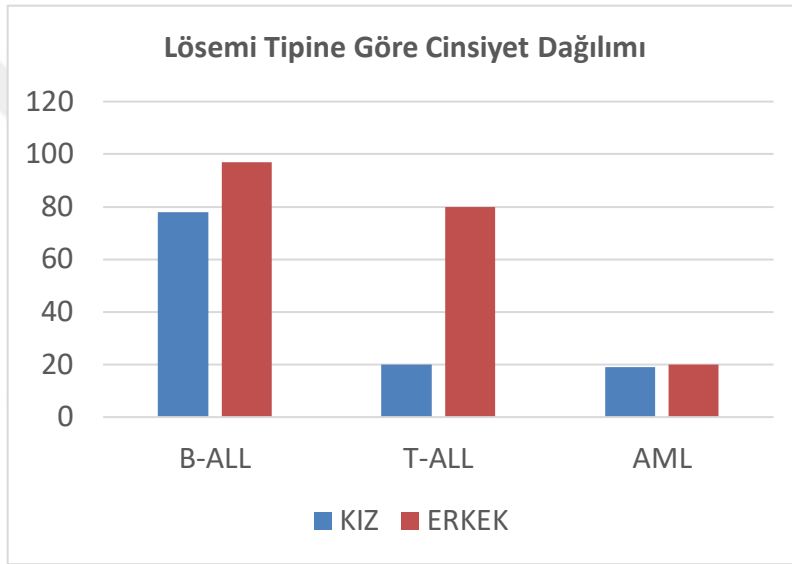
Cinsiyet	Hasta		Atak	
	n	%	n	%
Kız	104	43,9	303	42,6
Erkek	133	56,1	409	57,4
Toplam	237	100	712	100

Cinsiyet dağılımının lösemi tipine göre oranına bakıldığında B-ALL'li hastalarda erkek/kız oranı 1,24; T-ALL'li hastalarda erkek/kız oranı 4; AML'li vakalarda bu oran 1,05 bulundu. Gruplardaki vakaların cinsiyetlere göre dağılımları arasında anlamlı bir

farklılaşma olup olmadığını incelemek için üç ayrı Ki-kare analizi yapıldı. Sonuç olarak B-ALL’li ve T-ALL’li hastalarda erkeklerin oranlarının kızların oranlarından anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir [$\chi^2(1)= 5.10, p <0, 05, \chi^2(1)= 7.20, p <0, 01$]. Lösemi tipine göre cinsiyet dağılımı Tablo 4.5 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Lösemi Tipine Göre Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	B-ALL		T-ALL		AML	
	n	%	n	%	n	%
Kız	78	44,6	4	20	19	48,7
Erkek	97	55,4	16	80	20	51,3
Toplam	175	100	20	100	39	100



Şekil 4.2 Lösemi Tipine Göre Cinsiyet Dağılımı

Hastaların yaş ortalaması $7,06 \pm 4,63$ yıl, atakların yaş ortalaması ise $6,42 \pm 4,48$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hasta ve ataklardaki yaş ortalaması Tablo 4.6’te gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Hastaların ve Atakların Ortalama Yaşı

	n	En Düşük	En Yüksek	Ort.	SD
Hastalar	237	0,01	17,12	7,06	4,63
Ataklar	712	0,01	17,12	6,42	4,48

Lösemi tipine göre yaş dağılımına baktığımızda ise B-ALL’de ortalama yaş 6,28±4,14 yıl, T-ALL’de 9,84±5,31 yıl, AML’de ise 9,20±5,33 yıl bulundu. Gruplardaki vakaların yaş ortalamaları arasında bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için Tek Yönlü ANOVA yürütüldü. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olduğunu göstermektedir [$F(2, 234) = 11.18, p < 0,001$]. Farkın kaynağını incelemek için yapılan ileri analiz sonuçları B-ALL’li grubun yaş ortalamasının, T-ALL’li ve AML’li hastaların yaş ortalamalarından anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.7’te gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Lösemi Tipine Göre Ortalama Yaş

	n	En Düşük	En Yüksek	Ort.	SD
B-ALL	175	0,01	16,56	6,28	4,14
T-ALL	20	2,64	16,82	9,84	5,31
AML	39	0,43	17,12	9,20	5,33

Hastaların ek hastalıklarına ilişkin bulgular incelendiğinde 217 (%91,5) vakanın ek bir hastalığa sahip olmadığı, yalnızca 20 (%8,5) vakada ek bir hastalık olduğu rapor edilmiştir. Ek hastalık oranı tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Vakalarda Ek Hastalık Oranı

Ek hastalık	N	%
Yok	217	91,5
Var	20	8,5
Toplam	237	100

Ek hastalığı olan 20 vaka kendi arasında gruplandırıldığında en büyük oranı (n=9, %45) Down sendromu olan vakalar oluşturmaktadır. Myelodisplastik sendrom tanısı olan 2 (%10) vaka varken, diğer tanılara sahip hastalar sadece birer kişidir. Ek hastalıklara ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Down sendromlu hastalarımızın 8 tanesi ALL, 1 tanesi AML tanısı aldı. Myelodisplastik zeminde lösemi gelişen hastalarımızın da biri AML-M5, diğeri AML-M1 tanısı almış olup AML-M5 olan hastamız ölmüştür.

Tablo 4.9 Vakaların Sahip Olduğu Ek Hastalıklar

Ek hastalık	N	%
Down sendromu	9	45
Jüvenil İdyopatik Artrit (JİA)	1	5
KML	1	5
Akondroplazi	1	5
Ailevi akdeniz ateşi (FMF)	1	5
Fanconi aplastik anemisi	1	5
MDS	2	10
Medullablastom	1	5
Serebral palsi	1	5
Pure Red Cell Anemi	1	5
Hipotiroidi	1	5
Toplam	20	100

Akut lenfoblastik lösemili vakalarda ve ataklarda risk grupları dağılımı incelendiğinde, vakalar için en yüksek oranı orta risk grubunun (%41,4, n= 82) oluşturduğu, ataklarda en yüksek oranı ise düşük risk grubunun (%36,6, n= 212) oluşturduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.10'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10 Akut Lenfoblastik Lösemilerin Risk Grupları Oranları

Risk Düzeyi	Vakalar İçin		Ataklar İçin	
	n	%	n	%
Yüksek	58	29,3	190	32,8
Orta	82	41,4	178	30,7
Düşük	58	29,3	212	36,6
Toplam	198	100	580	100

Akut myeloblastik lösemili vakalarda ve ataklarda risk düzeyleri incelendiğinde hem vakalar hem de ataklar için yüksek risk grubu, düşük risk grubu oranlarından daha fazladır. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Akut Myeloblastik Lösemilerin Risk Grupları Oranları

Risk Düzeyi	Vakalar İçin		Ataklar İçin	
	n	%	n	%
Yüksek	28	71,8	94	71,2
Düşük	11	28,2	38	28,8
Toplam	39	100	132	100

Hasta başına düşen atak sayısı 1 ile 15 atak arasında değişmektedir ve ortalama atak sayısı $3 \pm 2,03$ olarak hesaplandı. Ayrıca düşük, orta ve yüksek riskli akut lenfoblastik lösemi hastalarının, hasta başına düşen atak sayılarının ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için ANOVA yürütülmüştür. Elde edilen sonuç, gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olduğunu göstermektedir [$F(192, 2) = 9,54, p < 0,001$]. Farkın kaynağını incelemek için yapılan ileri analizlerde, düşük riskli grubun atak sayısı ortalamasının hem yüksek hem de orta riskli gruptan daha yüksek olduğu, yüksek riskli grubun atak sayısı ortalamasının ise orta riskli gruptan daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12 Düşük, Orta ve Yüksek Riskli ALL Hastalarının, Hasta Başına Düşen Atak Sayılarının Karşılaştırılması

Risk Düzeyi	n	Ort.	S	95% Güven Aralığı		F	p
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Yüksek	59	3,27	2,148	2,71	3,83	9,537	0,000
Orta	80	2,17	1,430	1,86	2,49		
Düşük	56	3,63	2,598	2,93	4,32		
Toplam	195	2,92	2,130	2,62	3,22		

Akut lenfoblastik lösemi ve AML hastalarının, hasta başına düşen atak sayılarının karşılaştırılması amacıyla Mann Whitney-U analizi yürütüldü. Elde edilen sonuçlar, AML’li hastalarının atak sayılarının sıra ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir [$z(232) = 2,46, p < 0,05$]. Detaylı bilgi için Tablo 4.13 incelenebilir.

Tablo 4.13 Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloblastik Lösemi Hastalarının, Hasta Başına Düşen Atak Sayılarının Karşılaştırılması

Tanı	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI	z	p
				(%25- %75)		
ALL	195	112,72	2	1-4	2,46	0,014
AML	39	141,40	4	2-4		

Ataklardaki kemoterapi protokollerinin dağılımı incelendiğinde en yüksek oranın (%31,6) indüksiyon, en düşük oranın (%2,7) ise yoğunlaştırma olduğu görülmektedir. Kemoterapi protokollerinin ALL ve AML'deki dağılımına bakıldığında, ALL'li atakların %31,5'i idame tedavisi almaktayken, AML'li atakların %43,9'u indüksiyon almaktayken atağa girdiği görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.14'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14 Ataklardaki Kemoterapi Protokollerinin Dağılımı

Kemoterapi Protokolü	Tüm Vakalar		ALL		AML	
	n	%	n	%	n	%
İndüksiyon	225	31,6	166	29,0	58	43,9
Konsolidasyon	213	29,9	162	28,3	51	38,6
Reindüksiyon	68	9,6	64	11,2	0	0
İdame	187	26,3	180	31,5	4	3,0
Yoğunlaştırma	19	2,7	0	0	19	14,4
Toplam	712	100	572	100,0	132	100,0

Ataklarda hastalığın remisyon durumunun dağılımı incelendiğinde, atakların çoğunluğunun (%96,6) remisyonda olan hastalarda olduğu, remisyona girmemiş olan %1,5 ve relaps olan %1,8 hastaların atak oranlarının ise benzer olduğu görüldü. Relaps oranı ALL'de %1,9, AML'de %1,5 olarak görüldü. Remisyon sağlanımı ALL'de %97,6, AML'de %93,2 olarak bulundu. Tablo 4.15'te oranları görülmektedir.

Tablo 4.15 Ataklardaki Remisyon Durumunun Dağılımı

Remisyon Durumu	Tüm Vakalar		ALL		AML	
	n	%	n	%	n	%
Remisyonda	688	96,6	558	97,6	123	93,2
Remisyonda değil	11	1,5	3	0,5	7	5,3
Relaps	13	1,8	11	1,9	2	1,5
Toplam	712	100,0	572	100,0	132	100,0

Ataklardaki ateş dışındaki başvuru semptomları incelendi. Atakların 317'inde (%44,5) ateş dışında hiçbir semptom görülmedi, 395 (%55,5) atakta ise ateş dışında en az bir semptom görüldü. Ateş dışında en sık başvuru semptomlarının sırası ile öksürük (%25,1), ishal (%11,1), karın ağrısı (%6,3) ve ağız yarası (%6,2) olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16 Ataklardaki Ateş Dışındaki Başvuru Semptomları

Semptom	n	%	Semptom	n	%
Öksürük	179	25,1	Baş ağrısı	9	1,3
İshal	79	11,1	Döküntü	9	1,3
Karın ağrısı	45	6,3	Kulak ağrısı	8	1,1
Ağız yarası	44	6,2	Eklem ağrısı	4	0,6
Gribal semptomlar	28	3,9	İdrar	2	0,3
Kusma	16	2,2	Diş ağrısı	1	0,1
Nöbet, bilinç	11	1,5	Göz	1	0,1

Klinik olarak dökümente edilen enfeksiyon oranını saptamak için, ataklardaki patolojik fizik muayene bulguları incelendi. Atakların 350'sinde (%49,2) patolojik bir fizik muayene bulgusuna rastlanmadı, 362 (%50,8) atakta ise en az bir patolojik fizik muayene bulgusuna rastlandı. En sık rapor edilen fizik muayene bulgularının mukozit (%30,6), alt solunum yolu enfeksiyonu (%17,1), üst solunum yolu enfeksiyonu (%6,5) ve anal fissür, apse (%4,1) olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17 Ataklardaki Patolojik Fizik Muayene Bulguları

Fizik Muayene Bulgusu	n	%	Fizik Muayene Bulgusu	n	%
Mukozit	210	29,5	Port enf.	5	0,7
➤ Ösefajit	9	1,3	YDE	5	0,7
Solunum sistemi	122	17,1	Sinüzit	4	0,6
Anal Fissür + Apse	29	4,1	Diş apsesi	3	0,4
K. Tonsilit	24	3,4	Artrit	3	0,4
Herpes Labialis	22	3,1	Suçiçeği	3	0,4
Tfilit	19	2,7	Nörolojik	9	1,3
Otit	18	2,5	Hepatosplenik Candidiazis	3	0,4
Nörolojik	9	1,3	Lenfadenit	1	0,1

Toplamda 712 atağın incelendiği çalışmamızda hastaların ateşli gün sayısı ortalaması $5,01 \pm 6,45$ gün, nötropeni süresi $8,21 \pm 7,76$ gün, hastanede yatış süresi $15,33 \pm 16,06$ gün hesaplanmıştır ve Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18 Atakların Ateşli Gün Sayısı, Nötropeni Süresi ve Hastanede Yatış Süresine ilişkin Betimsel Bulgular

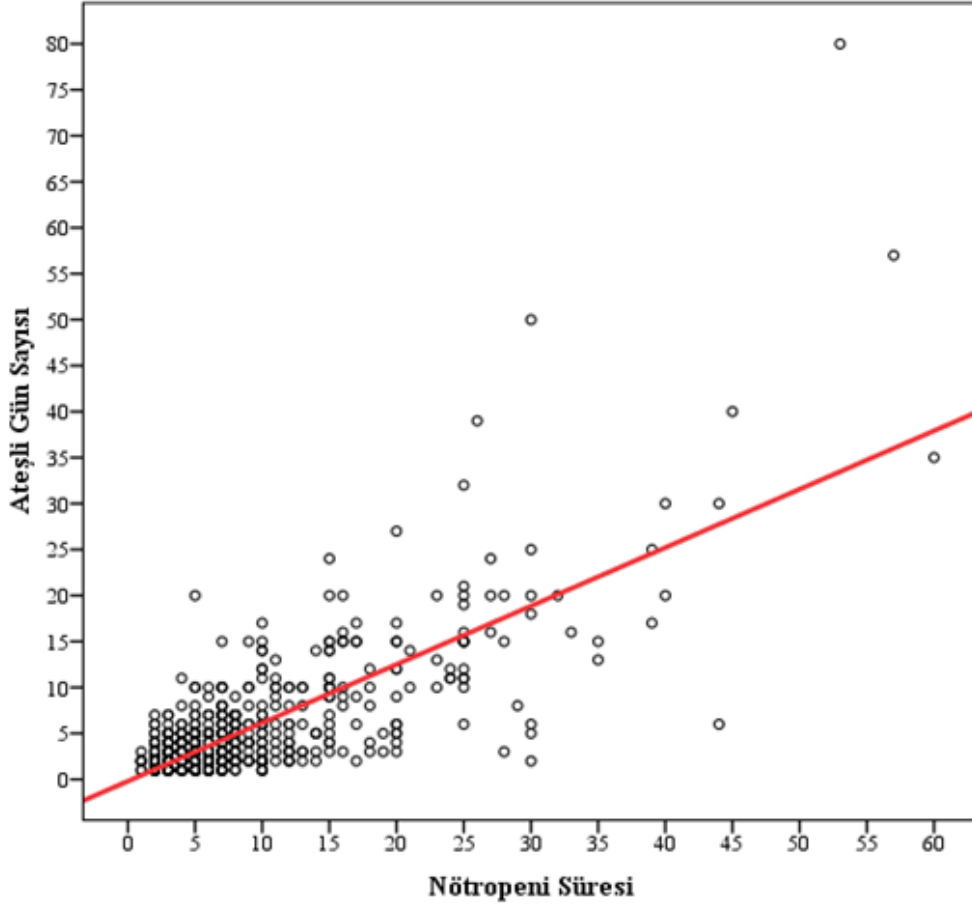
Değişkenler	En Düşük	En Yüksek	Ort.	S
Ateşli gün sayısı	1	80	5,01	6,45
Nötropeni süresi	1	60	8,21	7,76
Hastanede yatış süresi	4	220	15,33	16,06

Akut lenfoblastik lösemi ve AML’li hastaların, ateşli gün sayısı, nötropeni süresi ve hastanede yatış sürelerine bakıldığında, AML’li hastaların ateşli gün sayısının, nötropeni süresinin ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu görülmektedir [$t(702) = -3,957, p < 0,001, t(700) = -8,270, p < 0,001, t(702) = -2,409, p < 0,001$]. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.19 Akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemili hastaların Ateşli Gün Sayısı, Nötropeni Süresi ve Hastanede Yatış Süreleri

Değişkenler	Tanı	n	Ort.	S	t	p
Ateşli gün sayısı	ALL	572	4,53	6,298	-3,957	0,000
	AML	132	7,11	6,871		
Nötropeni süresi	ALL	570	6,88	6,737	-8,270	0,000
	AML	132	13,97	9,302		
Hastanede yatış süresi	ALL	572	14,67	16,758	-2,409	0,016
	AML	132	18,41	12,743		

Ataklarda ateşli gün sayısı ile nötropeni süresinin birbiri ile ilişkisi incelendiğinde pozitif ve yüksek düzeyde bir ilişki elde edildi [$r = .76, p < 0,001$]. Elde edilen sonuçlar nötropeni süresi uzadıkça ateşli gün sayısı arttığını göstermektedir. Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3 Ateşli Gün Sayısı ile Nötropeni Süresi Arasındaki İlişki

Ataklarda ilk başvurudaki MNS'lerinin dağılımı incelendiğinde en yüksek hasta sayısının $MNS \leq 100 \text{ mm}^3/L$ olanlardan oluşmaktaydı. En düşük hasta sayısı ise $MNS \geq 501 \text{ mm}^3/L$ olanlardan oluşmaktaydı. Nötrofil sayılarının ataklardaki dağılımı Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20 Ataklarda İlk Başvurudaki Nötrofil Sayılarının Dağılımı

MNS	n	%
≤ 100	359	50,4
101-500	212	29,8
> 500	141	19,8
Toplam	712	100

Ataklardaki akut faz reaktanları ilk başvuru esnasında bakılan ve tedavi sonunda bakılanlar olarak kıyaslandı. İlk CRP ile son CRP değerlerinin karşılaştırılması için bağımlı gruplar için t-testi yürütüldü. İlk CRP değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü [$t(703) = 14,73, p < 0,001$]. Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21 Ataklardaki CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Ort.	S	% 95 Güven Aralığı		t	p
			En Düşük	En Yüksek		
İlk CRP	56,41	65,421	32,422	42,391	14,73	0,000
Son CRP	19,01	43,305				

Yine akut faz reaktanlarından olan sedimentasyon değerleri incelendi. Ataklardaki ilk sedimentasyon ile son sedimentasyon değerlerinin karşılaştırılması için bağımlı gruplar için t-testi kullanılmıştır. Buna göre ilk ve son sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını görüldü. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.22 Sedimentasyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Ort.	S	%95 Güven Aralığı		t	p
			En Düşük	En Yüksek		
İlk Sedim	33,43	32,387	-0,913	3,646	1,177	0,240
Son Sedim	32,06	28,820				

Vakaların IgG ve IgM değerleri incelendi ve hastalığın risk grubuna ile hasta başına düşen atak sayısına etkisi değerlendirildi.

Toplam 237 hastanın 81 tanesine hastalık tanısı konduğunda bazal IgG bakıldığı görüldü. Değerine bakılan 81 hastanın 54’ünün (%66,7) değerinin normal, 27’sinin (%33,3) değerinin ise yaşına göre olması gerekenden düşük olduğu bulundu.

Yine ayrıca 237 hastanın 70 tanesine tanı aldığında bazal IgM değerine bakıldığı görüldü. Değerine bakılan 70 hastanın 43’ünün (%61,4) değerinin normal, 27’sinin (%38,6) değerinin ise düşük olduğu bulundu. Tablo 4.23’de gösterilmiştir.

Tablo 4.23 Vakaların İmmünglobulin G ve M Düzeyleri

Düzy	IgG		IgM	
	n	%	n	%
Düşük	27	33,3	27	38,6
Normal	54	66,7	43	61,4
Toplam	81	100	70	100

Normal ve düşük düzeyde IgG ve IgM'ye sahip vakaların risk grupları incelendi. Elde edilen sonuçlar normal IgG'ye sahip vakaların çoğunlukla orta risk düzeyinde olduğunu, düşük IgG'ye sahip vakaların ise en fazla yüksek risk düzeyinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem normal hem de düşük IgM'ye sahip vakaların ise en yüksek oranda orta risk grubundaki bireyler olduğu görülmektedir. İmmünglobulin düzeyleri ile risk grupları arasındaki ilişkiyle ilgili bilgiler Tablo 4.24'de gösterilmiştir.

Tablo 4.24 İmmünglobulin düzeyine göre risk gruplarının dağılımı

Risk Düzeyi	Normal IgG		Düşük IgG		Normal IgM		Düşük IgM	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yüksek	18	33,3	13	48,1	15	31,7	8	29,6
Orta	22	40,7	10	37	16	39	13	48,1
Düşük	14	25,9	4	14,8	12	29,3	6	22,2
Toplam	54	100	27	100	43	100	27	100

İmmünglobulin G düzeyi normal ve düşük olan vakaların hasta başına düşen ortalama atak sayıları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için yapılan bağımsız gruplar için t-testi sonucunda, gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı görüldü [$p > 0,05$]. Tablo 4.25'te gösterilmiştir.

Tablo 4.25 İmmünglobulin G düzeyinin Atak Sayısına Etkisi

Ig G Düzeyi	n	Ort	S	% 95 Güven Aralığı		t	p
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Normal	54	2,78	2,254	-1,484	0,521	-0,956	0,342
Düşük	27	3,26	1,873				

İmmünglobulin M düzeyi normal ve düşük olan vakaların ortalama atak sayıları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için yapılan bağımsız gruplar için t-testi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı görüldü [$p > 0,05$]. Tablo 4.26'da gösterilmiştir.

Tablo 4.26 İmmünglobulin M düzeyinin Atak Sayısına Etkisi

Ig M Düzeyi	n	Ort	S	% 95 Güven Aralığı		t	p
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Normal	43	2,56	1,436	-1,188	0,452	-0,895	0,374
Düşük	27	2,93	1,999				

Ataklardaki katater durumunun dağılımı incelendiğinde, 524 (%73,6) atakta katater olmadığı görüldü. Ancak 156 (%21,9) atakta port kalıcı katateri, 32 (%4,5) atakta ise santral geçici katater tespit edildi. Tablo 4.27’de gösterilmiştir.

Tablo 4.27 Ataklardaki Katater Durumunun Dağılımı

Katater varlığı	n	%
Katater Yok	524	73,6
Port Kalıcı Katater	156	21,9
Santral Geçici Katater	32	4,5
Toplam	712	100

Mikrobiyolojik olarak dökümente edilen enfeksiyon oranını %42,1 olup, üreme tespit edilme oranı kan kültürlerinde %19, idrar kültürlerinde %9,8, boğaz kültürlerinde ise %9,3 olarak bulundu. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.28’de gösterilmiştir.

Tablo 4.28 Kültürlerde Mikroorganizma Üretilme Oranları

Kültürler	n	%
Kan Kültürü	135	19
İdrar Kültürü	70	9,8
Boğaz Kültürü	66	9,3
Gaita Kültürü	33	4

Ataklarda alınan kan kültürlerinde 577 (%81) atakta kan kültürlerinde üreyen herhangi bir mikroorganizmaya rastlanmadı. Kan kültüründe üreme tespit edilen 135 atakta üreyen mikroorganizmaların %49,6’i gram pozitif, %46,7’si gram negatif, %3,7’si fungal etken olarak saptandı. Tablo 4.29’da gösterilmiştir.

Tablo 4.29 Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı

Kan kültürü	n	%
Gram pozitif	67	49,6
Gram negatif	63	46,7
Fungal	5	3,7
Polimikrobiyal	2	1

Kan kültüründe üreyen etkenler arasında en sık izole edilenler; KNS (%33,3), E.coli (%12,6), Klebsiella (%11,1) ve Psödomonas (%10,4) olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi 4.30’da gösterilmiştir.

Tablo 4.30 Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%	Mikroorganizmalar	n	%
KNS	45	33,3	S.pneumoniae	3	2,2
➤ Tiplendirilemeyen	22	16,3	Rothia dentocarinosa	3	2,2
➤ S.hominis	13	9,6	Acinetobacter	3	2,2
➤ S. haemolyticus	6	4,4	Enterobacter	3	2,2
➤ S. warneri	2	1,5	Serratia Marcessens	2	1,5
➤ S.capitis	2	1,5	Aeromonas Hydrophilia	2	1,5
E. coli	13	9,6	Salmonella gorup	2	1,5
E.coli (ESBL+)	4	3	Stenotrophomonas Maltophilia	1	0,7
Klebsiella	14	10,4	Proteus	1	0,7
Klebsiella (ESBL+)	1	0,7	Elizabethkingia Meningoseptica	1	0,7
Psödomonas	14	10,4	Burkholderia Cepacia	1	0,7
Enterokok	6	4,4	Granulicatella Adiacens	1	0,7
Strep.spp	5	3,7	Citrobacter Freundii	1	0,7
Maya mantarı	5	3,7	Baci. cereus	1	0,7
S.mitis	3	2,2			

Bakteriyemi saptanan 135 atakta 50 hastanın (%37) santral kataterinin olduğu saptandı ve bu hastaların 5 tanesinde port enfeksiyonu görüldü. Port enfeksiyona yol açan mikroorganizmalarda gram (-) etkenler baskındı ve bunlardan 2 tanesi Klebsiella, 1 tanesi psödomonas, 1 tanesi Burcholderia olup kalan 1 vakada da stafilococcus haemolyticus görüldü.

Ataklarda alınan idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelenmiştir. Sadece 70 (%9,8) atakta en az bir mikroorganizma üretilmiştir. Üreme tespit edilen 70 atakta en sık üreyen mikroorganizmaların E.coli (%43,8), Klebsiella (%24,3) ve enterokok ile proteus (%8,6) olduğu görülmüştür. Tablo 4.31’de gösterilmiştir.

Tablo 4.31 İdrar Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%	Mikroorganizmalar	n	%
E.coli	19	27,1	Proteus	6	8,6
E.coli (ESBL+)	11	15,7	Psödomonas	4	5,7
Klebsiella	14	20	Enterobacter	3	4,3
Klebsiella (ESBL+)	3	4,3	Acinetobacter	3	4,3
Enterokok	6	8,6	Maya mantarı	2	2,9

Ataklarda alınan boğaz/balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde 66 (%9,3) atakta en az bir mikroorganizma üremiştir. Üreme tespit edilen 66 atakta en sık üreyen mikroorganizmaların; Klebsiella (%21,2), E.coli (%21,2) ve Psödomonas (%16,7) olduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.32’de gösterilmiştir.

Tablo 4.32 Boğaz/Balgam Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%	Mikroorganizmalar	n	%
Klebsiella	14	21,2	AGBH Streptokok	1	1,5
E.coli	10	15,2	Burkholderia Cepacia	1	1,5
E.Coli(ESBL+)	4	6,1	Serratia Marcessens	1	1,5
Psödomonas	11	16,7	Staf. Hominis	1	1,5
Enterobacter	6	9,1	Strep. Pneumonia	1	1,5
Maya Mantarı	6	9,1	Enterokok	1	1,5
Acinetobacter	5	7,6	Rothia Mucilaginosa	1	1,5
Staf.Aureus	3	4,5			

Ataklarda alınan gaita kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelendi. Gaita kültürü örneği, şikâyet ve bulgularına göre 112 atakta alındığı görüldü. Bunlardan 79 (%70,5) atakta gaita kültüründe herhangi bir organizma üremedi. Kalan 33 (29,5) atakta ise en az bir mikroorganizma üretildi. Elde edilen sonuçlara göre en sık üreyen mikroorganizmaların amip (%13,4) ve rotavirüs (%6,2) olduğunu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.33’te gösterilmiştir.

Tablo 4.33 Gaita Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%	Mikroorganizmalar	n	%
Normal	79	70,5	Giardia	3	2,7
Amip	15	13,4	Salmonella	1	0,9
Rotavirüs	7	6,2	İsospora Belli	1	0,9
Adeno	5	4,5	Candida	1	0,9

Ataklarda alınan BOS kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde sadece bir vakada Psödomonas üremesi olduğu görüldü. Vakanın 2,72 yaşında orta risk B-ALL tanılı bir kız çocuğu olduğu ve ek bir hastalığı olmadığı görüldü. Baş ağrısı şikayetiyle gelmiş ve fizik muayenesinde ense sertliği tespit edilmiştir. Yetmiş gün hastanede yatan vakanın ateşli gün sayısı 17 gündür.

Ataklarda alınan solunum yolu viral panelinde üreyen virüsler incelenmiştir. Atakların 155 tanesine solunum yolu viral paneli bakılmıştır. Elli (%32,3) atakta viral panelinde üreyen herhangi bir virüse rastlanmamış, 105 (%67,7) atakta ise en az bir virüsün ürediği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, en sık üreyen virüslerin Rhinovirus (%19,4), RSV (%19,4), İnfluenza (%17,4) ve Parainfluenza (%11,6) olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.34’te gösterilmiştir.

Tablo 4.34 Solunum Yolu Viral Panelinde Üreyen Virüsler

Virüsler	n	%	Virüsler	n	%
Normal	48	31	Coronavirus Oc63	3	1,9
RSV	30	19,4	Adenovirus	3	1,9
Rhinovirus	30	19,4	Coronavirus 229e	3	1,9
İnfluenza	27	17,4	Human koronavirus	2	1,3
Parainfluenza	18	11,6	Metapneumovirus	1	0,6
Coronavirus Oc43	4	2,6	Enterovirus	1	0,6
Bocavirus	3	1,9	Coronavirus NL63	1	0,6

Ataklarda toraks tomografisi çekilenlerin BT bulguları incelendi. Toplamda 712 atağın incelendiği çalışmamızda 194 atağa BT çekilmiştir. Bunlardan 88 (%45,4) atağın BT bulguları normal gelirken, 106 (%54,6) atakta en az bir BT bulgusu tespit edildi. En sık rastlanan bulgular fungal enfeksiyon (%27,3) ve pnömonik konsolidasyon (%24,2) olduğu göstermektedir. Tablo 4.35’te gösterilmiştir.

Tablo 4.35 Toraks Tomografisi Çekilenlerin BT Bulguları

BT Bulguları	n	%	BT Bulguları	n	%
Normal	88	45,4	Plevral Efüzyon	11	5,7
Fungal enfeksiyon	53	27,3	Pulmoner Emboli	4	2,1
Pnömonik konsolidasyon	47	24,2	Primer Hastalığa Bağlı	1	0,5

Toraks BT’si fungal enfeksiyon ile uyumlu olan hastaların yaş, cinsiyet, lösemi tipi, risk grubu ve kemoterapi protokolleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, 34 (%64,1) hastanın ALL, 19 (%35,8) hastanın AML tanılı olduğu; 29’unun (%54,7) erkek 24’ünün (%45,3) kız olduğu görüldü. Yaş ortalaması $9,30 \pm 5,39$ yıldır. Lösemi tipine göre fungal enfeksiyon oranlarına bakıldığında ise AML’de %48, ALL’de %17 bulundu. Ayrıca en sık (%47,2) indüksiyon kemoterapisi alırken görüldüğü ve yüksek risk grubu

lösemi (%51) olan hastalarda daha sık saptandığı görülmektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.36’da gösterilmiştir.

Tablo 4.36 Toraks BT’si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Lösemi Tipi, Risk Grubu ve Kemoterapi Protokolleri

Değişkenler	n	%	
Tanı	B-Hücreli ALL	29	54,7
	T-Hücreli ALL	5	9,4
	AML	19	35,8
	Toplam	53	100
Risk Grubu	Yüksek risk	27	51
	Orta risk	9	17
	Düşük risk	17	32
KT protokolü	İndüksiyon	25	47,2
	Konsolidasyon	11	20,8
	Reindüksiyon	5	9,4
	İdame	11	20,8
	Yoğunlaştırma	1	1,9
	Toplam	53	100

Toraks BT’si fungal enfeksiyon ile uyumlu olan hastalar, diğer hastalarla yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldı. Hastaların cinsiyete göre dağılım oranları için yürütülen Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılaşma olmadığı görüldü, $p > 0,05$. Hastaların yaş ortalamaları bakımından farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için yürütülen bağımsız gruplar için t-Testi analizinde fungal pnömonisi olan vakaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğunu görüldü, $t(763) = -5,849$, $p < 0,001$. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.37’de gösterilmiştir.

Tablo 4.37 Toraks BT’si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Yaş Ortalaması

Tanı	n	Ort.	S	t	p
Fungal Pnömonisi Olan	53	9,30	5,391	3,797	0,001
Fungal Pnömonisi Olmayan	712	6,42	4,480		

Fungal pnömonisi olan hastaların ortalama nötrofil sayıları $98,23 \pm 191,24 \text{ m}^3/\text{L}$, nötropeni süreleri $17,98 \pm 12,44$ gün, hastanede yatış süreleri $33,70 \pm 24,92$ gün ve ateşli gün süreleri $12,32 \pm 12,68$ gün bulunmuştur. Toraks BT'si fungal enfeksiyon olan hastaların diğer hastalarla kıyaslandığında ilk nötrofil sayısının daha düşük olduğu, nötropeni süresinin, hastanede yatış süresinin ve ateşli gün sayısının ise daha uzun olduğu görüldü. [$t(763) = -5,849, p < 0,001, t(761) = 5,654, p < 0,001, t(761) = 4,158, p < 0,001, t(763) = 5,284, p < 0,001$]. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.38'de ve Tablo 4.39'da gösterilmiştir.

Tablo 4.38 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Ortalama Nötrofil Sayıları, Nötropeni Süreleri, Hastanede Yatış Süreleri ve Ateşli Gün Sayıları

Değişkenler	N	En Düşük	En Yüksek	Ort.	S
İlk nötrofil sayısı	53	0	800	98,23	191,24
Nötropeni süresi	53	3	57	17,98	12,44
Hastanede yatış süresi	53	6	120	33,70	24,92
Ateşli gün sayısı	53	2	80	12,32	12,68

Tablo 4.39 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Ortalama Nötrofil Sayıları, Nötropeni Süreleri, Hastanede Yatış Süreleri ve Ateşli Gün Sayılarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Tanı	Ort.	S	t	p
İlk nötrofil sayısı	Fungal Pnömonisi Olan	98,23	191,240	-5,849	0,000
	Fungal Pnömonisi Olmayan	266,56	313,576		
Nötropeni süresi	Fungal Pnömonisi Olan	17,98	12,444	5,634	0,000
	Fungal Pnömonisi Olmayan	8,21	7,764		
Hastanede yatış süresi	Fungal Pnömonisi Olan	12,32	12,678	4,158	0,000
	Fungal Pnömonisi Olmayan	5,01	6,454		
Ateşli gün sayısı	Fungal Pnömonisi Olan	33,70	24,919	5,284	0,000
	Fungal Pnömonisi Olmayan	15,33	16,058		

Fungal pnömonisi olan hastaların bakteriyemi oranı %47,2 olup 25'inde kan kültüründe üreme tespit edildi. Kan kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalar ise Streptokok (%9,5), KNS (%9,5), E.coli (%9,4) ve Klebsiella (%9,4) olarak tespit

edildi. Diğer üreyen mikroorganizmalar Tablo 4.40'ta gösterilmiştir.

Tablo 4.40 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%
Yok	28	52,8
Strep. Spp	3	5,7
Strep. Pneumonia	2	3,8
KNS	5	9,5
➤ Tiplendirilemeyen	2	3,8
➤ Staph. Capitis	1	1,9
➤ Stafph. Haemolyticus	2	3,8
E.Coli	4	7,5
E.Coli (Esbl+)	1	1,9
Klebsiella	4	7,5
Klebsiella(Esbl+)	1	1,9
Enterokok	2	3,8
Psödomonas	2	3,8
Serratia Marcessens	1	1,9
Toplam	53	100

Fungal pnömonisi olan 53 hastanın 6'sı (%11,3) kaybedildi. Kaybedilen hastaların yaş ortalaması $12,85 \pm 5,06$ yıldır. Hastaların 2 tanesi T-ALL, 2 tanesi AML, 2 tanesi B-ALL idi. Bir vakanın ek hastalık olarak Down sendromu vardı. İki hasta relaps, 1 hastada remisyon sağlanamamıştı.

Toraks BT'si fungal enfeksiyon ile uyumlu olan hastaların antifungal profilaksi alma oranları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, 46 hastanın (%86,8) antifungal profilaksi almadığını, 5 hastanın (%9,4) Vorikonazol, birer hastanın (%1,9) ise Flukonazol ve Posakonazol aldığını göstermektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.41'de gösterilmiştir.

Tablo 4.41 Toraks BT'si Fungal Enfeksiyon ile Uyumlu Olan Hastaların Antifungal Profilaksi Alma Oranları

Antifungal Profilaksi	n	%
Yok	46	86,8
Vorikonazol	5	9,4
Flukonazol	1	1,9
Posakonazol	1	1,9
Toplam	53	100

Nötropenik ateş atağına girdiğinde antifungal profilaksi alan 58 hastanın akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemi oranı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, 26 (%44,8) vakanın akut lenfoblastik lösemi, 32 (%55,2) vakanın ise akut myeloblastik lösemi tanısına sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.42'de gösterilmiştir.

Tablo 4.42 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Lösemi Tipi

Tanı	n	%
Akut Lenfoblastik Lösemi	26	44,8
Akut Myeloblastik Lösemi	32	55,2
Toplam	58	100

Antifungal profilaksisi alan hastaların risk grupları incelendiğinde, 38 vakanın (%65,5) yüksek risk düzeyinde olduğu, 4 vakanın (%6,9) orta, 16 vakanın (%27,6) ise düşük risk düzeyinde olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.43'te gösterilmiştir.

Tablo 4.43 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Risk Grupları

Risk Düzeyi	n	%
Yüksek	38	65,5
Orta	4	6,9
Düşük	16	27,6
Toplam	58	100

Antifungal profilaksisi alan hastaların nötropenik ateş atağına girdiği kemoterapi protokollerinin dağılımı incelendiğinde en yüksek oranın (%48,3) konsolidasyon, en düşük oranın (%3,4) ise reindüksiyon olduğu görülmektedir. Tablo 4.44'te gösterilmiştir

Tablo 4.44 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Kemoterapi Protokollerinin Dağılımı

Kemoterapi Protokolü	n	%
İndüksiyon	12	20,7
Konsolidasyon	28	48,3
Reindüksiyon	2	3,4
İdame	9	15,5
Yoğunlaştırma	7	12,1
Toplam	58	100

Antifungal profilaksisi alan 58 hastanın ataklarda çekilen toraks BT bulguları incelendi. Bu hastalardan 23 tanesine BT çekildiği tespit edildi. Bunlardan 9 (%45,4) hastanın BT bulguları normal gelirken, 7'ser (%30,4) hastada fungal enfeksiyon (%27,3) ve pnömonik konsolidasyon (%24,2) ile uyumlu tomografi bulgularının olduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.45'te gösterilmiştir.

Tablo 4.45 Antifungal Profilaksi Alan Hastaların Toraks BT Bulguları

BT Bulguları	n	%
Normal	9	39,1
Fungal enfeksiyon	7	30,4
Pnömonik konsolidasyon	7	30,4
Toplam	23	100

Antifungal profilaksi alan hastaların aldıkları antifungal profilaksi ilaçları incelendi. En sık kullanılan antifungal ajan 41 (%70,7) vakada vorikonazol, 9 (%15,5) vakada posakonazol olarak görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.46'da gösterilmiştir.

Tablo 4.46 Antifungal Profilakside Kullanılan İlaçlar

BT Bulguları	n	%
Vorikonazol	41	70,7
Posakonazol	9	15,5
Flukonazol	5	8,7
İtrakonazol	3	5,1

Lösemili hastaların nötropenik ataklarında aldıkları antibiyotikler incelenirken, monoterapi alanlar, kombine tedavi alanlar ve gram pozitiflere yönelik tedavi alanlar şeklinde değerlendirildi. Atak boyunca sadece monoterapi alan, 139 (%19,5) vaka

görülmektedir. Monoterapi verilen vakalarda ise en sık tercih edilen antibiyotik sefepim, en az ise imipenem olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.47’de gösterilmiştir.

Tablo 4.47 Tedavide Monoterapi Alanların Oranı

Monoterapi	n	%
Sefepim	86	12,1
Meropenem	6	0,8
Piperasilin-Tazobactam	38	5,3
Sulperazon	8	1,1
İmipenem	1	0,1
Monoterapi Almayanlar	573	80,5
Toplam	712	100

Atakların 118’inin (%16,6) sadece aminoglikozidli kombinasyon tedavisi aldığı görülmektedir. En sık verilen ikili kombine tedavi piperasilin-tazobactam+amikasin tedavisi, en az sıklıkla verilen ikili kombine tedavi ise sefepim+amikasin tedavisidir. Ayrıntılı bilgi 4.48’de gösterilmiştir.

Tablo 4.48 Tedavide Aminoglikozitli Kombine Alanların Oranı

2’li Kombine Tedavi	n	%
Sefepim+Amikasin	3	0,4
Meropenem+Amikasin	17	2,4
Piperasilin-Tazobactam+Amikasin	82	11,5
Sulperazon+Amikasin	12	1,7
İmipenem+Amikasin	4	0,6
Kombine Tedavi Almayanlar	594	83,4
Toplam	712	100

Aminoglikozitli kombine tedavi alan hastalar ile monoterapi alan hastaların hastanede yatış süreleri ve ateşli gün sayıları ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için bağımsız gruplar için t-Testi analizi yürütülmüştür. Aminoglikozidli kombine tedavi alan hastalar ile monoterapi alan hastaların hastanede yatış süresi ve ateşli gün sayıları ortalamalarının, anlamlı olarak birbirinden farklı olmadığı görüldü [$p > 0, 05$]. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.49’da gösterilmiştir.

Tablo 4.49 Aminoglikozitli Kombine ile Monoterapi Alan Hastaların Hastanede Yatış Süresi ve Ateşli Gün Sayısı Bakımından Karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi	n	Ort.	S	% 98 Güven Aralığı		t	p
					En Düşük	En Yüksek		
Hastanede Yatış Süresi	Mono	139	8,16	4,55	-1,543	0,572	-,905	0,367
	2'li	118	8,64	3,97				
Ateşli Gün Sayısı	Mono	139	1,86	0,88	-0,366	0,092	-1,175	0,241
	2'li	118	2,00	0,99				

Ayrıca atakların 318'inde (%44,7) gram pozitif tedavi, 324'ünde (%45,5) antifungal tedavi ve 121'inde (%17) ise antiviral tedavi eklendiği görüldü. Antiviral tedavide en sıklıkla (%59,5) oseltamivir kullanılırken en az sıklıkla (%3,3) ise gansiklovir ve ribavirin kullanıldığı görüldü. Tablo 4.50'de gösterilmiştir.

Tablo 4.50 Antiviral Tedavi Oranları

Antiviral Tedavi	n	%
Asiklovir	41	33,9
Gansiklovir	4	3,3
Oseltamivir	72	59,5
Rivavirin	4	3,3
Toplam	121	100

Destek tedavilerine bakıldığı zaman atakların %93,4'ünde G-CSF kullanılmış olup %4,5'ine granülosit süspansiyonu, %5,4'üne ise IVIG verildiği tespit edildi. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.51'de gösterilmiştir.

Tablo 4.51 Ataklarda Verilen G-CSF, Granülosit Süspansiyonu ve IVIG Oranları

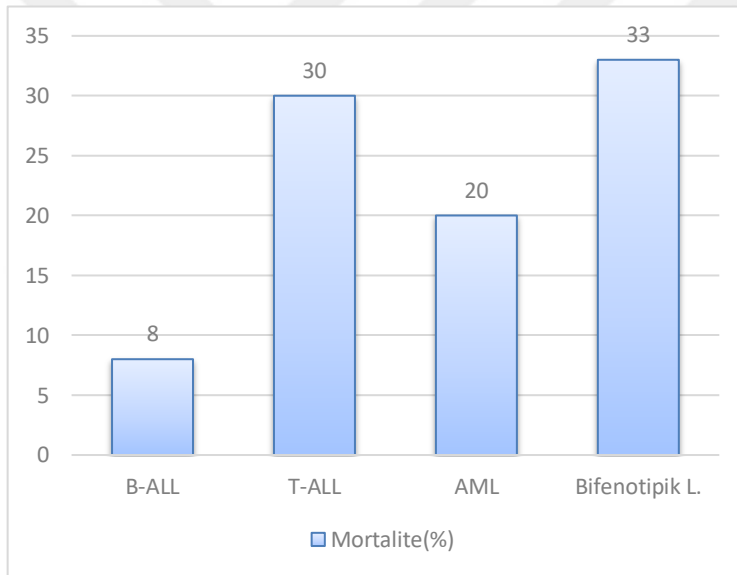
	G-CSF		Granülosit Süsp.		IVIG İhtiyacı	
	n	%	n	%	n	%
Yok	47	6,6	680	95,5	672	94,4
Var	665	93,4	32	4,5	40	5,6
Toplam	712	100	712	100	712	100

Ayrıca granülosit süspansiyonu alan 32 hastanın 22'sinde(%68,7) kan kültüründe üreme tespit edilmiş olup, 11 tanesi gram negatif sepsisi, 10 tanesi gram pozitif sepsisi ve 1 tanesi de maya sepsisidir. Bu hastalarda fungal pnömoni oranı %25 bulundu.

Bu çalışma kapsamında, mortaliteyi değerlendirmek için ölen hastalar ayrı ele alındı. Toplamda 237 vakanın olduğu çalışmamızda 29 (%12,2) hasta vefat etmiştir. Vakaların 15'i B-ALL, 6'sı T-ALL, 8'i ise AML ve 1 hasta da bifenotipik lösemi tanısına sahiptir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında 15'i kız, 14'ü erkektir. Yaş ortalaması 9,30+0,65 yıldır. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.52'de gösterilmiştir. Lösemi tipine göre mortalite yüzdesi ise Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.52 Ölen Hastaların Cinsiyet ve Lösemi Dağılımı

Cinsiyet	n	%	Tanı	n	%
Kız	15	51,7	B-Hücreli ALL	14	48,3
Erkek	14	48,3	T-Hücreli ALL	6	20,7
Toplam	29	100,0	AML	8	27,6
			Bifenotipik L.	1	3,4



Şekil 4.4 Lösemi Tipine Göre Mortalite Yüzdesi

Ölen vakaların remisyon durumları incelendi. Elde edilen sonuçlar 5 (%17,2) vakanın remisyonda olmadığını, 4 (%13,8) vakanın relaps olduğunu gösterdi. Hastaların risk grupları değerlendirildiğinde 17 vaka, yani ölen hastaların %58,6'sını yüksek risk grubundaki hastaların oluşturduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.53'de gösterilmiştir.

Tablo 4.53 Ölen Vakaların Remisyon Durumları- Risk Grupları

Remisyon Durumu	n	%	Risk Faktörü	n	%
Remisyonunda	20	69,0	Yüksek	17	58,6
Remisyonunda değil	5	17,2	Orta	7	24,1
Relaps	4	13,8	Düşük	5	17,2
Toplam	29	100	Toplam	29	100

Ölen vakaların hangi kemoterapi protokollerinde oldukları incelendiğinde, en sık görülen kemoterapi protokolünün 20 vaka (%69) indüksiyon tedavisinde olduğu tespit edildi. 7 vakanın konsolidasyon, 2 vakanın ise reindüksiyon tedavisi aldığı gözlemlendi. Ölen vakalar ile yaşayan vakaların kemoterapi protokollerine göre dağılımları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için Ki-kare analizi yapılmıştır. Buna göre ölen vakaların indüksiyon oranı, diğer vakalara oranla anlamlı daha yüksek olduğu görüldü [$\chi^2(4)= 22,84, p <0,01$]. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.54'te gösterilmiştir.

Tablo 4.54 Ölen ve Diğer Vakaların Kemoterapi Protokolleri

Kemoterapi Protokolü	Ölen Vakalar		Yaşayan Vakalar	
	n	%	n	%
İndüksiyon	20	69	204	29,9
Konsolidasyon	7	24,1	207	30,3
Reindüksiyon	2	6,9	66	9,7
İdame	0	0	187	27,4
Yoğunlaştırma	0	0	19	2,8
Toplam	29	100	683	100,0

Ölen vakaların ek hastalıklarına ilişkin oranlar incelendi. Sonuçlar sadece 8 vakada ek bir hastalığın rapor edildiğini göstermektedir. Bunların da 5 tanesini Down sendromu oluştururken, birer vakada ise MDS, medulloblastom ve serebral palsi (CP) rapor edilmiştir. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.55'te gösterilmiştir.

Tablo 4.55 Ölen Vakaların Ek Hastalıkları

Ek hastalık	n	%
Yok	21	72,4
Down Sendromu	5	17,2
MDS	1	3,4
Medulloblastom	1	3,4
CP	1	3,4
Toplam	29	100

Ölen vakaların ateşli gün sayısı ortalaması $16,66 \pm 12,52$ gün, nötropeni süresi ortalaması $22,28 \pm 15,39$ gün, hastanede yatış günü ortalaması $31,24 \pm 22,92$ gün olarak hesaplandı. Tablo 4.56’da gösterilmiştir.

Tablo 4.56 Ölen Vakaların Nötropeni Süresi, Ateşli Gün ve Hastanede Yatış Süresi

Değişkenler	n	En Düşük	En Yüksek	Ort.	S
Nötropeni süresi	29	5	60	22,28	15,385
Ateşli gün sayısı	29	3	57	16,66	12,516
Hastanede yatış süresi	29	5	85	31,24	22,920

Ölen vakaları, yaşayan vakalarla nötropeni süresi, ateşli gün sayısı ve hastanede yatış günü sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için üç ayrı Mann-Whitney U analizi yapıldı. Buna göre ölen vakaların nötropeni süresi, ateşli gün sayısı ve hastanede yatış süreleri yaşayan vakalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu [$z(710) = 4,43, p < 0,001, z(710) = 4,43, p < 0,001, z(710) = 4,43, p < 0,001$]. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.57’de gösterilmiştir.

Tablo 4.57 Ölen Vakaların Diğer Vakalarla Nötropeni Süresi, Ateşli Gün ve Hastanede Yatış Süresi Sıra Ortalamaları açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Vakalar	n	Sıra Ortalaması		z	p
			Ortanca			
Hastanede yatış süresi	Ölen Vakalar	29	521,52	28	-4,425	0,001
	Yaşayan Vakalar	683	349,49	10		
Ateşli gün sayısı	Ölen Vakalar	29	624,88	14	-7,295	0,001
	Yaşayan Vakalar	683	345,10	3		
Nötropeni süresi	Ölen Vakalar	29	581,05	20	-6,077	0,001
	Yaşayan Vakalar	681	345,90	5		

Ölen vakalarda ilk başvurudaki nötrofil sayılarının dağılımı incelendiğinde en yüksek oranı nötrofil sayısı ≤ 100 mm³/L olan atakların oluşturduğu görülmektedir. Ölen vakaların yaşayan vakalar ile nötrofil sayısı oranlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için yürütülen Ki-kare analizi sonucunda ölen vakaların çok ağır nötropeni (nötrofil <100 mm³/L) sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü [$\chi^2(2) = 6,28$, $p < 0,05$]. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.58’de gösterilmiştir.

Tablo 4.58 Ölen Vakalarda İlk Başvurudaki Nötrofil Sayıları

Nötrofil Sayısı (mm ³ /L)	Ölen Vakalar		Diğer Vakalar	
	n	%	n	%
≤ 100	21	72,4	338	49,5
101-500	6	20,7	206	30,2
≥ 501	2	6,9	139	20,4
Toplam	29	100	683	100,0

Ölen vakalarda CRP ve sedimantasyon değerlerine ilişkin betimsel istatistikler incelendi. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde ilk CRP ortalamasının 93,93±85,53 mg/L, son CRP ortalamasının 162,83±122,05 mg/L, ilk sedimantasyon ortalamasının 31,52±31,99 mm/saat, son sedimantasyon ortalamasının 46,38±45,38 mm/saat olduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.59’da gösterilmiştir.

Tablo 4.59 Ölen Vakalarda CRP ve Sedimantasyon Değerleri

Değişkenler	n	En Düşük	En Yüksek	Ort.	S
İlk CRP	29	0	307	93,93	85,53
Son CRP	29	0	436	162,83	122,05
İlk Sedim	29	1	114	31,52	31,99
Son Sedim	29	2	136	46,38	45,38

Ölen vakalarda kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar incelendi. Bakteriyemi oranı %68 saptandı. Gram negatif organizmalar baskındı ve en sık görülen mikroorganizmalar (n=4, %13,8) ise Klebsiella ve Enterokoktu. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.60'da gösterilmiştir.

Tablo 4.60 Ölen Vakaların Kan Kültüründeki Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%	Mikroorganizmalar	n	%
Negatif	9	31	Maya Mantarı	2	6,9
Klebsiella	4	13,8	Psödomonas	2	6,9
Klebsiella (ESBL+)	1	3,4	Staphylococcus	2	6,9
Enterokok	4	13,8	Acinetobacter	1	3,4
E.coli	2	6,9	Rothia Dentocarinosa	1	3,4
E.coli (ESBL+)	1	3,4	Toplam	29	100

Ölen vakalarda, idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelendi. Elde edilen sonuçlara göre sadece üç vakada mikroorganizmaların ürediğini görüldü. Vakaların birinde E.coli, diğerinde enterokok, bir diğerinde ise Klebsiella ve enterobacter olduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.61'de gösterilmiştir.

Tablo 4.61 Ölen Vakaların İdrar Kültüründeki Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%
Negatif	26	89,7
E.coli	1	3,4
Klebsiella+ Enterobacter	1	3,4
Enterokok	1	3,4
Toplam	29	100

Ölen vakalardan alınan boğaz/balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde elde edilen sonuçlar 7 (%24,1) vakada mikroorganizmaların ürediğini

göstermektedir. Üç vakada E.coli ürerken birer vakada ise Klebsiella, Maya mantarı, Staph, Enterobacter ürediği görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.62’de gösterilmiştir.

Tablo 4.62 Ölen Vakaların Boğaz/Balgam Kültüründeki Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	n	%
Negatif	22	75,9
E.Coli	3	10,3
Klebsiella	1	3,4
Maya Mantarı	1	3,4
Staphylococcus	1	3,4
Enterobacter	1	3,4
Toplam	29	100

Ölen vakalardan alınan solunum yolu viral panelleri incelendi. Elde edilen sonuçlara göre, alınan 9 vakanın (%31), 4’ü (%13,8) negatif, 1’er (%3,4) vakada ise RSV, Rhinovirus, Parainfluenza + İnfluenza, İnfluenza ve Coronavirus 229e tespit edildi. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.63’de gösterilmiştir.

Tablo 4.63 Ölen Vakaların Solunum Yolu Viral Panelleri

SYVP	n	%
Alınmamış	20	69,0
Negatif	4	13,8
RSV	1	3,4
Rhinovirus	1	3,4
Parainfluenza + İnfluenza	1	3,4
İnfluenza	1	3,4
Coronavirus 229e	1	3,4
Toplam	29	100

Ölen vakalardaki katater durumunun dağılımı incelendiğinde, 17 (%58,6) vakanın katater varlığı tespit edildi. Katateri olan hastaların 12 tanesi geçici santral katater, 5 tanesinin kalıcı port katater olduğu görüldü. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.64’te gösterilmiştir.

Tablo 4.64 Ölen Vakalarda Katater Durumunun Dağılımı

Katater Varlığı	n	%
Katater Yok	12	41,4
Santral Katater	12	41,4
Port Katater	5	17,2
Toplam	29	100

Ölen vakalarda Toraks BT bulguları incelendiğinde, tomografisi çekilen 3 (%10,3) vakanın BT'si normal, 8 (%37,9) vakada pnömonik konsolidasyon ve 6 (%20,6) vakada fungal enfeksiyon varlığı görüldü. Tablo 4.65'te gösterilmiştir.

Tablo 4.65 Ölen Vakaların Toraks BT Bulguları

Toraks BT	n	%
Çekilmemiş	6	20,7
Normal	3	10,3
Fungal Enfeksiyon	5	17,2
Fungal Enfeksiyon ve Plevral Efüzyon	1	3,4
Pnömonik Konsolidasyon	8	27,6
Pnömonik Konsolidasyon ve Plevral Efüzyon	2	6,9
Pnömonik Konsolidasyon ve Pulmoner Emboli	1	3,4
Plevral Efüzyon	2	6,9
Plevral Efüzyon ve Pulmoner Emboli	1	3,4
Toplam	29	100

Ölen vakaların 14'üne (%48,3) GTX, 12'sine (%41,4) IVIG verildiği görüldü. Ayrıca 3 (%10,3) vakanın antifungal profilaksi aldığı tespit edildi. Tablo 4.66'da gösterilmiştir.

Tablo 4.66 Ölen Vakalarda Destek Tedavi Kullanım Oranları

	Granülosit Süspansiyonu		IVIG İhtiyacı		Antifungal Profilaksi	
	n	%	n	%	n	%
Yok	15	51,7	17	58,6	26	89,7
Var	14	48,3	12	41,4	3	10,3
Toplam	29	100	29	100	29	100,0

5. TARTIŞMA

Kanser, kazalardan sonra 0-14 yaş arası çocuklarda ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluşturur. Lösemilerin ise yaklaşık %97'sinden akut lösemiler sorumludur (Todd ve ark 2016). Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %80'i ALL, %17'si AML ve %3'ü kronik miyeloid lösemidir. Dünya genelinde ALL ve AML insidans oranlarında bazı değişiklikler vardır (Metayer ve ark 2014). Çalışmamızdaki akut lösemi tanılı 237 hastamız da literatür ile benzer olarak %82,2 si ALL, %16,5'i AML, %1,3'ü ise bifenotipik lösemi tanısı almıştır.

Akut lenfoblastik lösemilerin %80-85'i B hücre ilişkili antijenler ve B hücre prekürsörleri, %15'i T hücre prekürsörlerini bulundurmaktadır (Rabin ve ark 2015). Akut myeloblastik lösemilerin morfolojik dağılımlarında da farklıklar görülebilmektedir. Anak ve arkadaşlarının 2012 yılındaki makalesinde %27-30 AML-M2, %16-25 AML-M4, %12-21 AML-M1 ve %13-22 AML-M5 sıklığından bahsetmektedir (Anak ve ark 2012). Yümlü'nün 2009 yılında yaptığı tez çalışmasında lösemilerde AML oranını %19,4 bulmuş olup, morfolojik tiplendirmede dağılım oranlarını ise AML-M2 (%25), AML-M0 (%19,4), AML-M4 (%19,4), AML-M3 (%13,9) olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ALL'li olgularımızın literatürle benzer olarak %89,7'sini B-ALL, %10,3'ünü T-ALL oluşturmaktadır. Akut myeloblastik lösemili vakalarımızın FAB sınıflamasına göre dağılım sıklığı ise %28,2'si M0, %17,9'u M3, %15,4'ü M4 tipi olarak bulunmuştur.

Akut lenfoblastik lösemi iki ile beş yaş arasında pik yapmaktadır. Ülkemizde erkek/kız oranı 1,2'dir. Cinsiyet, prognoz açısından önemlidir; ALL, pubertal dönemde daha belirgin olmakla birlikte, erkeklerde daha yüksek insidansa görülmektedir. Bu fark, T hücreli ALL'de erkek cinsiyet sıklığının fazla olması ve iyi DNA (deoksi ribonükleik asit) indeksinin az olmasına bağlanmaktadır (Yöntem ve ark 2018). Karpuz ve arkadaşlarının 2017 yılında akut lösemili 97 hastada yaptığı çalışmada olguların erkek/kız oranı 1,7 olup, yaş ortalamasını ise $6.0 \pm 4,1$ yıl (2 ay -17 yaş) olarak bulmuşlardır. Ayrıca ALL ve AML gruplarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımının benzer olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz 237 hastamızın ise erkek/kız oranı 1,27 iken, ataklardaki oran 1,34 gelmiştir. Bu da erkeklerin kızlardan biraz daha fazla atağa girdiğini bize göstermektedir. Çalışmamızda cinsiyet farklılığının lösemi tipine göre dağılıma baktığımızda literatür ile benzer olarak

B-ALL'de erkek/kız oranı 1,24, T-ALL'de erkek/kız oranı 4/1 iken, AML'de cinsiyet arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastalarımızın yaş ortalaması $7,06 \pm 4,63$ yıl olup, bu ortalama B-ALL'de $6,28 \pm 4,14$ yıl, T-ALL'de $9,84 \pm 5,31$ yıl, AML'de ise $9,20 \pm 5,33$ yıl olarak bulunmuştur.

Akut lösemilerin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler ile birlikte, çevresel etkenler, viral enfeksiyonlar ve immün yetmezlikler çocukluk çağı lösemilerinin gelişmesinde önemli faktörlerdendir (Rabin ve ark 2015). Bazı genetik sendromlar (örneğin, Down sendromu, nörofibromatozis tip 1, Bloom sendromu, ataksi-telanjiektazi) ALL riski ile ilişkilidir (Açlık ve ark 2015). Down sendromunda yaşam boyu lösemi riski %1-1,5 arasındadır (Malinge ne ark 2009). Lösemiye yatkınlık yapan diğer bir durum ise MDS'dir. Myelodisplastik sendrom sitopeni ile karakterize, hematopoietik kök hücrelerin klonal bir hastalığıdır. Hastalarda kemik iliğinde hücre yapılmamasına bağlı komplikasyonlardan, akut lösemiye kadar geniş bir yelpazede risk tanımlanır (Ateş ve ark 2009). Çalışmamızdaki 237 akut lösemili hastalarımızın %91,5 kadarında ek hastalık olmadan lösemi tanısı almıştır. Kalan %8,5'lük kısımda ise eşlik eden ek hastalık olarak en sık Down sendromu, ikinci sıklıkta MDS tespit edilmiştir. Down sendromlu hastalarımızın 8 tanesi ALL, 1 tanesi AML tanısı almıştır. Myelodisplastik zeminde lösemi gelişen hastalarımızın da biri AML-M5, diğeri AML-M1 tanısı almış olup AML-M5 olan hastamız ölmüştür.

Akut lenfoblastik lösemi gibi heterojen bir hastalık grubunda, tam yanıt, toplam ve lösemisiz yaşam süresine etkili klinik, immünojenotipik, sitogenetik ve tedaviye yanıt ile ilişkili pek çok prognostik faktör bilinmektedir. Çok farklı risk faktörleri arasından bağımsız prognostik değeri olduğu ispatlanan 4-5 parametre (yaş, lökosit sayısı, immunolojik alt tip ve Ph kromozomu) ile hastalar tedavi öncesinde risk bakımından sınıflandırılmaktadır. Minimal toksisite ile yüksek kür oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Geleneksel risk faktörleri yanında, günümüzde olgular başlangıçta, klinik, immunolojik ve genetik özelliklerine göre risk gruplarına ayrılmakta ve sonuca göre tedavi rejimleri değişmektedir (Tekgündüz ve ark 2010). Özdemir ve arkadaşlarının ALL'li olgularda 299 nötropenik ateş atağını inceledikleri çalışmasında hasta başına düşen ortalama atak sayısı $2,5 \pm 1,58$ olup yüksek riskli hastaların daha fazla atağa girdiğini ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca

ataklar arasında cinsiyet olarak anlamlı farklılık göstermemişlerdir (Özdemir ve ark 2016). Çalışmamızdaki ALL tanılı hastalarımızın %29,3'ü yüksek risk, AML tanılı hastalarımızın ise %71,8'i yüksek risk grubundadır. Hasta başına düşen ortalama nötropenik ateş atak sayısı $3\pm 2,03$ olmakla beraber, AML'de ALL'ye göre hasta başına düşen atak sayısı daha fazla bulundu. Ayrıca atakların hastalık risk gruplarına göre dağılımına bakıldığında ise AML'li yüksek risk grubunda olan hastalarımızın düşük risk grubuna göre daha fazla nötropenik ateş atağına girdiği görülmüştür. Bu durum da nötropenik ateş atağı için akut lenfoblastik lösemiler için lösemi risk grubu dışında başka faktörlerin de atak sayısını etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca düşük risk de olsa indüksiyon sonrasında bening sitopeniler ve immunsupresyon gelişmesi sebebiyle nötropenik ateş riski artmaktadır.

Akut lösemili çocukların tedavisi, indüksiyon, konsolidasyon, idame, bakım gibi çeşitli evrelere ayrılmış ve merkezi sinir sistemine (SSS) yönelik terapiyi içeren çok ilaçlı bir rejimin uygulanmasını içerir. Spesifik rejim immünofenotip ve risk kategorisine bağlı olarak değişse de çoğu tedavi protokolünün tamamlanması iki ila üç yıl sürer. Lösemi tanısı alan çocuklar tanı anında fonksiyonel olarak nötropenik ve lenfopeniktirler. Kemoterapi etkisi ile de daha ileri miyelosupresyon gelişir. Bu çocuklar sistemik bakteriyel, mantar ve viral enfeksiyonların gelişimine daha duyarlıdır. Enfeksiyonlar bu popülasyonda tedaviye bağlı ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Enfeksiyona bağlı mortalite, en sık İndüksiyon tedavisi sırasında görülürken %48, bu oran konsolidasyon sırasında %9, gecikmiş yoğunlaştırmada %23 ve idame tedavisinde %20 şeklinde belirtilmektedir. Altta yatan Down sendromu tüm tedavi dönemlerinde yüksek sepsis oranı nedeniyle önemli ölçüde artmış ölüm riski ile ilişkilendirilir. (Horton ve ark 2020). Altınel'in 2009 yılındaki tez çalışmasında ALL'li olgularının nötropenik ateş ataklarının, %67,7 atak hastalık remisyonunda ve tedavileri devam etmekteyken ve bunların %32'si remisyon indüksiyon tedavisi sırasında, %6'sı konsolidasyon, %36,6'sı yüksek risk idame, %14,3'ü düşük risk idame ve %10'u reindüksiyon tedavisi almaktayken geliştiğini saptamıştır. Yine aynı tez çalışmasında AML tanısı ile izlenen hastalarının nötropenik ateş ataklarının %19'u remisyon indüksiyon, %21'i konsolidasyon ve %59'u yüksek doz ARA-C tedavisi sırasında geliştiğini belirtmiştir (Altınel 2009). Çalışmamızdaki 712 nötropenik ateş atağını

değerlendirdiğimiz hastalarımızın da %31,6'sı indüksiyon tedavisindeyken, %29,9 konsolidasyon ve %26,3 idame tedavi alırken nötropenik ateş atağına girdiği tespit edilmiştir. Ayrıca hastalarımızın %96,6'sı remisyonda ve tedavilerini alırken atağına girmiş olup, %1,8 hastamız relaps protokolünderken ve %1,5 hastamız ise hastalığı remisyon ile kontrol altına alınamamışken atağına girdiği görülmüştür.

Nötropenik ateş, altta yatan malign hastalık ve tedavisi sırasında gelişen bağışıklık yetersizliği nedeniyle oluşan yaşamı tehdit eden bir sorundur. Özellikle steroid alan nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt elde edilemediği için, ciddi bir enfeksiyonun minimal belirtilerle ortaya çıkabileceği, bu hastalarda sıklıkla enfeksiyonun tek bulgusunun ateş olabileceği ya da ateş olmadan da nötropenik hastanın enfekte olabileceği, ateşin subfebril seyredebileceği unutulmamalıdır (Clarke ve ark 2013). Çalışmamızdaki hastalarımızın da ateş dışındaki ek şikayetlerini değerlendirdiğimizde %44,5'inde ateş dışında ek semptom görülmemiş olup, ek semptomu olanlarda ise en sık öksürük ve solunum sistemine ait semptomlar (%25,1), daha sonra gastrointestinal sistem semptomlarından ishal (%11,1) ve karın ağrısı (%6,3), %6,2 olguda ise ağız yarası ek semptom olarak tespit edilmiştir.

Nötropenik ateş döneminde mikrobiyolojik olarak dökümanente edilen, kesin enfeksiyon etkeni belirlenmiş hastalar ancak %32-50'sini oluşturmaktadır. Febril nötropenili hastalarda bakteriyemi oranı %20-46,5 olarak bildirilmektedir. Bakteriyemi dışında sırasıyla ağız-boğaz bölgesinin enfeksiyonları (%18,5), deri yumuşak doku enfeksiyonları (%14), solunum yolu (%11), gastro intestinal sistem, (%6) idrar yolu enfeksiyonları görülür (%2) (Gürler 2016). İkiyüz febril nötropenik atağın incelediği bir çalışmada, atakların %40,5'inde klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı %36,5'inde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %23'ünde herhangi bir enfeksiyon odağı olmadığı raporlanmıştır. Ataklarında klinik olarak en sık görülen enfeksiyon odağının mukozit (%33,4) ve pnömoni (%24,7) olduğunu göstermişlerdir (Düzenli Kar ve ark 2017). Bizim çalışmamızda literatürle benzer olarak klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı %50,8 olup en sık rapor edilen fizik muayene bulguları oral mukozit (%30,8), pnömoni (%17,1), üst solunum yolu enfeksiyonu (6,5) ve anal fissür ve/veya apse (%4,1) olarak bulunmuştur.

Enfeksiyon gelişmesinde nötropeninin derecesi ve süresi çok önemli bir faktördür (Gürler 2016). Nötropenik ateş ataklarının incelendiği bir çalışmada lösemili

olguların ortalama nütropeni süresini 9,3 gün, hastanede yatış süresi ortalama 15,9 gün, MNS sayısının 100 m³/L altında olan hastaların hastane yatışlarının daha uzun olduğunu göstermişlerdir (Erbey ve ark 2010). Çalışmamızdaki lösemili olgularımızın nütropeni süresi ortalaması 8,21 gün, hastanede yatış günü ortalaması 15,33 gün, ateşli gün sayısı ortalaması 5,01 gün olup nütropeni süresi uzadıkça hem ateşli gün sayısı hem de hastane yatış süresinin uzadığı görülmektedir. Hastalarımızın ataklardaki MNS sayılarına baktığımızda ise %50,4'ünü 100 m³/L altında olduğu, %80,2'sinin de 500 m³/L altında olduğu görülmüştür. Ayrıca 506 nütropenik atağın incelendiği bir çalışmada AML'li olguların nütropeni derinliği ve süresinin ALL'li olgulara göre daha uzun olduğu gösterilmiş ve bunun da hastane yatışındaki uzama, yoğun bakım ihtiyacında artma, sepsis ve hemodinamik anstabilite riskini artırdığı gösterilmiş (Ducasse ve ark 2014). Çalışmamızda da benzer şekilde AML'li hastalarımızın nütropeni süresi, ateşli gün sayısı ve hastanede yatış süresi ALL'li hastalarımıza göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yine çalışmamızda ölen hastalarımızın ağır nütropeni oranı ve nütropeni süresi, yaşayan hastalarımızla kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve bu da nütropeni derecesinin nütropenik ateş gelişmesi ve hastanın prognozu açısından oldukça belirleyici bir etken olduğunu bize göstermektedir.

C-reaktif protein, nütropenik çocuklarda enfeksiyonun ve ayrıca antibiyotik tedavisinin etkinliğinin belirlenmesinde yararlı bir göstergedir. Yapılan çalışmalarda belgelenmiş ve muhtemel enfeksiyon epizodları sırasında CRP pozitifliği, bilinmeyen ateşli epizodlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup, antibiyotik tedavisinin 7. gününde normale döndüğü görülmüştür. (Avabratha ve ark 2009). Çalışmamızdaki nütropenik ateş ataklarındaki hastaların da ilk CRP değerleri 56 mg/L, son CRP değerlerinin 19 mg/L olduğu görülmüştür, bu da tedavi yanıtını değerlendirmede önemli bir parametredir.

Serum immunglobulin düzeylerinin prognostik faktörlere etkisine yönelik literatürde yeterli veriler yoktur. Chandra'nın 1972 de yaptığı bir çalışmada 29 akut lösemili çocuk ile anne ve kardeşlerinin serum immunglobulin düzeyleri incelenmiş, akut lösemili çocukların kontrol grubuna göre serum IgG düzeylerini düşük bulmuş, akut lösemili çocukların yenidoğan kardeşlerinin kord kanlarında serum IgM anlamlı yüksek görülmüş; 2-10 yaş arası kardeşlerin ise serum IgG düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Akut lösemili çocukların annesinde ise serum IgG ve

IgM değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar. Bu alışma ile etkilenen kardeşlerin intrauterin yaşamında bazı antijenik uyarıcıların varlığını ve immünglobulin anormalliklerinin patojenik olarak lösemik süreçle ilişkili olabileceği ileri srmuştr (Chandra 1972). Bir başka çalışmalarda Potapnev ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları makalede B-ALL’li çocuklar için normal serum IgG seviyesinin iyi prognozla ilişkili olduğunu öne srmuştr (Potapnev ve ark 2004). Yine başka bir makalede düşük serum IgM değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Smith ve ark 1996). Bizim alışmamızda da 237 akut lösemili hastanın tanı anında bazal olarak 81 tanesinin serum IgG, 70 tanesinin serum IgM değerleri mevcuttu. Düşük serum IgG oranı %33,3’n oluştururken, bu düşük değerdeki hastaların çoğu yüksek risk lösemi grubuna dahil edilmiş olanlardı. Serum IgM değeri düşük saptananlar %38,6’sını oluştururken, normal gelenler ile düşük gelenler arasında lösemi riks grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu veriler işığında serum immünglobulin düzeylerinin prognoz üzerine etkisi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Enfeksiyon etkeni bakteriler yıllar içinde değişiklik göstermiştir. Tedavi veya profilakside kullanılan antibiyotikler, hastaya uygulanan işlemlerin (kateter gibi) sıklığının bu değişiklikte önemli bir rolü vardır. Enfeksiyon etkenleri olarak,1970’li yıllarda hatta öncesinde Gram negatif bakteriler daha çok izole edilmekteyken 1980’li yıllara gelindiğinde Gram pozitif bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda artış gözlenmiştir (Klustersky 2014). Son zamanlarda, bazı raporlar gram-pozitif bakteriyemi artışımın olduğunu göstermektedir (Karimi ve ark 2018). Bu durum kataterlerin artan kullanımına ve gastrointestinal sistemin aerobik gram-negatif organizmalarını baskılayan florokinolon profilaksi kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Mortalitenin de gram-pozitif bakteriyemi hastalarında gram-negatif bakteriyemi olan hastalara göre daha düşük olduğu literatürde belirtilmektedir (Gustinetti ve ark 2016). 2000 yılında, ABD’deki hematolojik maligniteli hastaların sepsis oranlarının %76’sının gram pozitif etkenlerle olduğu ve en sık olarak da koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar ve enterokokların izole edildiği gösterilmiş (Wisplinghoff ve ark 2003). Bakteriyemilere yönelik epidemiyolojik çalışmalarda, gram negatif enfeksiyonlarda ise Escherichia coli (E. Coli) en sık izole edilen patojen olarak belirtilmektedir (Gustinetti ve ark 2016). Ülkemizden Düzenli Kar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan kültüründe en sık izole edilen etken %47,2 gram negatif, %38,2 gram pozitif, %9,1 fungal etken olurken; gram negatif etkenler içerisinde en sık görülenler Klebsiella türleri

(%30,8), gram pozitif etkenler içerisinde en sık görülenler Staphylococcus türleri (%85,7) olarak gösterilmiştir. İdrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmanın E.coli olduğunu belirtmişlerdir (Düzenli Kar ve ark 2017). Başka bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonunun sıklığı %8,6 olarak gösterilmiştir (Sandoval ve ark 2012). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi. Bakteriyemi oranı %19,8 idi ve izole edilen etkenlerin %49,6'ı gram pozitif, %46,7'si gram negatif, %3,7'si fungal etken olarak bulundu. Gram pozitifler içinde en sık izole edilen %16,3 ile KNS, gram negatifler içinde en sık izole edilen etkeni %12,6 ile E.coli oluşturdu. İdrar kültüründe üreme oranı %9,8 olup en sık izole edilen etken yine E.coli oldu. Boğaz/balgam kültüründe de en sık etken %21,8 ile E.coli ve Klebsiella olarak bulundu. Gaita tetkik /kültüründe ise en sık amip kist ve trofozoitleri görülmüştür.

Nötropenik ateşte bakteriyel enfeksiyonlar genellikle erken dönemde gözlenirken, nötropenin süresi ve derinliği arttıkça fungal enfeksiyonların görülme sıklığı da artar. Candida başta olmak üzere son yıllarda giderek artan oranda görülen invaziv fungal enfeksiyonlar bu hastalarda mortalite ve morbiditenin hala önemli bir nedenidir (Karaman ve ark 2016). İnvaziv fungal enfeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastalar, AML, yüksek riskli ALL, relap ALL ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) geçiren çocuklardır. Uzun süreli nötropenisi olan çocuklar ve yüksek doz kortikosteroid alan çocuklar da yüksek risk altındadır (Lehrnbecher ve ark 2017). Bazı çalışmalarda yüksek riskli ALL olgularında invaziv mantar enfeksiyonu sıklığının fazla olduğu belirtilmiştir (Özdemir ve ark 2016). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 57 immunsuprese lösemik hastaya çekilen akciğer BT bulguları incelenmiş ve fungal enfeksiyonlar, febril nötropenik hastalarda en sık rastlanan enfeksiyon olarak belirlenmiştir (Demirkazık ve ark 2008). Yine ülkemizden 215 nötropenik ateş atağının incelendiği bir çalışmada akciğer BT'si ile değerlendirilen olguların %60'ında alt solunum yolu enfeksiyonu, %34'ünde ise invaziv fungal enfeksiyon lehine bulgu saptandığı gösterilmiştir (Altınel ve ark 2012). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada lösemili çocuklarda infaziv fungal enfeksiyon sıklığınının %34 olduğu, nötropenin süresi ve relaps lösemisinin bu riski artırdığı gösterilmiştir (Üstün Elmas 2018). Akut lösemi tedavisi alan 187 çocuğun 319 nötropenik ateş atağının prospektif incelendiği bir başka çalışmada ise invaziv fungal enfeksiyon sıklığınının %22,97 olduğu, mortalitesinin ise %9,45 olduğu gösterilmiştir (Kumar ve ark 2018). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak nötropenik ateş atağındaki hastalarımızda, toraks BT çekilenlerin %27,3'ünde

fungus pnömoni tespit edilmiş olup bunların %54,7'si B-ALL, %9,4'ü T-ALL, %35,8'i AML idi. %51'i yüksek risk grubundaydı ve kemoterapi olarak %47,2'si indüksiyon tedavisi almaktaydı. Ortalama nötrofil sayıları 93 m³/L, ortalama nötropeni süreleri 17,98 gün, ortalama ateşli gün sayıları 12,3 gün ve ortalama hastanede yatış süreleri 33,7 gün olarak tespit edildi. Bu hastaların alınan kan kültürlerinde en sık %9,4 yüzdellekle E.coli ve Klebsiella üretildi. Ayrıca bu hastaların %86,8'inin daha önce antifungal profilaksisi almadığı görüldü.

Nötropenik ateş etkeni olarak sıklıkla bakteri ve mantar enfeksiyonları görülmektedir. Ancak, özellikle enfeksiyon nedeni saptanamayan hastalarda viral etkenler de akılda tutulmalıdır. Viral ajanlar sıklıkla solunum yoluyla enfeksiyona neden olurlar. Ancak, sık kan ürünü transfüzyonu nedeniyle kan yoluyla bulaşan, hastanede uzun süreli kalma nedeniyle de nazokomiyal gastrointestinal viral etkenler görülebilmektedir (Malbora 2016). Aydın Köker ve arkadaşlarının 2019 yılında 3 yıllık retrospektif bir çalışmasında, maligniteli çocukların nötropenik ateş ataklarındaki solunum yolu aspiratlarını incelemişlerdir. %55 oranında pozitiflik saptanmış olup en sık rastlanan 3 virüs insan rinovirüsü (%33,1), parainfluenza (%18,7) ve koronavirüs (%14,8) olarak göstermişlerdir (Aydın Köker S ve ark 2019). Bizim çalışmamızda solunum yolu viral sürüntüde pozitiflik oranı %67,7 iken, en sık üreyen virüslerin Rhinovirus (%19,4), Rsv (%19,4), İnfluenza (%17,4) ve Parainfluenza (%11,6) olduğu gösterilmiştir.

Nötropenik ateş kanser tedavisi esnasında sık görülen bir komplikasyondur. Erken davranarak gerekli tedbirler alınmadığı takdirde ölümle sonuçlanabilir. Febril nötropenide uygun tanı önlemleri alınarak süratle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Devecioğlu 2016). Son zamanlarda, monoterapi, febril nötropeninin ampirik tedavisinde kombinasyon tedavisinin yerini almıştır (Sezgin ve ark 2014). Bir çalışmada piperasilin-tazobaktam monoterapisi ile piperasilin-tazobaktam ile amikasin kombinasyon tedavisinin başarı oranı karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (Zengin ve ark 2011). Başka bir çalışmada Beta-laktam monoterapisini, sağkalım, yan etkiler ve fungus süper enfeksiyonlar açısından beta-laktam-aminoglikozid kombinasyon tedavisine kıyasla daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada sepsis için beta laktam-aminoglikozid kombinasyonu kıyaslamasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının değişmediğini ve kombinasyon tedavisi alanlarda önemli

nefrotoksisite riski olduğunu savunmuşlardır (Paul ve ark 2014). Çalışmamızdaki hastalarımızın %19,5'inde monoterapi tedavi, %16,6'ında aminoglikozidli kombinasyon tedavisi uygulanmış olup bu iki grup arasında hastane yatış ve ateşli gün sayısı arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca hastalarımızın %44,7'sine gram (+) etkinliği artırmak amacıyla glikopeptitli tedavi, %45,5'ine antifungal tedavi, %17'sine antiviral tedavi verilmesi gerekmiştir.

Tedavide, granülosit transfüzyonlarının olumlu bir faydasını gösteren bir kanıt henüz bulunamamıştır. Mevcut öneriler, bakteriyel veya fungal enfeksiyonu olan pediatrik nötropenik hastaların granülosit transfüzyonundan fayda sağlayabileceği şeklindedir, ancak gereken zamanlama ve dozu belirlemek için iyi tasarlanmış klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bir çalışmada terapötik olarak GTX alan hastaların, %34'ünde gram-negatif bakterilerin ve %48'inde mantar enfeksiyonun neden olduğu kanıtlanmış bir sepsis bildirilmiş ve sağkalım oranını %70 olarak gösterilmiştir (Wetering ve ark 2007). Çalışmamızda granülosit süspansiyonu alan 32 hastanın 22'sinde(%68,7) kan kültüründe üreme tespit edilmiş olup, 11 tanesi gram negatif sepsisi, 10 tanesi gram pozitif sepsisi ve 1 tanesi de maya sepsisidir. Fungal pnömoni oranı ise %25 olup, granülosit verilen hastalarımızda sağ kalım oranı %56 olarak bulunmuştur.

Pediatrik rehberlerde nötropenik ateş tedavisinde, pnömoni, hipertansiyon, çoklu organ yetmezliği olan, uzamış nötropeni, bakteriyel sepsis gibi yüksek riskli durumlarda G-CSF kullanımı önerilmektedir (Agrawal ve ark 2015). G-CSF kullanımı ile hastane yatışında ve masraflarda azalma olmakla birlikte enfeksiyona bağlı mortalite üzerine etkisi henüz gösterilememiştir (Lehrnbecher ve ark 2002). Yapılan bir çalışmada da ateşli nötropenisi olan kişilerde G-CSF ile antibiyotik kullanımının genel mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığı, ancak hastaların hastanede geçirdikleri süreyi azalttığı ve nötrofil iyileşmesini sağlama yeteneklerini geliştirdiği bulunmuştur (Mhaskar ve ark 2014). Çalışmamızda da atakların %93,4'ünde antibiyotiklere ek olarak G-CSF verildiği tespit edilmiştir.

Klavuzlarda ayrıca invaziv fungal enfeksiyonu açısından yüksek risk grubunda olan vakalara primer antifungal profilaksi tedavisi önerilmektedir. Bu risk grubundaki hastalar; HCST alıcıları, yüksek riskli ve relaps lösemi, derin ve uzun süreli nötropenili kemik iliği yetmezliği sendromları olarak belirtilmektedir (Warris ve ark 2019).

Çalışmamızdaki ataklarda da antifungal profilaksi kullanılma oranına bakıldığında 58 atakta antifungal profilaksisi kullanıldığı görüldü. Bunların %55,2'si AML, %44,8'i ALL olup, %65,5'i yüksek risk lösemi grubundaydı. Tedavide en sık tercih edilen ajan %70,7 ile vorikonazol ve %15,5 posakonazoldü. Antifungal profilaksi alan hastaların daha çok konsolidasyon tedavisi alırken nötropenik ateş atağına girdiği görüldü ve antifungal profilaksi altındayken fungal pnömoni sıklığı %30,4 bulundu.

Destekleyici bakımdaki iyileşmelere rağmen, tedavi toksisitesi sonucu ölüm bir sorun olmaya devam etmektedir. St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde tedavi edilen ALL/LBL'li 1000'den fazla çocuk üzerinde yapılan bir incelemede, tedaviye bağlı ölüm oranının tahmini 10 yıllık kümülatif oranı %2,9'dur (Rubnitz ve ark 2004). O'Connor ve arkadaşları ALL'de enfeksiyona bağlı mortalite oranını %2,4 bulmuş ayrıca kemoterapi yoğunluğu, nötropeni süresi ve sayısı, Down sendromlu hastalar ve kadın cinsiyeti, enfeksiyona bağlı ölüm riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirmiştir. Down sendromunun ve indüksiyon tedavisinde olmanın enfeksiyon ilişkili mortalite için en riskli grubu oluşturduğunu göstermişlerdir. (O'Connor ve ark 2014). Sung ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmasında, AML'de enfeksiyon ilişkili mortalite %11 olarak gösterilmiştir (Sung ve ark 2007). Bir çalışmada ALL'de 3 yıllık kümülatif enfeksiyona bağlı ölüm insidansı $1,0 \pm 0,9$ olarak gösterilmiş (Inaba 2017). Başka bir çalışmada ise ALL'de enfeksiyon ilişkili mortalite %10,3 olarak bulunmuştur (Das ve ark 2018). Ülkemizde yapılan bir çalışmada AML'de enfeksiyon ilişkili mortalite %14 saptamış (Zengin ve ark 2017). Hastalık remisyonu sağlanamaması ve relaps lösemisinin yoğun kemoterapisi, mortalite açısından önemli bir durumdur. Bir çalışmada relaps lösemilerin tedavi ilişkili mortalitesi %10,8 olarak bulunmuş ve bu ölümlerin %73,1'inin enfeksiyon ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, HSCT uygulanmayan hastalarda indüksiyon sırasında en yaygın ölüm nedeni olduğu ancak HSCT sonrası viral enfeksiyonlar daha sık olduğu belirtilmiştir (Oskarson ve ark 2018). Ülkemizde yapılan 1213 nötropenik ateş atağının incelendiği bir çalışmada mortalite oranı %24 bulunmuş, mortalite için en önemli risk faktörleri olarak invaziv fungal enfeksiyon, AML ve relaps lösemi gösterilmiştir (Üstün Elmas 2018). Çalışmamızda 237 hastanın 29'u (%12,2) kaybedilmiştir. Kaybedilen vakalarımızın kız/erkek oranı 1,07 olup, 5 tanesi (%17,2) Down sendromludur. Ölen vakalarımızın %48,3'ü B-ALL, %20,7'si T-ALL, %27,6'sı AML'dir. Çalışmamızdaki ölen hastalarımızın da %17,2'si relaps, %13,8'inde hastalık remisyonu sağlanamamış, %58,6'si yüksek riskli lösemi

olarak tespit edildi. Pnömoni oranı ölen hastalarımızda %58,5 olup, %20,6'sı fungal pnömoni olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada 414 nötroopenik ateş atağı incelenmiş, mortalite %10,3 bulunmuş, bunların %81'i bakteriyel sepsis, %19'u infaziv fungal hastalık ile ilişkilendirilmiş. Ayrıca yüksek CRP düzeyinin (>90 mg/L üzerindeki değerleri), mortalite için yüksek riski teşkil ettiği belirtilmiştir (Das ve ark 2018). Acinetobacter, gram negatif bir mikroorganizma olup kritik durumdaki ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonun önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır ve mortalite derecesi %17-50'dir. (Balletto ve ark 2015). Enterococcus suşları da lüm oranı yüksek olarak bildirilmektedir (Macesic ve ark 2014). Çalışmamızdaki ölen hastalarımızın bakteriyemi oranı %69 olup en sık izole edilen etkenler Klebsiella ve Enterokok olup, 2 hastanın (%6,9) kan kültüründe maya mantarı üremiştir. Ayrıca ölen hastalarımızın CRP değerlerini incelediğimizde ilk CRP değerlerinin 93 mg/L, son CRP değerlerinin ortalama 162 mg/L olduğu görülmüştür. Bu da CRP yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; hematolojik maligniteli çocuklarda nötroopenik ateş önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Lösemi tedavisindeki gelişmeler ve sağ kalım arttıkça, tedavi komplikasyonları da artmaktadır. Çalışmamızda bakteriyemi oranı %19 olup gram pozitif etkenler daha sık görüldü ancak ölen hastalarımızın bakteriyemi oranı %69 olup gram negatif etkenler daha baskındı. Çalışmamızın genel mortalitesi %12,2 olup ölen vakaların %20,6'sında fungal pnömoni geliştiği görüldü. Nötroopenik ateşte tedavi başarısı kişiye bağlı özellikler, enfeksiyonun tipi, merkezin flora ve direnç durumu, altta yatan hastalık, beklenen nötroopeni düzelme süresi gibi birçok faktöre bağlıdır. Her merkezin kendi florasını, antibiyotik duyarlılık durumunu bilerek antibiyotik seçimini yapması ve direnç durumunun yıllar içerisinde değişebileceğini göz önüne alarak aralıklı durum değerlendirmesi yapması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmada 237 akut lösemi hastası ve bu hastaların takiplerinde gelişen 712 adet nötropenik ateş atağı incelendi.
2. Hastaların 195'i (%82,2) ALL, 39'u (%16,5) AML ve 3'ü (%1,3) bifonotipik lösemidir.
3. Akut lenfoblastik lösemi vakalarının 175'i (%89,7) B-hücreli ALL, 20'si (%10,3) ise T-hücreli ALL idi.
4. Akut myeloblastik lösemi hastalarının %28,2'si AML-M0, %12,8'i AML-M1, %10,3'ü AML-M2 ve AML-M5, %17,9'u AML-M3, %15,4'ü AML-M4, %2,6 ise AML-M6 ve AML-M7 tanısı aldı.
5. Hastaların 104'ü (%43,9) kız, 133'ü (%56,1) erkek; nötropenik ateş ataklarının %42,6'sı kızlara, %57,4'ü ise erkeklere aitti.
6. B hücreli ALL'li hastaların %55,4'ü erkek %44,6'sı kız; T-ALL'li hastaların %80'i erkek, %20'si kız; AML'li vakaların %51,3 ü erkek, %48,7'si kızdır.
7. Hastaların ortalama yaşları $7,06 \pm 4,63$ yıl, atakların yaş ortalaması ise $6,42 \pm 4,48$ yıldır.
8. B hücreli ALL'de ortalama yaş $6,28 \pm 4,14$ yıl, T-ALL'de ortalama yaş $9,84 \pm 5,31$ yıl, AML'de ise ortalama yaş $9,20 \pm 5,33$ yıldır.
9. Hastaların 215'inde (%90,7) lösemiye eşlik eden ek hastalık yoktu.
10. Ek hastalığı olan vakalarda en sık eşlik eden durum %40,9 down sendromuydu.
11. Akut lenfoblastik lösemili vakaların %29,3'ü, ALL'li atakların %32,8'i yüksek risk ALL, AML'li vakaların %71,8'si ve AML'li atakların %71,2'si yüksek risk AML idi.
12. Hasta başına düşen atak sayısı ortalama $3 \pm 2,03$ olup, AML'li olguların hasta başına düşen atak sayısı, ALL'den anlamlı daha yüksekti. Ayrıca düşük risk ALL'li olgular orta ve yüksek risk ALL'lerden daha fazla atağa girdi.
13. Ataklardaki hastaların %31,6 indüksiyon, %29,9 konsolidasyon, %26,3 idame kemoterapisi alırken atak gelişti. ALL'li atakların %31,5'i idame tedavisi

almaktayken, AML'li atakların %43,9'u indüksiyon almaktayken atağa girdiği görüldü.

14. Atakladaki hastaların çoğunluğunda remisyon sağlandı. %1,5'inde remisyon sağlanamazken, %1,8'i relaps oldu. Relaps oranı ALL'de %1,9, AML'de %1,5 olarak görüldü. Remisyon sağlanımı ALL'de %97,6, AML'de %93,2 olarak bulundu.

15. Atakların %44,5'inde ateş dışında hiçbir semptom görülmedi. Ateş dışında en sık başvuru semptomlarının sırası ile öksürük (%25,1), ishal (%11,1), karın ağrısı (%6,3) ve ağız yarası (%6,2) idi.

16. Atakların %49,2'unda patolojik bir fizik muayene bulgusuna rastlanmadı. En sık rapor edilen fizik muayene bulgularının oral mukozit (%30,8), pnömöni (%17,1), üst solunum yolu enfeksiyonu (6,5) ve anal fissür ve/veya apse (%4,1) olduğu görüldü.

17. Ortalama ateşli gün sayısı $5,01 \pm 6,45$ gün, nötropeni süresi ortalaması $8,21 \pm 7,76$ gün, hastanede yatış süresi $15,33 \pm 16,06$ gündü. Nötropeni süresi uzadıkça ateşli gün sayısı arttığı görüldü.

18. Akut myeloblastik lösemili hastaların, ALL'li hastalara göre ateşli gün sayısının, nötropeni süresinin ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğunu görüldü.

19. Atakların %50,4'ünde ilk başvuruda nötrofil sayısı $<100 \text{ m}^3/\text{L}$, %29,8'inde $100-500 \text{ m}^3/\text{L}$ arasında, %19,8'inde $>500 \text{ m}^3/\text{L}$ idi.

20. Hastaların ilk başvurudaki CRP değerleri ortalama 56,4, ilk başvurudaki sedimentasyon değerleri ortalama 33,43 iken, son CRP ortalamaları 19,01, son sedimentasyon değerleri 32,06 idi.

21. İmmunglobulin düzeylerinin hastalık risk grubuna etkisine bakıldığında düşük IgG'ye sahip vakaların daha çok yüksek risk düzeyinde olduğu görüldü. IgM düzeylerinin ise risk grubuna etkisi anlamlı bulunmadı.

22. Atakların %21,9'unda port kalıcı katateri, %4,5'inde santral geçici katater mevcuttu.

23. Üreme tespit edilme oranı kan kültürlerinde %19, idrar kültürlerinde %9,8, boğaz kültürlerinde ise %9,3 bulundu.

24. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların %49,6'i gram pozitif, %46,7'si gram negatif, %3,7'si fungal etkendi. Bu etkenler arasında en sık izole edilenler; KNS (%33,3), E.Coli (%12,6), Klebsiella (%11,1), Psödomonas (%10,4)

olarak saptandı.

25. Bakteriyemi saptanan 135 atakta 50 hastanın (%37) santral kataterinin olduğu saptandı ve bu hastaların 5 tanesinde port enfeksiyonu görüldü.
26. Port enfeksiyona yol açan mikroorganizmalarda gram (-) etkenler baskındı ve bunlardan 2 tanesi Klebsiella, 1 tanesi psödomonas, 1 tanesi Burcholderia olup kalan 1 vakada da stafilokokcus haemolyticus görüldü.
27. İdrar Kültürlerinde en sık E.Coli (%43,8), Klebsiella (%24,3) ve enterokok ve proteus (%8,6) üredi.
28. Boğaz/balgam kültürlerinde en sık Klebsiella (%21,2), E.Coli (%21,2) ve Psödomonas (%16,7) üredi.
29. Gaita kültürü alınan 112 atağın 33'ünde (29,5) ise en az bir mikroorganizma üremiştir. En sık üreyen mikroorganizmalar amip (%13,4) ve rota (%6,2) idi.
30. Solunum yolu viral panelinde en sık Rhinovirus (%19,4), Rsv (%19,4), İnfluenza (%17,4) ve Parainfluenza (%11,6) olduğu görüldü.
31. Tomografi çekilen 194 atakta en sık bulgunun fungal enfeksiyon (%27,3) ve pnömonik konsolidasyon (%24,2) olduğu görüldü.
32. Fungal pnömonisi olanların %64,1'i ALL, %35,9'u AML tanılı; 29'u (%54,7) erkek, 24'ü (%45,3) kızdı. Cinsiyet olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
33. Fungal pnömonili olguların ortalama yaş $9,30 \pm 5,39$ yıldır ve fungal pnömonisi olmayan olgulara göre yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
34. Lösemi tipine göre fungal enfeksiyon oranlarına bakıldığında ise AML'de %48, ALL'de %17 bulunmuştur. Ayrıca en sık görülen (%47,2) kemoterapi protokolü indüksiyon ve en sık yüksek risk grubu lösemi (%51) olanlarda saptandı.
35. Fungal pnömonili hastaların ortalama nötrofil sayısı $98,23 \pm 191,24$ m³/L, nötropeni süresi $17,98 \pm 12,44$ gün, hastanede yatış süresi $33,70 \pm 24,92$ gün ve ateşli gün süresi ise $12,32 \pm 12,68$ gün bulundu ve fungal pnömonisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
36. Fungal pnömonili hastaların kan kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalar Streptokok (%9,5), KNS(%9,5), E.Coli (%9,4) ve Klebsiella (%9,4) olarak tespit edildi.

37. Fungal pnömonili hastaların öncesinde antifungal profilaksi alma oranları %13,2 bulundu.

38. Antifungal profilaksisi alan hastaların %44,8'i ALL, %55,2'i AML; %65,5'i yüksek risk lösemi grundaydı.

39. Antifungal profilaksi alırken nütropenik ateş atağına giren hastaların çoğunluğu %48,3 konsolidasyon tedavisi altındaydı.

40. Antifungal profilaksi altındayken çekilen toraks BT de Fungal Enfeksiyon görülme oranı %27,3 bulundu.

41. Profilakside en sık kullanılan antifungal ilaç %70,7 vorikonazol oldu.

42. Tedavi sadece monoterapi alan %19,5, sadece aminoglikozidli kombinasyon alan %16,6, tedavisine glikopeptit eklenmiş olan %44,7, antifungal tedavi alan %45,5 ve antiviral tedavi alan %17 olarak bulundu.

43. Monoterapide en sık tercih edilen antibiyotik sefepim, en sık ikili kombine tedavi piperasilin-tazobactam+amikasin tedavisi olup, monoterapi alanlar ile aminoglikozidli kombine tedavi alanlar arasında hastanede yatış süresi ve ateşli gün sayıları ortalamalarının, anlamlı farklılık görülmedi.

44. Destek tedavileri alma oranları G-CSF %93,4, granüosit süspansiyonu %4,5, IVIG %5,4 olup, granüosit süspansiyonu alan 32 hastanın 22'sinde(%68,7) kan kültüründe üreme tespit edildi. 11 tanesi gram negatif sepsisi, 10 tanesi gram pozitif sepsisi ve 1 tanesi de maya sepsisi olarak görüldü.

45. Çalışmamızda 237 vakanın 29'u (%12,2) öldü. Bunların 15'i kız, 14'ü erkekti. Yaş ortalaması 9,30+0,65 yılı. Ayrıca 5 tanesini Down sendromluydu.

46. Ölen vakaların 15'i B-ALL, 6'sı T-ALL, 8'i ise AML ve 1 hasta bifenotipik lösemi iken %17,2'si remisyonunda değildi, 4'ü ise (%13,8) relaps lösemi idi ve %58,6'sını yüksek risk lösemi oluşturmaktaydı.

47. Ölen hastaların %69'u indüksiyon tedavisinde kaybedildi. Yaşayan vakalar ile kıyaslandığında ölen vakaların indüksiyon oranı anlamlı daha yüksek olduğu görüldü.

48. Ölen Hastaların %72,4'ünde nötrofil sayısı $\leq 100 \text{ m}^3/\text{L}$, %20,7'sinde $100-500 \text{ m}^3/\text{L}$, %6,9'unda $>500 \text{ m}^3/\text{L}$ üzerindekiydi. Yaşayan vakalar ile kıyaslandığında ölen vakaların ağır nütropeni (nötrofil $<100 \text{ mm}^3/\text{L}$) sayısının anlamlı olarak daha yüksek

olduğu görüldü.

49. Ölen vakaların ateşli gün sayısı ortalaması $16,66 \pm 12,52$ gün, nötropeni süresi $22,28 \pm 15,39$ gün ve hastanede yatış günü ortalaması $31,24 \pm 22,92$ gündü. Yaşayan vakalarla kıyaslandığında ölen vakaların nötropeni süresi, ateşli gün sayısı ve hastanede yatış süreleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

50. Ölen hastaların ilk CRP ortalaması $93,93 \pm 85,53$ mg/L, son CRP ortalaması $162,83 \pm 122,05$ mg/L, ilk sedimantasyon ortalaması $31,52 \pm 31,99$ mm/saat, son sedimantasyon ortalaması $46,38 \pm 45,38$ mm/saat bulundu.

51. Ölen vakalarda bakteriyemi sıklığı %69 olup, en sık görülen mikroorganizmalar %13,8 Klebsiella ve Enterokoktur.

52. Ölen vakaların idrar kültüründe birer vakada E.Coli, enterokok, Klebsiella ve enterobacter üredi. Boğaz/balgam kültürlerinde 3 vakada E.Coli ürerken birer vakada ise Klebsiella, Maya Mantarı, Stafilokok ve Enterobacter üredi.

53. Ölen vakaların SYVP'lerinde 1'er (%3,4) vakada RSV, Rhinovirus, Parainfluenza + İnfluenza, İnfluenza ve Coronavirus 229 üredi.

54. Ölen vakalarda fungal pnömoni oranı %20,6 bulundu.

55. Ölen vakalara verilen destek tedavi oranları %48,3 granülosit süspansiyonu, %41,4 IVIG tedavisi verildi. Ayrıca bu hastalardan 3'ünün (%10,3) öncesinde antifungal profilaksi aldığı görüldü.

56. Ölen vakalarda katater varlığı oranı %58,6 bulundu.

7. KAYNAKLAR

- Açlık SP, Mullighan CG. Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi. *N Engl J Med* 2015; 373:1541.
- Agrawal AK, Feusner J. Supportive Care of Patients with Cancer. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. London: Academic Press; 2016; 33:620-55.
- 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
- Ağaoğlu L, Akçay A. Akut Lenfoblastik Lösemi; Tedavi. In Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G eds. *Pediatric Hematoloji*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011 pp 611-22.
- Ağaoğlu L, Kebudi R. Türkiye'de Febril Nötropeni ve Tarihçesi. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatric Hematoloji Derneği Pediatric Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;1-8.
- Altınel E, Yaralı N, Işık P, Özkasap S, Bay A, Kara A, at al. Akut Lösemili Çocuklarda Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi *Türkiye Çocuk Hast. Derg.* 2012; 6(2): 93-100
- Altınel E. Akut Lösemili Çocuklarda Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Sastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
- Anak S, Uysalol E. Akut Myeloid Lösemi (AML) *Çocuk Dergisi* 12(4):153-158, 2012
- Anak SS, Sarıbeyoğlu E. Akut myeloid lösemi. In Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G eds. *Pediatric Hematoloji*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011 pp 23-40.
- and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin. Oncol.* 2017 Jun 20;35(18):2082-2094.
- Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018 Sep 1;10(1):e2018048.
- Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Pediatric Hematology*. Maldenİ Masseurchusetts Blackwell, 2006. P.450-81
- Arceci RJ, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. (Eds PA Pizzo PA, DG Poplack): DG, Eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2015:498-544
- Ateş Ö, Nevruz O, Kozan S, Torun D, Güran Ş, Ural AU at all. An acute myelomonocytic leukemia case transformed from myelodysplastic syndrome with monosomy 7 cytogenetic abnormality. *Cumhuriyet Med J* 2009; 31: 303-306
- Avabratha KS, Rau AT, Venkataravanamma P, Rau A. Significance of C-reactive protein during febrile neutropenia in pediatric malignancies. *Indian Pediatr.* 2009

- Sep;46(9):797-9.
- Ayberkin E, Çiftçi E. Çocuklarda aspergillus enfeksiyonları. *Çocuk Enf Derg* 2009;3:118-125.
- Aydin Köker S, Demirağ B, Tahta N, Bayram N, Oymak Y, Karapinar TH at al. A 3-Year Retrospective Study of the Epidemiology of Acute Respiratory Viral Infections in Pediatric Patients With Cancer Undergoing Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 May;41(4):e242-e246.
- Aydoğan G. Febril nötropenide granülosit transfüzyonu. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;8:310-15.
- Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG et al. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:1412-45.
- Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 385-92.
- Balletto E, Mikulska M. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015045. doi: 10.4084/mjhid.2015.045.
- Baytan B. İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonu. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;4:125-139.
- Berman JN, Look AT. Pediatric myeloid leukemia, myelodisplasia and myeloproliferative disease. In: Orkin SH, Fiher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
- Blum W, Hallem C, Vij R, et al. Improved survival in allogeneic peripheral blood stem cell (PBSC) transplant patients who received prophylactic granulocyte transfusions from HLA-matched donors: long term follow-up. *Blood* 2001;98:58.20.
- Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A Canadian Survey. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:521-6.
- Buaboonnam J, Metzger ML, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Sandlund JT, Jeha S, Cheng C, Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. London: Academic Press; 2016. P.367-89
- Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and Empirical therapy of infection in cancer patients. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia; Elsevier, 2015.
- Celkan T. Akut Lenfoblastik Lösemi. In: Özkan A, eds. *Pediatrik onkoloji*. Nobel Tıp Kitapevleri. 2009;30:451-62.

- Celkan T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Klinik Gelişim Dergisi*.2007;20:14-25.
- Chandra R.K, Serum Immunoglobulin Levels in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Their Mothers and Sibs. *Archives of Disease in Childhood*, 1972, 47, 618.
- Clarke RT, Jenyon T, van Hamel Parsons V, King AJ. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clin Med* 2013; 13: 185-7.
- Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:61-73.
- Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescent: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3187-3205.
- Çetingül N. Akut Myeloid Lösemi. In: Özkan A, eds. *Pediyatrik Onkoloji*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2009;31;463-84.
- Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr*. 2018 Oct 15;55(10):859-864.
- de Naurosis J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):252-56.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-1821.
- De Rooij JDE, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink. Pediatric AML: From biology to clinical management. *J clin Med* 2015;4:127-49.
- Demirkazık FB, Akın A, Uzun Ö, Akpınar MG, Arıyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol* 2008;14(2):75-82.
- Devecioğlu Ö. Çocukluk Çağı Malign Hastalık Takibinde Febril Nötropeni Tedavisinin Yeri. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği Pediyatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;1:9-13.
- 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, 2015:4547-60.
- Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Characterization of episodes of febrile neutropenia in children with acute myeloid

- leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Rev Chilena Infectol.* 2014 Jun;31(3):333-8.
- Düzenli Kar Y, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Türk Pediatri Ars* 2017; 52: 213-20.
- Erbey F, Bayram I, Yilmaz S, Tanyeli A. Meropenem monotherapy as an empirical treatment of febrile neutropenia in childhood cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(1):123-6.
- Evans WE, Relling MV, Pui CH. Infection-related complications during treatment
Feigin Arvin AM. Chapter 163: Herpes simplex 1 & 2. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2004:1884-1912.
- for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):386-392.
- Foster JH, Cheng WS, Nguyen NY, Krance R, Martinez C. Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Dec;65(12):e27348
- Foucar K, Leith C. Acute Leukemias. In Collins RD, Swerdlow SH, eds. *Pediatric Hematopathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001 pp 61-93.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infect Dis* 2011;52:427-431.
- Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, vd. Çocuk Onkoloji Grubu'nun araştırma için 2013 planı: akut miyeloid lösemi. *Pediatr Kan Kanseri* 2013; 60: 964.
- Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:414-22.
- Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-50.
- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence.* 2016;7(3):280–297. doi: 10.1080/21505594.2016.1156821.
- Gutierrez A, Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. In: Orkin SH, Fiher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
- Gürler N. Febril Nötropenide Bakteriyel Etkenler Tanısında Yenilikler ve Bakteriyel Direnç. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;27-38.
- Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DK et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol.*2010;28:2674–81.
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients

- and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: Use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796- 805.
- Holmes EA, Friedman DL, Connelly JA, Dulek DE, Zhao Z, Esbenshade AJ. Impact of IgG Monitoring and IVIG Supplementation on the Frequency of Febrile Illnesses in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Undergoing Maintenance Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Aug;41(6):423-428.
- Horton T.M, Steuber P. Overview of the outcome of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. ParkJ.R, Rosmarin A.G eds. *Up To Date* 2020.
- Hrusák O, Trka J, Zuna J, Poloucková A, Kalina T, Starý J et al. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia*.2002;16:720–5.
- Hsi ED. Hematopathology. Acute Lymphoblastik leukemia. Churchill Livingstone Elsevier, 2007 pp 433-45.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-50.
- Imbach P. Acute Myelogenous Leukemia. Imbach P, Kühne Th, Arceci R eds. In *Pediatric Oncology, A Comprehensive Guide*, 3rd ed. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2006;3:29-40.
- Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, Varetchouk O, Hahn T, Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*.2012;58:519–24
- Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children’s Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*.2010;55:414–20.
- Kara M, Salman N. Febril Nötropeni. In Somer A, Salman N, Yalçın I eds. *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul tıp kitapçevleri*. 2018;15:297-306.
- Karaaslan A, Soysal A. Çocuklarda Herpes Virüs Enfeksiyonları. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;3:86-95.
- Karaman S, Aydoğdu S. Febril Nötropenik Hastalarda Candida Enfeksiyonları. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;4:115-24.
- Karimi F, Ashrafi F, Moghaddas A, Derakhshandeh A. Management of Febrile Neutropenia: A Description of Clinical and Microbiological Findings by Focusing on Risk Factors and Pitfalls. *J Res Pharm Pract*. 2018;7(3):147–156. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_16.
- Karpuz A, Yaralı N, Işık P, Bay A, Kara A, Tunç B. The Demographic Features and

- Treatment Complications of Acute Leukemia Patients: A Single Center Experience. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2017; 1: 19-26
- Kaspers G, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92:1519-32.
- Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, Parcharidou A, Panagiotou JP, Soutis M, et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer* 2006;14:277-284.
- Kaya Z. Türkiye’de Febril Nötropenide ECIL Klavuzları ve Klinik Kullanımı. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;172-83.
- Kean LS, Arceci RJ, Woods WG. Acute Myeloid Leukemia. In *Pediatric Hematology*. 3rd ed. Oxford, Blackwell Publishing, 2006.section 4, Chapter 16:360-83
- Kebudi R, Devocioğlu Ö, Gürler N ve ark. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. *Flora* 2004;9:73-105
- Kebudi R, Devocioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. *Flora dergisi* 2004;9:73-105.
- Kebudi R. Nötropenik Ateş. In: Özkan A, eds. *Pediatrik Onkoloji*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2009;99;1251-61.
- Kimura SI, Murata T, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, et al. Economic evaluation of a preemptive treatment strategy for invasive fungal infection in neutropenic patients with hematological diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:951-961
- Klastersky JA. *Febrile Neutropenia*, Springer-Healthcare, London, 2014.
- Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram positive bacterial infections in patients with cancer. *Leukemia Lymphoma* 2012;53:8-18.
- Kumar J, Singh A, Seth R, Xess I, Jana M, Kabra SK. Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia Treated for Acute Leukemia - A Prospective Study. *Indian J Pediatr*. 2018 Dec;85(12):1090-1095.
- Kutluk T, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric Blood Cancer* 2009;53:85
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J. Clin Oncol* 2012;30(35):4427-38.
- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer
- Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol* 2002;116:28-56.
- Macesic N, Morrissey CO, Cheng AC, Spencer A, Peleg AY. Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing

- resistance over a 9-year period. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):887–896. doi: 10.1111/tid.12298.
- Malbora B. İmmünkompromize Çocuklarda Diğer Nadir Virüs Enfeksiyonları. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;96-101.
- Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Down sendromunda lösemogenezin belirtileri, sonuçları ve mekanizmaları hakkında bilgi. *Kan* 2009; 113:2619.
- Marchetti O, Calandra T. Infections in the Neutropenic Cancer Patient. In: J Cohen, WG Powderly (eds). *Infectious Diseases*, 2nd. Mosby, Toronto, 2004:1077-1092.
- Metayer, C., Milne, E., Clavel, J., Infante-Rivard, C., Petridou, E., Taylor M, (2013). The Childhood Leukemia International Consortium. *Kanser Epidemiyolojisi*, 37 (3), 336–347
- Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;2014(10):CD003039.
- Mister P. Infections in Special Populations. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G (eds). *Diagnostic Microbiology*, 5th. Maryland - China, Saunders-Elsevier, 2016:933-941.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513-533.
- O'Connor D, Bate J, Wade R. vd. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda enfeksiyonla ilişkili mortalite: UKALL2003'teki enfeksiyöz ölümlerin analizi. *Blood* 2014; 124: 1056–1061.
- Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:77-85.
- Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Frandsen TL, Hellebostad M, at al.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL Relapse Working Group. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr;65(4).
- Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi. In Yurdakök M, eds. *Yurdakök pediatri. Güneş Tıp Kitapevleri*. 2017 pp 3364-76.
- Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N, Yantri L, Erginöz E, Apak H, at al. *Türk Pediatri Ars* 2016; 51: 79-86
- Özdemir N. Febril nötropenide intravenöz immünoglobulin tedavisi. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;8:253-58.
- Palazzi DL. 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.
- Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 7;2014(1):CD003344.

- Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.*2014;93:1279–86.
- Potapnev M.P, Belevtsev M.V, Bortkevich L.G, Grinev V.V, Martsev S.P, Kravchuk Z.I, et al. Significance of Serum Immunoglobulin G for Leukocytosis and Prognosis in Childhood B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:421–426
- Pui CH, Carrol WL, Meshinchi S, Arceci RJ, Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J. Clin Oncol.* 2011. 29(5) pp 551-65.
- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH (ed). *Childhood Leukemias* (3rd ed). New York: Cambridge University Press 2012.
- Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, et al.: Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 463-97.
- Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
- Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, vd. Akut lenfoblastik lösemi. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Seventh edition, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia 2016.
- Rednel A, Kessel R. Acute Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. London: Academic Press; 2016. P.390-406
- Ritter J, Schrappe M. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: *Pediatric Hematology*. 2nd ed. Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, eds. London: Churchill Livingstone; 1999 pp 537-63
- Rubnitz JE, Razzouk BI, Riberio RC. Acute Myeloid Leukemia. In Pui CH ed. *Childhood Leukemias* second ed. 2007 pp 499-539.
- Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, ve diğerleri. İndüksiyon tedavisi sırasında ölüm ve çocukluk çağında akut lösemnin ilk remisyon: St Jude deneyimi. *Kanser* 2004; 101:1677.
- Sahbudak Bal Z, Yılmaz Karapınar D, Vardar F. Çocuk Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Tedavisinde Yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2013;22(1):27-36
- 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. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Feb;29(1):68-72.
- Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.
- 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):4549-53.

- Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Genetic susceptibility to Candida infections. *EMBO Mol Med* 2013;5:805-813.
- Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14: 18-24, 1996.
- Soycan YL. Acute lymphoblastic leukemia; diagnosis, clinical. In *Pediatric Hematology* (Ed S Anak):597-607. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık,2011.
- Sumer T, Abumelha A, al-Mulhim I, al-Fadil M. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous gammaglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989;148:401-2.
- Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*.2012;97:1770–3.
- Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3532-9.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et all. WHO Classification of Tumors of Haematopoetic and Lymphoid Tissues(4th ed). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008.
- Tarlock K, Cooper TM. Acute myeloid leukemia in children and adolescents. ParkJ.R, Rosmarin A.G eds. *Up To Date* 2020.
- Tavil B. Febril Nötropenide Risk Sınıflaması. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;18-26.
- Teachey DT, Pui CH. Pediatrik T hücresi ve B hücreli akut lenfoblastik lösemi arasındaki karşılaştırmalı özellikler ve sonuçlar. *Lancet Oncol* 2019; 20: e142.
- Tekgündüz E, Demir M, Akpınar S. Prognostik Faktörler Işığında Akut Lenfoblastik Lösemi. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*.2010;1:20.
- Testi AM, Pession A, Diverio D, ve diğerleri. Akut promiyelositik lösemnin riske uyarlanmış tedavisi: International Consortium for Childhood APL'den sonuçlar. *Blood* 2018; 132: 405.
- Todd P. Whitehead, Catherine Metayer MD, Joseph L. Wiemels, Amanda W. Singer, Mark D. Miller. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016; 46: 317-35.
- Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemias. Kliegman RM, Behrman RE, jenson HB, Stanton BF eds. In *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia, Saunders, Elsevier Inc., 2007. 495:2116-22.
- Tüysüz G, Özdemir N, Kıvılcım M, Akı H, Perk Y, Celkan T. Subkutan nodülleri olan yenidoğan. *Türk Pediatri Arşivi*. İstanbul. 2013. 48(3),259-62.
- Üstün Elma K, Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Prognoza Etkisi (Uzmanlık tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2018.

- Vergin C. Febril Nötropenide Tanımlar. In Ören H, Karakaş Z, Güneş AM eds. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni. İstanbul. Galenos yayınevi. 2016;14-7
- Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Sep;25(9):1096-1113.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1103–1110. doi: 10.1086/374339.
- Woo MH, Shuster JJ, Chen C, et al. Glutathione S-transferase genotypes in children who develop treatment-related acute myeloid malignancies. *Leukemia* 2000;14:232-37.
- Yöntem A, Bayram İ. Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Archives Medical Review Journal.* 2018;27(4):483-499
- Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Myeloid Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2018;27(2):127-135.
- Yünlü K. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; 2009.
- Zengin E, Sarper N, Aylan Gelen S, Demirsoy U, Karadoğan M, Çakı Kılıç S, et al. High Infection-Related Mortality in Pediatric Acute Myeloid Leukemia without Preventive Antibiotics and Antifungals: Retrospective Cohort Study of a Single Center from a Middle-Income Country. *Turk J Haematol.* 2017 Dec 1;34(4):340-344.
- Zengin E, Sarper N, Kılıç SC. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011 May;28(4):311-20.