MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
HAFSA SULTAN HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# ÇOCUK LÖSEMİ HASTALARININ FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüseyin GÜLEN

MANİSA - 2022

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
HAFSA SULTAN HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# ÇOCUK LÖSEMİ HASTALARININ FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüseyin GÜLEN

MANİSA - 2022

## TEŞEKKÜR

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

Çalışmamızın istatistiksel analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a ve Arş. Gör. Dr. Ecem Tüzün'e

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

Beni yetiştiren, ilk eğitimimi veren, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan başta annem Fatma Arslan'a, babam Mehmet Arslan'a, sevgili kardeşim Enes Arslan'a, asistanlık sürecinin bana en büyük hediyesi olan ve bu çileyi benimle birlikte çeken, üzüntüsünü, sevincini benimle paylaşan üzerimde çok büyük emeği olan sevgili eşim Nur Arslan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... I

KISALTMALAR ..... IV

TABLOLAR ..... VI

I. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1

II. GENEL BİLGİLER ..... 3

2.1. Çocukluk Çağındaki Akut Lösemiler ..... 3

2.1.1. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi ..... 4

2.1.2. Akut Lösemilerin Klinik Ve Laboratuvar Bulguları ..... 7

2.1.3. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Sınıflandırılması ..... 8

2.1.4. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanısı ..... 14

2.1.5. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tedavisi ..... 15

2.2. Febril Nötropeni ..... 16

2.2.1. Febril Nötropenide Tanımlar ..... 17

2.2.2. Febril Nötropenide Risk Faktörleri ..... 17

2.2.3. Febril Nötropenide Ateş Nedenleri ..... 20

2.2.4. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri ..... 20

2.2.5. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları ..... 22

2.2.6. Febril Nötropeninin Tanısı ..... 27

2.2.7. Febril Nötropenide İstenecek Tetkikler ..... 27

2.2.8. Febril Nötropenide Tedavi Prensipleri ..... 27

2.2.9. Antibiyotiklerin Kesilmesi ..... 29

2.2.10. Febril Nötropeni ve Antifungal Tedavi ..... 30

2.2.11. Antiviral Tedaviler ..... 31

2.2.12. Koloni Stimüle Edici Faktörler ve İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) Tedavideki Yeri ..... 31
2.2.13. Granülosit Transfüzyonu ..... 32
2.2.14. Kateter Enfeksiyonları Tedavisi ..... 32
III. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 33
3.1. Araştırmanın Etik Yönü ..... 33
3.2. Araştırmanın Dizaynı ..... 33
3.3. Araştırmanın Tasarımı, Evreni ve Örneklemin Seçilimi ..... 33
3.4. Çalışmaya Dâhil Olma ve Dışlanma Kriterleri: ..... 33
3.5. Verilerin Toplanması ..... 34
3.6. Verilerin Analizi ..... 34
3.7. Öykü, Laboratuar ve Görüntüleme Tetkiklerinin İncelenmesi ..... 35
3.8. Tanımlar ..... 35
3.8.1 Febril Nötropeni ..... 35
3.8.2. Febril Nötropeni Atağında İdrar Yolu Enfeksiyonu ..... 36
IV. BULGULAR ..... 37
V. TARTIŞMA ..... 51
VI. SONUÇ ..... 59
VII. KISITLILIKLAR ..... 61
VIII. ÖZET ..... 62
IX. ABSTRACT ..... 65
X. EKLER ..... 68
XI. KAYNAKÇA ..... 69

## KISALTMALAR

**AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi

**AML**: Akut Miyeloblastik Lösemi

**BAL:** Bronko alveolar lavaj

**B-ALL:** B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

**CMV:** Sitomegalovirüs

**CRP:** C reaktif protein

**EBV:** Epstein-Barr Virüsü

**FAB**: Fransız-Amerikan-İngiliz

**FEN:** Febril nötropeni

**G-CSF:** Granülosit koloni stimüle edici faktör

**HSV:** Herpes Simpleks Virüs

**HGB:** Hemoglobin

**HRG:** Yüksek Risk Grubu

**IDSA:** Infectious Diseases Society of America

**Kİ:** Kemik İliği

**KML:** Kronik Miyeloid Lösemi

**KNS:** Koagülaz Negatif Stafilokok

**LYM:** Lenfosit

**IVIG:** İntravenöz immünglobulin

**İFE:** İnvazif fungal enfeksiyon

**İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu

**MDS:** Miyelodisplastik Sendrom

**MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı

**MRG:** Orta Risk Grubu

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**PLT:** Trombosit

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyon

**RES:** Retikülo-endotelyal Sistem

**SD:** Standart Sapma

**SPSS:** Statistical Program Social Sciences

**SRG:** Standart Risk Grubu

**T-ALL:** T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

**TMP-SMX**: Trimetomprim- sülfametoksazol

**WBC:** Beyaz Küre- Lökosit

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**TABLOLAR**

**Tablo 1:** Çocukluk Çağı Lösemilerinin Sınıflandırılması

**Tablo 2:** Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Etiyoloji

**Tablo 3:** Çocukluk Çağı Akut Lösemi Hastalarının Klinik Ve Laboratuvar Bulguları

**Tablo 4:** Akut Lenfoblastik Lösemilerde Fab Sınıflaması

**Tablo 5:** ALLIC-BFM 2009 Kriterlerine Göre Risk Grubu Sınıflandırması

**Tablo 6:** Akut Miyeloblastik Lösemilerde Fab Sınıflaması

**Tablo 7:** AML-BFM 2013 Kriterlerine Göre Risk Grubu Sınıflandırması

**Tablo 8:** Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında 2016 WHO Sınıflandırması

**Tablo 9:** Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Verileri

**Tablo 10:** Febril Nötropeni Ataklarında Enfeksiyon Odakları

**Tablo 11:** Febril Nötropeni Ataklarının Mutlak Nötrofil Sayısına Göre Sınıflandırması

**Tablo 12:** CRP Değerlendirmesi Ve İstatiksel Sonucu

**Tablo13:** Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültür Sonucu Değerlendirilmesi

**Tablo 14:** Kan Kültüründe Üreyen Etkenlere Yönelik Antibiyogram Sonuçları

**Tablo 15:** Febril Nötropeni Ataklarında Kullanılan Tedavilerin Sıklığı

**Tablo 16**: Febril Nötropeni Atakları Öncesi Kullanılan Profilaksi Tedavisi

**Tablo 17:** Febril Nötropeni Ataklarında İdrar Kültür Üreme Durumu ve Etkenler

**Tablo 18:** İdrar Kültürü Üreme Sonucuna Göre Antibiyogram Çalışması

**Tablo 19:** Antibiyotik Profilaksisi ve İdrar Kültür Pozitifliği Arasındaki İlişki

**Tablo 20:** İdrar-Kan kültür Üremesi Eş Zamanlı Değerlendirilmesi

**Tablo 21:** İdrar Kültür Pozitifliliği ve Lökositesteraz Karşılaştırması

**Tablo 22:** İdrar Kültür Pozitifliliği ve Nitrit Karşılaştırması

**Tablo 23:** İdrar Kültür Pozitifliliği ve Lökositüri Karşılaştırması

**Tablo 24:** İdrar Kültür Pozitifliği ve Eritrositüri Karşılaştırması

**Tablo 25:** İdrar Kültür Pozitifliği ve İdrar Analizi Karşılaştırması

**Tablo 26:** İdrar Kültür Pozitifliği ve Karın Ağrısı Şikâyetinin Karşılaştırması

**Tablo 27:** İdrar Kültür Pozitifliliği ve Dizüri-Pollaküri Karşılaştırması

**Tablo 28:** Olası İYE ve İdrar Kültür Pozitifliği Araşındaki İlişki

**Tablo 29:** İYE Varlığını Etkileyebilecek Değişkenlerin Risklerini Belirlemek İçin Oluşturulan Lojistik Regresyon Model

# I. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk döneminde malign hastalıklarla erişkinlere kıyasla daha nadir karşılaşılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve gelişmiş ülkelerde kanser çocuk ölümlerinin en yaygın ikinci sebebidir. Ülkemizde ise çocuklarda ölüm nedeni olarak ilk dört sebebin arasındadır. Lösemiler, lenfomalar ve merkezi sinir sistemi tümörleri sırasıyla çocukluk döneminde en sık görülen malignitelerdir [1].

Lösemiler, çocukluk çağında en sık karşılaşılan kanserlerdir ve bu dönemdeki kanserlerin %25-30'unu kapsamaktadır. Vakaların %75-85' ini akut lösemiler oluşturmaktadır [2]. Akut lösemilerin tedavisi; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame fazlarından oluşan bir protokol ile sağlanmaktadır. Bu uzun süreli tedaviler esnasında uygulanan yoğun kemoterapi hastalar için zorlu ve yıpratıcı olabilmektedir [3].

Kanserli hastalarda uzun ve yoğun olan kemoterapi neticesinde bazı komplikasyonlar gelişebilmekte, bunların içinde en sık karşılaşılan febril nötropenidir. Nötropeniye ateşin eşlik etmesi durumuna febril nötropeni denir. Hem nötropeninin süresi ve derinliği hemde kemoterapötik ilaçlarla doğal bariyerlerin bozulması enfeksiyon oluşumuna zemin oluşturur. Kemoterapi alan nötropenik hastalarda ateşin eşlik etmesi ciddi enfeksiyon varlığını gösterebilir. Bu nedenle etken laboratuvar olarak kanıtlanmadan önce ampirik antibiyoterapi başlanması hayati önem taşımaktadır [4].

Febril nötropenili hastalarda öncelikli yapılması gereken risk grubunun belirlenip ampirik antibiyoterapinin başlanmasıdır. Hastaların hastanede yatırılarak veya ayaktan tedavi alması risk sınıflamasına göre planlanmaktadır. Kemoterapi ile ilişkili nötropenisi ve ateşi olan hastalar, ateşleri kontrol altına alınıp, kan kültürü negatif sonuçlanıp, mutlak nötrofil sayısı 500 µL'nin üstüne çıkana kadar hastanede yatırılır ve tedavileri uygulanır [5]. Febril nötropenili hastalarda enfeksiyonların en yoğun olarak görüldüğü yerler intestinal sistem, akciğerler, deri ve yumuşak doku ve

üriner sistem enfeksiyonlarıdır. İdrar yolu enfeksiyonu febril nötropenik hastalarda enfeksiyon sebebi olarak ilk sıralarda gösterilmese de çocukluk çağında, üst solunum yolu enfeksiyonlarının ardından en sık görülen ikinci enfeksiyon odağıdır [6] [7]. Olguların yalnızca %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken dökümante edilebilmektedir. Eski yıllarda gram negatif etkenler sık görülmekteyken günümüzde gram pozitif etkenlerin üreme sıklığı artmıştır.

Çocukluk çağı lösemileri ve febril nötropeniye yönelik literatüre bakıldığında birçok çalışma görülmektedir. Ancak çocukluk çağı lösemilerinde febril nötropeni atakları ve idrar yolu enfeksiyonu ilişkisine yönelik araştırma sayısı oldukça azdır. Ayrıca literatüre bakıldığında özellikle febril nötropenili çocuklarda İYE tanım kriterlerinde birçok farklılık olduğu görülmektedir. Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde 2013-2020 yılları arasında takip edilen 0-18 yaş arası akut lösemi tanılı çocuklar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın toplam 128 febril nötropeni atağı ve bunların İYE ile ilişkisi araştırılmıştır. Nötropenik İYE tanısı alan hastalar zeminde böbrek-mesane rahatsızlığı olup olmaması, İYE ilişkili semptom olup olmaması, diğer klinik bulguları, uygulanan tedaviler ve öncesinde profilaktik antibiyotik kullanımı, tam kan sayımı, kan CRP düzeyi, kan kültür üremeleri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü, kültür antibiyogram çalışmaları ve elde edilen ilaç dirençleri, değerlendirilmiştir.

# II. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Çocukluk Çağındaki Akut Lösemiler

Lösemiler, kemik iliğindeki (Kİ) öncü hücrelerin maturasyonunun duraksaması ve neoplastik transformasyonu sonucu, kontrolsüz çoğalmasıyla ortaya çıkan hematolojik malign hastalıklardır. Bu hücreler (örn. lenfoblastlar, miyeloblastlar) öncelikle Kİ olmak üzere, diğer retikülo-endotelyal sistem (RES) infiltrasyonu sonucunda laboratuvar ve klinik bulgulara neden olurlar [8]. Löseminin akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) olmak üzere iki ana alt tipi vardır [9].

**Tablo 1**: Çocukluk Çağı Lösemilerinin Sınıflandırılması [10].

| **Akut lösemiler** | **%97** |
|---|---|
| Akut lenfoblastik lösemi | %75 |
| Akut miyeloblastik lösemi | %20 |
| Akut Undiferansiye Lösemi | <%5 |
| Akut Bifenotipik Lösemi | |
| **Kronik Miyeloid Lösemiler (KML)** | **%3** |
| Philadelphia Kromozomu Pozitif KML | |
| Jüvenil Miyelomonositik Lösemi | |

### 2.1.1. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Akut lösemi tüm çocukluk çağı maligniteleri arasında en sık görünendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 yaş altı çocuklarda ALL görülme insidansı 3.4/100000'tür. Ülkemizdeki sıklık ise 1.4/100000 olarak yorumlanmaktadır. ALL en sık 2-6 yaşlar arasında izlenirken bazı kaynakarda pik yapma yaşının 3 ile 5 yaşları arasında olduğu belirtilmiştir [1]. AML 0-2 yaş ve adölesan yaş grubunda pik yapar. Çocukluk çağı ALL vakalarında erkek/kız oranı 1,2-1,4 olarak gözlenmiştir. Cinsiyet dağılımındaki fark ise pubertal dönemde belirgindir. Bu dönemde ALL'de E/K oranı 1,2'den 2'ye kadar yükselir [8].

Çocukluklardaki akut lösemilerin etiyolojisi tam olarak ispat edilememiştir. İyonize radyasyon, benzen, petrol ürünleri, genetik yatkınlık (ikiz kardeşinde lösemi olan kişide %20 oranında artmış lösemi riski saptanmıştır, kardeşinde lösemi olan kişide genel popülasyona kıyasla yaklaşık lösemi olma riski dört kat artmış olarak görülmüştür) ve bazı kromozomal anomaliler (örn. Down Sendromu, Bloom Sendromu, Fanconi Anemisi) önemli risk faktörleridir. Lösemi vakalarının çoğu kalıtsal bir genetik yatkınlıktan değil somatik genetik değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, son araştırmalar, çocukluk çağı ALL'leri için ARID5B ve IKZF1 genlerinde kalıtsal polimorfizmle ilişkili olası bir genetik bağ olduğunu göstermektedir [10].

Çocukluk çağı lösemilerinin genetiği üzerine yapılan araştırmada, hücre biyolojisi, immünolojisi ve epidemiyolojisi taranmış; pre-B hücreli ALL'nin iki kısımlı ve çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olduğu, buna göre ilk kısım genetik mutasyon, ikinci kısmın ise bir enfeksiyona maruz kalma olduğu düşünülmektedir. İlk kısım in-utero olarak gelişen füzyon gen formasyonlarına veya hiperdiploidilere bağlı gizli bir öncül lösemik klonun ortaya çıkmasıdır. İkinci aşama ise belirgin lösemiye dönüşümü sağlayan sekonder genetik değişikliklerin doğumdan sonra kazanılmasıdır ve bu süreç enfeksiyonlar ile tetiklenmektedir. İmmun defisiti olan çocukların yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalması, yaşamlarının

ilerleyen dönemlerinde lösemik dönüşümün tetiklenmesine sebep olabilir. Ancak öncül lösemik klon ile doğan çocukların yanlızca %1'inde akut lösemiler kendini göstermektedir [11].

Bazı nadir durumlarda lösemi gelişmeden önce Miyelodisplastik Sendrom (MDS) gibi öncül bir hastalık tablosu ortaya çıkar. Bunun yanında, akut lösemiye dönüşen MDS'li hastaların çoğunda ALL'den ziyade genellikle AML gelişmektedir [3]. California Kanser Kayıt Programı altında yapılmış olan bir çalışmada bilinen malignite öncülü hastalığı olan hastaların %3'ünde ikincil olarak ALL yatkınlığı saptanmış, ikincil gelişen ALL vakalarının prognozunun da, de novo ALL hastalarına göre daha olumsuz olduğu belirtilmiştir [12].

Çocukluk çağında in-utero iyonize radyasyona maruz kalınması da artmış ALL insidansı ile bağlatılı olduğu görülmüştür. Buna ek olarak, vakaların sık görüldüğü coğrafi bölgeler araştırılmış, çalışmalarda çevresel faktörlerin ALL insidansını artırabileceğinden söz edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde şimdiye kadar radyasyon dışında tanımlanan bir çevresel faktör olmamıştır. Bazı gelişmekte olan ülkelerde, B hücreli ALL (B-ALL) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu belirtilmekteridir [13] . Çocukluk çağı akut lösemilerinin etiyolojisinde rol alan nedenler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2:** Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Etiyoloji [13, 14]

1. İyonize radyasyon
2. Kimyasal ajanlar (örn. Benzen)
3. İlaçlar (örn. Alkilleyici ajanların kullanımında AML görülme sıklığı artar)
4. Genetik Faktörler:

    a. Monozigot ikizlerde; hayatın ilk beş yılı içinde ikizlerden birinde lösemi gelişirse, ikinci ikizde de gelişme riski %20'dir.

    b. Lösemili bir hastanın kardeşlerinde de lösemi görülme insidansı genel popülasyona göre dört kat daha yüksektir.

    c. Kromozomal anomaliler:

    I. Trizomi 21'de 10 yaşından önce lösemi riski 1/95

    II. Bloom Sendromunda 30 yaşından önce lösemi riski 1/8

    III. Fanconi Aplastik Anemisi'nde 16 yaşından önce lösemi riski 1/12 olarak saptanmıştır.

    d. İnsidansın yüksek saptandığı diğer genetik hastalıklar:

    I. Konjenital agamaglobulinemi

    II. Poland sendromu

    III. Shwachman-Diamond sendromu

    IV. Ataksi telenjiektazi

    V. Li-Fraumeni sendromu (p53 gen delesyonu)

    VI. Nörofibromatozis Tip 1

    VII. Diamond-Blackfan anemisi

    VIII. Kostmann Hastalığı

    IX. Şiddetli kombine immün yetmezlik

    X. Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri

### 2.1.2. Akut Lösemilerin Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Akut lösemilerin başlangıç bulguları genellikle hastalığa özgü değildir ve daha çok kısa süreli olan, dört haftadan kısa sürede gelişen şikâyetlerdir. İştahsızlık, halsizlik, huzursuzluk ve aralıklı olarak ortaya çıkan ateş sık bulgulardır. Özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere yaygın kemik ağrılarına dikkat edilmesi gerekmektedir, lokalize ağrı ve şişlik ise daha nadir karşımıza çıkar. Lösemi ilişkili kemik ağrıları genelikle gece uykudan uyandırma derecesinde şiddetli olur.

Kontrolsuz artan blastların kemik iliğindeki infiltrasyonu neticesinde trombositopeni, anemi, nötropeni, lökopeni veya lökositoz görülebilir ve bu durum ilerledikçe Kİ yetmezlik belirti ve semptomları olarak; anemiye bağlı solukluk, halsizlik, egzersiz intoleransı, trombositopeniye bağlı olarak spontan oluşan ekimozlar, oral mukozal ya da burun kanamaları ve ayrıca nötropeniye bağlı olarak da çeşitli enfeksiyonlar gibi klinik bulgular ile karşımıza gelmektedir [13]. Bu semptomlar ALL ve AML hastalarında benzerdir. Buna ek bazı semptomlar AML hastalarında ALL hastalarına göre daha sık karşılaşılır; subkutan nodüller, ‘blueberry muffin’ (yaban mersinli kek) lezyonları, yaygın damar içi pıhtılaşma, diş eti invazyonları, kloromalar ve granülosit sarkomlar olarak bilinen kitleler görülebilir. Bu kitleler belirgin Kİ tutulumu olmadan da ortaya çıkabilmektedir [15].

Lenfoblastlar ve miyeloblastlar RES’teki infiltrasonu sonucunda lenf nodlarında, karaciğerde ve dalakta büyümeye sebebiyet verirler[3]. Bazı seyrek durumlarda blastlar kan-testis bariyerini ya da kan-beyin bariyerini aşarak testis ve/veya merkezi sinir sistemi tutulumu ile görülebilir[16]. Derin anemiye veya büyüyen mediastinal lenf nodlarının trakeaya basısına bağlı solunum sıkıntısı gelişebilir [13, 16] (Tablo 3).

**Tablo 3**: Çocukluk Çağı Akut Lösemi Hastalarının Klinik Ve Laboratuvar Bulguları

| **Klinik Bulgular** | **%** |
|---|---|
| Hepatosplenomegali | 68 |
| Splenomegali | 63 |
| Ateş | 61 |
| Lenfadenopati | 50 |
| Yüzeyel hemoraji(örn peteşi, purpura) | 48 |
| Kemik ağrısı | 23 |
| | |
| **Laboratuvar Bulguları** | **%** |
| Lökosit sayısı ($mm^3$) | |
| <10,000 | 53 |
| 10,000–50,000 | 30 |
| >50,000 | 17 |
| Hemoglobin (g/dl) | |
| <7.0 | 43 |
| 7,0–11,0 | 45 |
| >11.0 | 12 |
| Trombosit sayısı ($mm^3$) | |
| <20,000 | 28 |
| 20,000–100,000 | 47 |
| >100,000 | 25 |

### 2.1.3. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Sınıflandırılması

Akut lösemilerin sınıflandırılması, risk gruplarının tespit edilmesine katkı sağlayarak uygun ve etkili tedavi kararlarının verilebilmesi için oldukça önemlidir[17]. Akut lösemiler morfolojik ve histokimyasal özelliklerine, immünolojik, sitogenetik ve moleküler yapılarına göre sınıflandırılırlar. Akut lenfoblastik löseminin geleneksel sınıflandırılması morfolojik bir sınıflama olan Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2016 yılında revize edilmiş ve güncel bir sınıflama oluşturulmuştur [3, 18]. Akut lenfoblastik lösemi için immünolojik, histokimyasal, sitogenetik ve moleküler sınıflandırma ayrıca yapılabilmektedir.

Akut miyeloblastik lösemi için ise morfolojik FAB sınıflaması halen sık olarak kullanılmasının yanında, WHO tarafından morfoloji, immunfenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özelliklerin dikkate alınmasıyla yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu sınıflamalar 2016 yılında revize edilmiştir [3, 18, 19] (Tablo 4-8)

**Tablo 4**: Akut Lenfoblastik Lösemilerde FAB Sınıflaması [14]

| |
|---|
| L1: Küçük boyutlu, birbirine benzeyen ve nükleuslarda kromatin ağı homojen dar sitoplazmalı lenfobastlar hâkimdir. Nükleoluslar belirgin değildir. Yer yer hücre çekirdeklerinde çentikleşme ve yarıklanma olabilir. |
| L2: Yer yer büyük ve küçük boyutlarda, nükleuslarda kromatin ağı heterojen ve geniş sitoplazmalı lenfoblastlar görülür. Çekirdekler düzensiz yapıda, Nükleoluslar belirgindir. Yaygın olarak nükleuslarda çentikleşme ve yarıklanma görülür. Sitoplazmalarda vakuoller görülür. Morfolojik olarak AML'nin M2-M7 tipleri ile karışabilir. |
| L3: Büyük boyutlarda, nükleuslarda kromatin ağı gevşemiş geniş sitoplazmalı ve sitoplamasında yaygın olarak bazofilik granüller içeren vakuoller bulunan lenfoblastlar hâkimdir. Burkitt lenfoma ile benzer morfolojiye sahiptir. |

**Tablo 5**: ALL IC-BFM 2009 Kriterlerine Göre Risk Grubu Sınıflandırması [3, 20]

**1-Standard Risk Grubu (SRG) (Kriterlerin tamamı olmalıdır. )**

a-)Tanı yaşı >1 yıl <6 yıl

b-)Tanı anından Lökosit sayısı <20.000/mm³

c-)8. gün periferik yaymasında blast sayısı <1.000/mm³

d-)15. günde M1-M2* kemik iliği olması

e-)33. günde M1 kemik iliği olması t(9;22) ve t(4;11) negatifliği

f-)T hücre immünolojisi göstermemesi

**2-Orta Risk Grubu (MRG)**

a-) Tanı yaşı ≤ 1 yıl> 6 yıl

b-)Tanı anındaki Lökosit sayısı ≥ 20.000/mm³

c-)8. gün periferik yaymasında blast sayısı <1.000/mm³

d-)15. günde M1-M2 kemik iliği olması

e-)33. günde M1 kemik iliği olması

f-)SRG kriterlerine ek olarak, tanı yaşının ≤1yıl >6 yaş olması,

15.günde M3 kemik iliği ve 33.Günde M1 kemik iliği olması

g-)T hücre immünolojisi göstermesi

**3-Yüksek Risk Grubu (HRG)**

**(Kriterlerden birinin pozitifliği yüksek risk grubu için yeterlidir)**

a-)Orta risk grubu olup 15. Günde M3 kemik iliği olması

b-)8. gün periferik yaymasında blast sayısı ≥ 1.000/mm³

c-)33. günde M2 veya M3 kemik iliği olması t(9;22) veya t(4;11) varlığı.

**Tablo 6:** Akut Miyeloblastik Lösemilerde FAB Sınıflaması [19].

**M0:** Akut andiferansiye miyeloid lösemi

**M1:** Blastlarda morfolojik olarak maturasyon yoktur. Sitoplazmalarda azurofilik granüller ve nadiren Auer cisimcikleri görülebilir. Morfolojik olarak L2 'ye benzer

**M2:** Akut diferansiye miyeloid lösemi

**M3:** Akut promiyelositik lösemi. Çoğunluk hipergranüler promiyelositlerden oluşur; sitoplazmalarda multipl Auer cisimcikleri görülür.

**M3V**: Akut promiyelositer löseminin mikrogranüler varyantıdır; derin çentikli çekirdekleri olan promiyelositler çoğunluktadır. Hipergranüler promiyelositler sayıca daha az görülür

**M4**: Değişken oranlarda hem lenfositik hem de monositik farklılaşma görülen AML'dir Akut miyelomonositer lösemi olarak da adlandırılır

**M4EOS:** Eozinofillerin belirgin olarak artmış olan proliferasyonu görülür

**M5**: Kötü diferansiye ve / veya iyi diferansiye monositoid hücreleri içeren monositik lösemi (M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yaygındır). Akut monositer lösemi olarak da adlandırılır

**M6**: Eritrolösemi ya da Di Guglielmo sendromu olarak adlandırılır. Eritroblastlar periferde ve kemik iliğinde yaygın şekilde bulunur. Kemik iliğinde miyeloblastlardan fazla olarak eritroblastlar bulunur

**M7:** Megakaryoblastik lösemi; miyelofibroz ile ilişkili, Trizomi 21 olan çocuklarda sık gözlenen tiptir. M7 aşağıda sıralanan karakteristik bulgulara sahiptir.

a. Blast morfolojisi heterojendir, granülleri olan veya olmayan L1 ve L2 hücrelerine benzer, çekirdeklerde bir ila üç adet nükleolus ve kabarcıklar görülebilir.

b. İmmünofenotip CD13 ve CD33 pozitifliğine ek olarak CD41, CD42, CD61 pozitifliği görülür

c. Elektron mikroskobunda, sadece nükleer membran ve endoplazmik retikulumda lokalize olan pozitif trombosit peroksidaz reaksiyonunu gösterir**.**

**Tablo 7:** AML BFM 2013 Kriterlerine Göre Risk Grubu Sınıflandırması [21]

**Standard Risk Grubu (SRG)**

**İyi riskli sitogenetik ve moleküler anomaliler olması**

t(8;21) (q22; q22) /RUNX1-RUNX1T1

inv(16) (p13q22) /t (16;16) (p13; q22) /CBFB-MYH11

FLT3-ITD mutasyonu olmadan NPM1 mutasyonu

FLT3-ITD mutasyonu olmadan çift CEPBA mutasyonu

**Orta Risk Grubu (MRG)**

**Orta riskli sitogenetik ve moleküler anomaliler olması**

t(9;11) (p21; q23) /MLL-MLLT3

t(11;19) (q23; p13.3) /MLL-MLLT1

Yüksek risk sınıflamasına alınmayan diğer tüm MLL düzenlemeleri

CN-AML

Yüksek risk veya standart risk grubuna alınamayan tüm anomaliler

**Yüksek Risk Grubu (HRG)**

**Yüksek riskli sitogenetik ve moleküler anomaliler olması**

inv(3) (q21q26) /t(3;3) (q21; q26) /abn(3q26)

-5/del(5q)

t(6,9) (p23; q34) /DEK-NUP214

t(9;22) (q34; q11) /BCR-ABL-1

12p anomalisi

t(6,11) (q27; q23) /MLL-MLLT4

t(4;11) (q21; q23) /MLL-AFF1

t(10;11) (p11~14; q23) /MLL-MLLT10

t(5;11) (q35; p15.5) /NUP98-NSD1

t(7;12) (q36; p13) /MNX1-ETV6

inv(16) (p13.3; q24.3) /CBFA2T3-GLIS2

NPM1 ya da CBF olmadan FLT3-ITD

**Tablo 8:** Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında 2016 WHO Sınıflandırması [13, 22].

**Akut Lenfoblastik Lösemiler (WHO, 2016)**

**Kökeni Belirsiz Akut Lösemi**

Akut andiferansiye lösemi

Miks fenotipli akut lösemilere (MPAL) eşlik eden mutasyonlar

t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1

t(v;11q23.3); KMT2A

Başka türlü belirtilmemiş MPAL, B/myeloid

Başka türlü belirtilmemiş MPAL, T/myeloid

**B lenfoblastik lösemi/lenfoma**

Başka türlü belirtilmemiş, B- lenfoblastik lösemi/lenfoma

Rekürren genetik anomaliler ile beraber B- lenfoblastik lösemi/lenfoma

Füzyon genleriyle beraber görülen B- lenfoblastik lösemi/lenfoma;

o t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1

o (v;11q23.3); KMT2A

o t(12;21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1

o t(5;14) (q31.1; q32.3) IL3-IGH

o t(1;19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1

Hiperdiploidi ile beraber görülen B- lenfoblastik lösemi/lenfoma

Hipodiploidi ile beraber görülen B- lenfoblastik lösemi/lenfoma

Provizyonal Antite: BCR-ABL1–like

Provizyonal Antite: iAMP21

**T lenfoblastik lösemi/lenfoma**

Provizyonal Antite: Erken T-hücre prekürsör lenfoblastik lenfoma

Provizyonal Antite: Naturel Killer hücreli lenfoblastik lenfoma

### 2.1.4. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanısı

Akut lösemiler için klinik yelpaze oldukça geniştir. İlk başta klinik belirtiler hastalığa özgü veya belirgin olmayabilir. Akut lösemilerin ön tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, periferik yayma doğrultusunda yapılır ve kesin tanısı ise kemik iliği aspirasyonu neticesiyle konulmaktadır. Hastaların %10'unda tanı konulduğu anda periferik kanda blastlar görülmeyebilir. Kemik iliğinde blastlar periferik kana göre daha yoğun olduğundan genetik çalışmalar ve kesin tanı için kemik iliğinin aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilmesi gerekmektedir [23]. Tanı konulduktan sonra hastalığın sınıflandırılması ve buna göre karakteristik özelliklerinin belirlenmesi verilecek tedavinin belirlenmesi için oldukça önemlidir [24].

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının genellikle ilk başvurusunda pansitopeni ya da hiperlökositoz tablosu görülmektedir. Yüksek lökosit sayıları genellikle T-hücreli ALL ile ilişkilidir. Kİ incelemesi yapılırken hücrelerin %5'inden fazlasının lenfoblastik yapıda olması halinde akut lenfoblastik lösemi tanısından şüphelenilir. Akut lenfoblastik lösemi tanısı alabilmesi için yapılan kemik iliği incelemesinde lenfoblast sayısının %25'in üzerinde olması gerekir [13, 20]. Çoğu zaman akut lösemide ilk tanı esnasında kemik iliğindeki lenfoblast oranı %80-%100 civarındadır [14]. Lösemik blastların yapılsal özellikleri her ne kadar tanı hakkında önemli yönlendirme yapsa da tanının doğrulanması için kemik iliğinde immünfenotopik inceleme yapılmalıdır. İmmunfenotipleme ile pre-B hücreli ALL, T-hücreli ALL ve matür B hücreli ALL ayrımı yapılabilmektedir. İlk tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumunun da değerlendirilmesi gereklidir. Yapılan bu ayrımlardan sonra tedavi kararı verilmektedir [2, 9].

Akut myeloid lösemi hastalarının başvuru şikâyetleri ve klinik bulguları ALL hastalarına benzer olup, genellikle başvuruda yüksek lökosit sayısına ve artmış enfeksiyon riskine sahiptirler. Akut miyeloblastik lösemili hastaların kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi örneklerinin analizi tipik olarak, monoton bir hücre yapısından gelen hiperselüler kemik iliği özelliklerini

içerir. Flow sitometri ve özellikli boyalar, miyeloperoksidaz barındıran hücrelerin tanımlanmasına katkı sağlar, böylelikle löseminin teşhisi ve miyeloid kökenli olduğu doğrulanır [22]. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterlerine göre kemik iliğinde miyeloblast oranının %20'nin üzerinde, ya da blast oranına bakılmaksızın klonal sitogenetik anomalileri gösteren mutasyonların tespit edilmesi tanı konması için yeterlidir [14, 18].

### 2.1.5. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tedavisi

Akut lösemilerin yönetiminde kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği nakli ve immünoterapi temel tedavi biçimidir. Tedavinin önemli bölümünü kemoterapiler oluşturmaktadır. Özel durumlarda merkezi sinir sistemi profilaksisi için radyoterapi de uygulanmaktadır. Akut lösemi tedavisi multidisipliner ekip çalışması, hasta ve ailesinin uyumunu gerektiren uzun ve bir o kadar yorucu bir süreçtir. Lakin son yıllarda tedavideki güncellemeler, komplikasyonların erken tanısı ve efektif yönetimi ile akut lösemili hastalarda hastalıksız yaşam süresi %80'lere çıkmıştır [25]. Genel olarak, ilk ALL teşhisi konulan çocuklar için tedavi rejim süreci üç aşama içerir: Remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (intensifikasyon) ve devam (idame) tedavisi. Tedavinin remisyon indüksiyon fazı; kanda tespit edilen lösemi hücrelerini hızlı bir şekilde yok etmek ve rezidüel lösemi yükünü (yani vücuttaki toplam lösemik hücre sayısını) en aza indirmek içindir. Konsolidasyon veya intensifikasyon fazı; toplam vücut lösemik hücre yükünü daha da azaltmak ve antilösemik ilaç direnci ile ilgili sorunları gidermek için uygulanır. Düşük doz kemoterapiden oluşan idame fazı ise; rezidüel lösemi hücre yükünü ortadan kaldırmak amacıyla planlamıştır [9, 13, 25]. Tüm bu aşamalarda, santral sinir sistemine yönelik tedaviler (örn. intratekal kemoterapi, radyoterapi) temel bir bileşendir, çünkü sistemik olarak verilen birçok ajan beyne ve omuriliğe yeterince nüfuz etmemektedir [25].

Akut miyeloblastik lösemili çocuklar için sağ kalım oranları, son 20 yılda %10'lardan %50'lere kadar yükselmiştir. Bu durum, hem destekleyici

bakımın daha iyi verilmesi hem de tedavinin daha yoğunlaştırılmasının neticesinde mümkün olmuştur [9]. Bunun yanında AML hastaları ALL hastaları ile kıyaslandığında; düşük remisyon oranı olması, çoklu kemoterapötik ilaçlara direnç gelişimi nedeniyle artan nüks oranı, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonların daha sık oluşması nedeniyle ortaya çıkan yüksek ölüm riski sonucu kür sağlama oranı AML hastalarında daha düşüktür [2].

Akut lösemilerin tedavisinde birçok tedavi protokolü kullanılabilmektedir. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda ALL hastalarının tedavisinde ALL IC BFM 2009 protokolü, AML hastalarının tedavisinde ise AML BFM 2013 protokolleri uygulanmaktadır. Tedavi kararlaşma aşamasında hastaların risk grupları belirlenmektedir ve bunlar; standart risk grubu (SRG), orta risk grubu (MRG) ve yüksek risk grubu (HRG) olarak ayrılmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarına uygunlanan ortalama tedavi süresi 2 ila 3 yıl arasında değişmekte, AML hastalarında ise bu süre daha kısa olup fakat daha yoğun kemoterapiler verilmektedir. Akut lösemi hastaları aldıkları kemoterapiler nedeniyle miyelosüpresyona uğradıklarından sürekli bir enfeksiyon tehdidi altında olup aynı zamanda eritrositer ve megakaryositer serilerde baskılanmaya bağlı eritrosit ve trombosit replasman ihtiyacı duyabilmektedir. Baskılanmış kemik iliği neticesinde sık karşılaşılan bir komplikasyon olan febril nötropeni atakları açısından dikkat edilmelidir [9].

## 2.2. Febril Nötropeni

Nötrofil sayısı ve enfeksiyon riski arasındaki bağlantı uzun yıllardır bilinmektedir. Nötropeni ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonların oluşmasına imkân vermektedir. Nötropeni tablosuna ateşin dâhil olması durumu febril nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Nötropeninin hem süresi hem de derinliği ciddi enfeksiyon oluşumu için ana etkendir ancak nötrofil

fonksiyonlarının azalması ve doğal bariyerlerin bozulması da riski arttırmaktadır. Ateş, kanserli hastalarda enfeksiyonların erken belirteci olabilmektedir. Bu nedenle etken laboratuvar olarak kanıtlanmadan önce ampirik antibiyoterapi başlanması hastanın prognozu açısından son derece önemlidir [4, 26].

### 2.2.1. Febril Nötropenide Tanımlar

**Ateş:** Ağızdan ölçülen tek bir vücut sıcaklığının ≥38,3˚C (101˚F) olması veya 1 saat boyunca devamlı şekilde ≥38,0˚C (100,4˚F) düzeyinde seyreden vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır. Koltuk altı ölçümleri önerilmemekte çünkü vücut öz sıcalığını doğru olarak yansıtmadığı düşünülmektedir. Kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için nötropeni sırasında rektal vücut ısısı ölçümleri oluşturacağı risklerden dolayı önerilmemektedir [27].

**Febril Nötropeni:** Periferik kandaki lökosit sayısının polimorfonükleer lökosit ve band nötrofillerin yüzdesi ile çarpımı sonucu elde edilen değere mutlak nötrofil sayısı (MNS) denir. Ateşin eşlik ettiği ve MNS <500/mm³ olan veya 500-1000/mm³ arasında olup, 24-48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalar febril nötropenik kabul edilmektedir [28, 29].

### 2.2.2. Febril Nötropenide Risk Faktörleri

Takip edilen hastada febril nötropeni varsa yapılması gereken bir sonraki aşama risk değerlendirmesidir, buna göre uygulanması gereken antibiyotik tedavisi belirlenip hastanın hastaneye yatırılma kararı verilebilmektedir. Hasta düşük risk grubunda ise oral antibiyotik kullanması yeterli olabilmekte ve ayakta izlem mümkün olabilmektedir. Fakat hasta

yüksek riskli olarak ele alınırsa yatırılarak geniş spektrumlu intravenöz (IV) antibiyotik kombinasyonları uygulanmaktadır. Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberine göre nötropenik hastada ateş olduğunda öncelikli olarak risk sınıflamasının tespit edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Hastanın semptom ve bulguları, altta yatan kanserin tipi ve diğer eşlik eden medikal sorunlar hastanın risk sınıflamasının ve tedavi algoritmasının düzenlenmesinde önemlidir [30].

Yüksek risk grubunda olan hastalar:

1-) Çocukluk çağı lösemi veya ileri evre non-hodgkin lenfoma veya relaps lösemi/lenfoma tanısı ile takip edilen bir yaş altındaki hastalar

2-) 10 günden uzun süren/uzamış nötropenisi olan hastalar ve sepsis veya kanıtlanmış ciddi enfeksiyonu olan hastalar.

3-) Hastanede yatmayı gerektirecek başka organ veya sisteme ait hastalıkların eşlik etmesi, bulantı-kusma, karın ağrısı, dehidratasyon gibi bulguların olması, tedaviye uyum zorluğu veya hastaneye ulaşımı zor olan olgular yüksek risk grubundadır.

Yukarıda belirtilen klinik bulgulara sahip olmayan solid tümör ve erken evre non-hodgkin lenfomalı hastalar düşük risk kategorisine girebilir. Düşük risk grubundaki hastaların oral antibiyotikle ve ayaktan tedavi edilebilmesi mümkündür. Hastayı hastaneye yatırmadan tedavisini düzenlemek hastanın konforu yükseltip tedavi maliyetini düşürebilmektedir. Ancak sorun olduğunda hastanın en kısa sürede hastaneye ulaşabilme imkânı olması çok önemlidir. Bu prensiplere uyulduğu takdirde yakın takiplerde bulunarak düşük risk grubundaki hastaların ayaktan takip ve tedavisinin yapılabileceği belirtilmiştir [31].

Lösemi ve solid tümörlerde son yıllarda gittikçe yaygın bir şekilde uygulanan yüksek doz kemoterapi ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu enfeksiyon riski yüksek hastaların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Enfeksiyon gelişme riskini artıran en önemli iki etken nötropeninin derinliği ve süresidir. Nötrofil sayısı düştükçe hastada enfeksiyon oluşma riski yükselir. Bunun yanında nötropeni süresinin

uzaması da farklı enfeksiyonların oluşumuna imkân sağlayabilmektedir. Kısa süreli nötropenilerde bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken, nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonların oluşumu için uygun zemin hazırlanmaktadır. Febril nötropenisi olan bir çocukta yapılacak risk değerlendirmesi sonucunda, hastaya uygulanacak antibiyotik tedavisini (oral veya IV, tek ilaç veya çoklu ilaç kombinasyonu) belirlemek ve hastayı hastaneye yatırma kararını vermek mümkün olmaktadır. Hasta düşük risk grubunda ise oral antibiyotik (amoksisilin klavulanat ve siprofloksasin) kullanması yeterli olabilmekte ve hasta ayaktan izlenmektedir. Ancak hasta yüksek riskli olarak değerlendirilirse hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu IV antibiyotik kombinasyonları uygulanmaktadır. Hastanın semptom ve bulguları, altta yatan kanserin tipi ve eğer varsa dahil olan diğer medikal sorunlar hastanın risk sınıflamasının ve tedavi algoritmasının belirlenmesinde önemlidir [28, 30, 31].

Febril nötropeni tanısı almış, yüksek risk grubu kriterlerini karşılayan çocuklara gram negatif ve gram pozitif bakterilere etki edecek türden antipsödomonal beta laktam grubu veya karbapenem grubu geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi zaman kaybetmeden uygunlanmalıdır. Çocuk klinik olarak stabil değilse veya dirençli enfeksiyon varlığından şüphe ediliyorsa ya da dirençli enfeksiyonların sık görüldüğü bir merkezde tedavi ediliyorsa gram negatif bakterilere karşı etkili ikinci bir ajanın veya glikopeptidlerin eklenmesi düşünülmelidir. Hasta düşük risk grubunda ise hastanın hastaneye ulaşabilme ve dikkatli takip edilme olanağı varsa ayaktan takip ve tedavisi yapılabilir. Hastanın hastaneye ulaşabilmesi zor ya da aile hangi durumda zaman kaybetmeden hastaye gelmesi gerektiğini sorgulayabilecek durumda değil ise yatırılarak takip ve tedavisi yapılmalıdır. Düşük risk grubundaki çocuk hasta oral antibiyotiği tolere edebiliyorsa, ishal ve kusması yok ise oral yoldan antibiyotik tedavisi ile tedavi edilebilir, aksi takdirde IV antibiyotik tedavisi verilmelidir [30].

### 2.2.3. Febril Nötropenide Ateş Nedenleri

**Enfeksiyon**

a. Bakteriyel enfeksiyon

- Bakteriyemi
- Bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dokümantasyon (klinik olarak dokümante edilen )

b. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlar

- Fungal
- Viral

**Enfeksiyon dışı nedenler**

a. Tümöre ikincil nedenler
b. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu
c. Kemoterapötik ve diğer ilaçlar
d. Tümör embolisi
e. Doku nekrozu
f. Tanı ve tedavi amacı ile yapılan girişim komplikasyonlarıdır [32, 33]

### 2.2.4. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri

Ateş, çoğunlukla kemoterapiye sekonder olarak oluşan nötropeni esnasında kendini göstermektedir. Solid tümörlü hastaların %10-50'sinde, lösemi ve diğer hematolojik maligniteli hastaların %80'inden fazlasında bir veya daha fazla kemoterapi dönemi esnasında veya ardından nötropeni ile ilişkili ateş gelişmektedir [34]. Klinik olarak tespit edilip tanımlanmış enfeksiyonlar, febril atakların %20-30'unda eşlik etmektedir ve enfeksiyonların en yoğun olarak görüldüğü yerler intestinal sistem, akciğerler, deri ve yumuşak doku ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Febril nötropeni olgularının sadece %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken

kanıtlanıp dökümante edilebilmektedir. Bakteriyemi çoğunlukla uzamış veya derin nötropeni ile giden ataklarda tabloya dâhil olmaktadır [31]. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olgularda enfeksiyon etkenleri bakteriler, mantarlar, virüsler, protozoalardır ve büyük bölümü konakçının endojen bakteriyel florasından ortaya çıkmaktadır. Sitotoksik kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970'lerde gram negatif patojenler daha ön plandayken, 1980 ve 1990'larda gram pozitif cilt florası ile kolonizasyona sebep olabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin vaka üzerinde uygulanmasının artmasından dolayı gram pozitif organizmalar daha sık şekilde karşımıza çıkmaya başlamıştır [32]. Gram pozitif mikroorganizmalar sıklıkla lümenli santral kateter kullanımı ilişkili ve yoğun kemoterapinin neden olduğu mukozit ile bağlantıldır. Gram negatif ve anaerob mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlar ise sıklıkla konakçının gastrointestinal florasından kaynaklanırken gram pozitif mikroorganizmaların sebep gösterildiği enfeksiyonlar, cilt ve solunum yolu florasından köken almaktadır. Dirençli gram negatif bakteri türleri de, özellikle son yıllarda febril nötropenik ataklarda gelişen enfeksiyonlarda artan oranlarda etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, bazı merkezlerde febril nötropenik hastalarda son birkaç yılda epidemiyolojik eğilimin tekrar gram negatif patojenlere kaymasına neden olduğu belirtilmiştir [35,36].

Fungal enfeksiyonlar nötropenik hastalarda mortalitenin önemli sebeplerindendir ve invaziv mantar enfeksiyonlarının çoğundan Candida ve aspergillus türleri etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Candida albicans en fazla tespit edilen maya olmakla birlikte, non-albicans suşlarının da rolü artmaktadır. Küfler arasında Aspergillus önde gelmektedir ve en sık izole edilen tür A. fumigatus'dur. Bunun yanında, A. flavus ve A. terreus gibi non-A.fumigatus türlerinin ve Mucor'ların bazı kliniklerde arttığı gösterilemektedir. Fusarium, Trichosporon ve Scedosporium gibi mantarlar ise bu hastalardan sporadik olarak izole edilmektedir [37,38].

### 2.2.5. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Odakları

**Akciğer enfeksiyonu:** Nötropenik bir hastada karşılaşılan en yaygın enfeksiyon odağı akciğerler'dir. Neden olan patojenler bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitlerdir [39]. Nötropeninin erken döneminde akciğer infiltrasyonu olan çocuklara ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygunlanmalıdır. En sık olarak tespit edilen patojenler S.pneumonia, H.influenza, Chlamydia, Mycoplasma ve hastaneden edinilmiş gram negatif basiller olan Klebsiella, Pseudomonas ve E.Coli'dir. Tedaviye rağmen klinik stabilizasyon sağlanmıyor ve düzelme görünmüyorsa veya infiltrasyonlar devam ediyorsa Mycobacterium ve Nocardia türü bakteriler ya da invazif mantar enfeksiyonları akla gelmelidir [40]. Nötropenik çocukta diffüz interstisyel infiltrasyon varlığında sık görülen solunum yolu patojenleri Legionella, Mycoplasma türleri ve profilaksi almayan çocukta Pnömosistis Carini sık karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle üst solunum yolu bulguları ile klinik verirler. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza ve parainfluenza virüsleri için nazofarengeal sürüntü örneği incelenmelidir. Balgam incelemesi ve nazofarengeal lavaj ile tanı konulamıyorsa bronkoskopi diğer seçenek olarak düşünülebilir [41]. Nötropenik hastalar Pnömosistis carini açısından risk taşımaktadır. Pnömosistis carini pnömonisi hızlı başlangıçlı ve fulminan ilerler. Bronkoalveoler lavaj (BAL) yüksek oranda tanı koydurucudur. Bu hastalarda profilaktik olarak trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi başlanması önerilmektedir [39]. Sitomegalovirüs'e (*CMV*) bağlı pnömoni gelişim insidansı otolog nakillerde %1-6, allojenik nakillerde ise %10-30 oranında bildirilmiştir [42–44]. Karşılaşılan sık klinik şikâyet ateş, öksürük, nefes darlığı ve hipoksidir. Görüntülemede radyolojik olarak yaygın buzlu cam görünümü sıklıkla gözlenmekle birlikte konsolide alanlar, retiküler infiltrasyon ve plevral efüzyon eşlik edebilir. Tanıda BAL'dan viral kültür ya da polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemi ile virüsün tespit edilmesi önerilen yöntemlerdir [45, 46].

**Mukozit:** Kemoterapi veya radyoterapiye sekonder ağız mukozasında oluşan inflamasyon ve ülserasyon mukozit olarak isimlendirilir. Kanser hastalarında ağrının önemli sebeplerindendir. Oral alımı kısıtlayıp parenteral beslenme desteği gerektirecek kadar ciddi boyutlara erişebilir [47]. Özellikle antimetabolitler (metotreksat) ve antitümör antibiyotiklerin (doksorubisin) mukozite sebep olduğu gösterilmiştir. Candida kaynaklı enfeksiyonlara yönelik genellikle nistatin kullanılır [40]. Viral etken olarak da en sık Herpes simpleks virüs (HSV) saptanmaktadır. Tedavisinde oral asiklovir verilir. Ciddi olgularda IV asiklovire geçilir [48].

**Gastrointestinal Enfeksiyonlar:** Sindirim sistemi, sindirim fonksiyonları yanında hümoral ve hücresel bağışıklık sistemleriyle beraber zengin lenfatik dokusu ile enfeksiyonlara karşı önemli bariyer oluşturur. Kanser hastalarında bağışıklık sisteminin baskılanması, nötropeni, kemoterapi ve radyoterapi sonrasında sindirim sisteminin yapısı ve bariyer fonksiyonu zayıflar. Bunun neticesi olarak stomatit, gingivit, mukozit, peridontit, özofajit, gastrit, enterokolit, nötropenik kolit (tifilit), perianal apse/selülit, hepatosplenik kandidiazis, hepatotoksisite, graft versus host hastalığı, pankreatit gibi hastalıklar kendini gösterebilmektedir. Klinik tablo yaygın olarak karın ağrısı, karında hassasiyet, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal veya kabızlık ile kendini gösterir. Nötropenik hastalarda gastrointestinal sistem mukozasının mikroorganizmalarla invazyonu ile çekum veya apendikste nekrotik enteropati oluşur. Bu durum nötropenik enterokolit ya da tifilit olarak isimlendirilir [49]. Ateş, karın ağrısı bulguları ve sağ alt kadran hassasiyeti mevcuttur. En sık etken clostridium septicum olarak bildirilmiştir [50]. Antibiyotik kullanımı ile ilişkili kolit daha çok Clostridium Difficile toksini ve invazyonuna bağlıdır. Kemoterapide kullanılan ilaçlar Clostridium Difficile'nin yol açtığı kolit riskini yükseltmektedir [51]. Perianal enfeksiyon riski yeni başlayan nötropenide nadir olmakla birlikte, uzamış (>7 gün) ve derin nötropenik (<100/mm$^3$) olgularda artmaktadır [52]. Perianal bölgede renk değişikliği veya hiperemi durumlarında anorektal enfeksiyon açısından araştırılmalıdır. Etken gram negatif basiller, enterokoklar ve anaeroplar

olabilir. Bu nedenle antibiyotik seçimi geniş spektrumlu olmalı ve anaeropları da içermelidir.

**Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları:** Febril nötropenik hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları görülme sıklığı nadir de olsa karşımıza çıkmakta. Özelllikle ventrikülоperitoneal şant gibi cerrahi müdahale yapılan hastalar risk altındadır. Staphylococcus, Corynobacterium, Propionibacterium Acnes, Enterococcus, gram negatif basiller ve Candida etken olarak karşımıza çıkar. Ateş ve baş ağrısı gibi klinik şikâyet olabileceği gibi, herhangi bir bulgu da olmadan da seyredebilir [47].

**Üriner Sistem Enfeksiyonları:** Günümüzde febril nötropeni hastalarında odak taraması yapılırken enfeksiyon kaynağı olarak üriner sistem enfeksiyonları genellikle ilk sıralarda düşünülmemekle birlikte aslında İYE erken çocukluk döneminde yaygın görülen bakteriyel enfeksiyondur. Aşılanmış çocuklarda odağı olmayan ateş varlığında en sık İYE tanısı konulmaktadır [53]. İYE, ateş ve nötropenisi olan pediatrik kanser hastalarında bakteriyemi kadar yaygın olduğu belirtilmiştir [54].

İYE düşünülen çocukta idrar analiz edilmeli ve kesin tanı için idrar kültürü alınmalıdır. Amerikan Pediyatri Akademisi 2011 kılavuzuna göre çocuklarda İYE tanı kriterleri;

1- Piyüri ve/veya bakteriüri (İdrar analizinde nitrit testi, lökosit esteraz testi, lökosit ve bakteriler için mikroskobik analiz yapılmaktadır)[55]
2- En az $5x10^4$ CFU/ml tek patojen üremesi( Kateter ve suprapubik aspirasyon) [55].

İdrar analizi değerlendirilmesinde:

1-) Nitrit testi: Birçok üropatojen tarafından nitrat, nitrite çevrilir ve strip testinde saptanabilir. Nitrit testi pozitif olduğunda tanıyı destekler fakat negatifliği İYE'yi ekarte ettirmez[56]

2-) Lökosit esteraz testi: Enfeksiyon sonucu ortaya çıkan lökositleri tespit eder, pozitif olması piyüriyi gösterir. Asemptomatik bakteriüriyi gerçek İYE'den ayırır. Asemptomatik bakteriüride patojen, immün yanıta neden olmaz bu yüzden piyüri görülmez, kendiliğinden iyileşir ve tedavi gerektirmez[56]

• Nitrit (+) ve lökosit esteraz (+) ise kesin İYE
• Nitrit (+) ve lökosit esteraz (-) ise kesin İYE
• Nitrit (-) ve lökosit esteraz (+) ise olası İYE tanısı konur.
• Bu durumlarda idrar kültürü alınır ve ampirik antibiyotik başlanır.
• Nitrit (-) ve lökosit esteraz (-) ise İYE ekarte edilir.
Diğer tanılar araştırılır, eğer ateş devam ederse idrar tetkiki tekrarlanır[57]

3-) Mikroskopi-Lökositüri: Santrifüje edilmiş idrar örneği lökosit varlığı açısından incelenir, 40'lık objektif alanda ≥5 lökosit piyüriyi gösterir [53]. Lökositüri ağır egzersiz sonrası, Kawasaki hastalığı veya streptokok enfeksiyonları gibi durumlarda görülebilir. Gerçek İYE'yi asemptomatik bakteriüriden ayırmanın göstergesi piyürinin varlığıdır [56].

4-) Mikroskopi-Bakteriüri: Santrifüje edilmiş idrar örneği bakteri açısından incelenir, 40'lık objektif alanda ≥1 bakteri görülmesi bakteriüriyi gösterir [53].
• Piyüri (+) ve bakteriüri (+) ise İYE
• Piyüri (+) ve bakteriüri (-) ise klinik bulguların varlığı durumunda İYE
• Piyüri (-) ve bakteriüri (+) ise asemptotik bakteriüri (klinik bulguların olmadığı durumda)
• Piyüri (-) ve bakteriüri (-) ise İYE değildir [57] .

**Kateterle İlişkili Enfeksiyonlar:** Pediyatrik kanser hastalarında tedavi uygulamaları, tetkikler açısından kan alınması ve kan trasfüzyonlarının uygulanması için santral venöz kateter olması hasta ve tedavi veren açısından önemlidir. Fakat kateterin bu konfor ve verimliliği yanında bazı komplikasyonları; tromboz ve enfeksiyon riski mevcuttur. Kateter ilişkili enfeksiyon riski %2,7-60 arasındadır değişmektedir [37].

• **Çıkış yeri enfeksiyonu:** Kateter çıkış yerinin <2 cm çevresindeki deride enfeksiyon bulgusu (kızarıklık, şişlik, hassasiyet, pürülan akıntı) görülmesi.
• **Cep enfeksiyonu:** Kateter haznesi üzerindeki deride veya port çevresindeki alanda enfeksiyon bulgusu görülmesi.
• **Tünel enfeksiyonu:** Kateter çıkış noktasından >2 cm uzaklıkta ya da kateter üzerindeki dokularda enfeksiyon bulgusu görülmesi.

Kolonize kateter denildiğinde, klinik bulgu ve hemodinamik bozukluk olmadan kateter kültürlerinde üreme; kateter ile ilişkili sistemik enfeksiyon denildiğinde de, sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı tespit edilmeyen hastada, kateter ve periferik venden aynı zamanda alınan kan kültür tetkiklerinde aynı etkenin saptanması olarak anlaşılır [28]. Kateter ile ilişkili enfeksiyonlarda karşılaşılan en sık etken gram pozitif mikroorganizmalardır. Bunların içinde de en sık koagülaz negatif stafilokoklar görülmektedir. Hastaların sık hastaneye yatıştan dolayı gram negatif basillerle kolonizasyon riski de kaçınılmaz olmaktadır. Anaerob ve fungal etkenler düşük oranda görülmektedir [58, 59]. Tedavi esnasında takip edilen hastada gelişen hemodinamik bozukluk; kardiyak instabilite, hipotansiyon, antibiyotik tedavisinin 48 saattir veriliyor olmasına rağmen kültürde üremenin devam ediyor olması tünel enfeksiyon varlığını düşündürür ve bu durumda kateter çıkartılmalıdır. Ayrıca fungal patojenler (Candida, Fusarium), Bacillus Cereus, Mycobacterim türlerinin de izole edilmesi kateterin çıkarılması için diğer sebeptir [60].

### 2.2.6. Febril Nötropeninin Tanısı

Febril nötropeni; tedavi altındaki kanser hastalarında sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Tedavi ve tedbir açısından erken davranılmadığı takdirde ölümle neticelenebilir. Febril nötropeni düşünüldüğünde ve ilk tetkikler ile desteklendiği anda derhal ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır [61].

### 2.2.7. Febril Nötropenide İstenecek Tetkikler

Febril nötropenik hastanın yatışına karar verdikten sonra ikinci önemli aşama hangi tetkiklerin gerektiğidir. IDSA'ya göre tam kan sayımı, periferik yayma, üre, kreatinin, elektrolitler, karaciğer enzimleri ve bilirubin tetkikleri istenmelidir. Hastada eğer kateter varsa biri kateterden diğeri venden, kateter yoksa iki ayrı venden kan kültürü tetkik edilmesi önerilmektedir. Hastanın kliniğine göre ilgili yerlerden de kültür alınabilir (idrar, boğaz, yara, beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi). Solunum sistemi şikâyet ve bulguları varsa akciğer grafisi görülür bu yönde şikâyet yoksa grafi görülmeyebilir [31]. İdrar örneği ve kültürü alınması çok tartışılan bir konudur. Hastalar nötropenik oldukları için idrarda lökosit gözlenmeyebilir. Buna rağmen steril koşullarda orta idrar akımı örneğinden tam idrar ve idrar kültür üreme çalışması yapılması gerektiği söylenmektedir [62, 63].

### 2.2.8. Febril Nötropenide Tedavi Prensipleri

Febril nötropenik çocuklarda enfeksiyonun hızlı ilerleyebileceği unutulmamalıdır, bu yüzden ayrıntılı fizik muayene yapılıp, gerekli tetkikleri yapıldıktan sonra hızlıca antibiyoterapi süreci başlatılmalıdır. Seçilecek antibiyotikler bakterisidal, geniş spektrumlu, düşük toksisiteli ve kolay uygulanabilir olması önemlidir [64, 65]. Eğer ciddi komorbid durumlar yoksa tek ilaç olarak antipsödomonal sefalosporin, geniş spektrumlu betalaktam veya karbapenem ilk seçenek olarak düşünülebilir. Antipsödomonal

sefalosporin olarak sefepim kullanılmalıdır. Seftazidim son yıllarda geri planda bulundurulmaktadır. Betalaktam olarak piperasilin tazobaktam veya amoksilin klavulanik asit seçilebilir. Karbapenem olarak meropenem veya imipenem uygun görülmüştür. Eğer dirençli gram negatif bakteri düşünülüyorsa yukarıda bahsedilen antipsödomonal ajanlar ikili olarak başlanır veya tek antipsödomonal ve aminoglikozid kombinasyonuna geçiş yapılır. Sepsis veya septik şok söz konusu ise aminoglikozidli kombinasyon tercih edilmesi önerilmektedir [30,31]. Rutin ampirik glikopeptid (vankomisin veya teikoplanin) genellikle tercih edilmez. Bu ilaç grubu durumu ağır, hemodinamisi stabil olmayan, septik şok tablosunda veya gram pozitif enfeksiyona yönelik semptom veya bulguları olan hastalar için daha uygundur. İtalyan Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği bu ilaçları kateter, deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları ile ciddi mukozit olması halinde verilmesi gerektiğini bildirmektedir [66–68]. Febril nötropenik hastalarda glikopeptit ekleme endikasyonları; ağır nötropeni süresi 10 günden fazla olan hastalar, akut solunum yolu yetmezlik sendromu, kateter giriş yerinde enflamasyon veya tünel enfeksiyonu, tekrarlayan FEN atağı, ağır mukozit, kinolon profilaksisi kullanım sonrası, penisilin veya sefalosporine dirençli pnömokok veya metisiline dirençli stafilokok kolonizasyonu olarak bildirilmiştir [29]. Ampirik antibiyotik tedavisi tercihlerinde eskalasyon ve de-eskalasyon stratejileri de düşünülebilir. Birincisinde antibiyotikler Enterobacteriaceae ve Pseudomonas Aeruginosa'yı etkiliyecek biçimde hesaplanır. Hastanın stabilizasyonunun bozulması halinde ya da kültür üreme sonuçlarına göre verilen antibiyotikler genişletilir (eskalasyon). De-eskalasyon modelinde ise doğrudan dirençli bakterileri de kapsayacak şekilde verilir ve hastanın gidişatına göre veya kültür üremelerine göre daha dar spektrumlu antibiyotikler seçilir [69]. Düşük riskli hastalar için oral florokinolon kullanımı (7 çalışma, n=581), oral florokinolon ve amoksisilin-klavulanik asit kombine kullanımı (3 çalışma, n=159), oral sefiksim tekli kullanımı (1 çalışma, n=45) ile ilgili bildirilen çalışmalarda, toplamda 676 oral tedavi alan hastanın tedavi başarısızlığı ve enfeksiyon bağlantılı ölüm oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir

[30]. Hastanın durumuna göre 24-72 saat sonra tedavi değişiklikliği yapılabilir. Hastanın ateşi düşmüşse başlanmış olan ikinci antipsödomonal veya glikopeptid stoplanır. Hastanın ateşi devam ediyor fakat durumu iyi ise tedavi aynı şekilde devam eder. Ateş devam ediyor ve durum kötüleşiyorsa dirençli bakterilere ve anaerobiklere etkili olabilecek biçimde antibiyotik eklenmesi önerilir. Örneğin metisiline dirençli Staphylococcus aureus için vankomisin, linezolid; vankomisin dirençli enterokoklar için linezolid; geniş spektrumlu beta laktamlardan karbapenem ve karbapenemaz salgılayan Klebsiella geliştirmişler için de polimiksin-kolistin tercih edilir [30, 31]. Penisilin alerjisi olan hastalar her ne kadar sefalosporinli protokolleri iyi tolere etseler de, öyküsünde hipersensitivite olanlara siprofloksasin ve klindamisin veya aztreonam ve vankomisin ile uygulama tercih edilir [30].

### 2.2.9. Antibiyotiklerin Kesilmesi

Antibiyotikleri başlamak kadar kesmek de çok önemlidir. Fazladan verilmesi dirençli suşların oluşmasında, yan etkiler ve maliyet açısından ne kadar önemlisede, tedaviyi erken kesmek ateşin tekrar etmesi açısından tehlikelidir.

Günümüzde Kabul gören öneriler:

a. Eğer kültürler steril, son 24 saatte ateş yok ve kemik iliği düzelme gösteriyorsa antibiyotikler 48. saatte stoplanabilir. Nötrofil sayısının >500/mm³ olması iyileşme açısında gelişme olarak yorumlanır.

b. Günlük yapılan muayene ve tetkikler sonucunda enfeksiyon odağı tanımlanırsa ve ateş devam ediyorsa bu enfeksiyona yönelik tedaviye geçilmesi önerilir.

c. Ateş düştükten sonra da nötropeni devam ediyorsa antibiyotiklere devam edilir. Düzelme olursa kesilir, düzelme olmazsa antibiyotik altındaki tedavisi iki hafta boyunca devam eder [30, 31].

### 2.2.10. Febril Nötropeni ve Antifungal Tedavi

Ampirik antifungal tedavi febril nötropenik hasta tedavisinde son derece önemli yeri vardır. Sebebi ise nötropeninin uzaması halinde invaziv fungal enfeksiyon (İFE) geçirme riskidir. İFE geçirme yönünden yüksek riskli kabul edilen hasta grubu; Akut miyeloid lösemi, relaps akut lenfoblastik lösemi (ALL), yüksek miyelosüpresif tedavisi altındaki maligniteler, allojenik kemik iliği nakli olan vakalar olarak tanımlanmıştır. Bu grupta olan hastalarda ateşin 4. günde (>96 saat) sebat etmesi ve 10 günden uzun devam eden bir nötropeni durumu kendilerini İFE açısından yüksek riskli kılar. Standart riskli ALL, lenfoma ve solid tümörlerin çoğu İFE gelişimi yönünden düşük riskli kabul görülür. Yüksek riskli hastalarda haftada iki defa galaktomannan (GM) tetkik edilmesi önerilir. GM pulmoner aspergilloz için bronkoalveoler lavajda, santral sinir sistemi aspergillozu için BOS'da tetkik edilir. Düşük riskli hastalarda rutin GM taraması gereksizdir. Çocuklarda yalancı pozitif ve negatif sonuçlar sebebiyle beta glukan testi tavsiye edilmez. Yüksek riskli hastalar için görüntüleme olarak akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme yapılır ve şüpheli alanlar gözlenmesi halinde antifulgal tedavi düşünülür. İki yaş üstü çocuklar için sinüs BT düşünülmelidir [30]. Günümüzde yüksek riskli hastalar için kabul edilen tedavi biçimi 96 saat ve daha fazla geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen süren ateşte ampirik antifungal tedavi eklenmesidir. Tedavide Kaspofungin veya lipozomal Amfoterisin-B verilir. Düşük riskli hastalarda da ateşin devam etmesi halinde ampirik antifungal düşünülmelidir [30]. GM pozitif veya görüntüleme bulguları küf mantarı lehine ise Vorikonazol kullanılması önerilir. Nötropenisi ve genel durumu düzelen ve İFE şüphesi ve kliniği ortadan kalkan hastalarda antifungal tedavisi durdurulabilir [30,31,66].

Febril nötropenik hastada Amfoterisin-B ekleme endikasyonları;

- Hastada 1 haftadan uzun süren ateş olması
- Uzun süreli nötropenisi olan hastada bir hafta ya da daha sonra ateşin tekrar etmesi
- Nötropeninin düzelmesine rağmen devam eden ya da tekrarlayan ateş olması
- Sinus hassasiyeti ve yüzde şişlik, nazal mukozada siyah kabuklu ülseratif lezyonlar (aspergillus), antibiyotik kullanımına rağmen devam eden pulmoner infiltrasyonlar ya da yeni oluşan fokal lezyonlar

### 2.2.11. Antiviral Tedaviler

Herpes simpleks virüs veya Varicella zoster virüs *(VZV)* enfeksiyonlarına yönelik tedavi aktif klinik veya laboratuvar bulguları varlığında verilmelidir. Asiklovir veya valasiklovir çocuklarda güvenle tercih edilebilir. İlaç endikasyonu olan bir diğer viral hastalık influenzadır. Laboratuvar bulgusu pozitif hastalarda nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir) uygulanır. RSV enfeksiyonu için rutin verilmemektedir [30, 31].

### 2.2.12. Koloni Stimüle Edici Faktörler ve İntravenöz İmmünglobulin'in (IVIG) tedavideki yeri

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) veya granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörlerin (GM-CSF) nötropeni süresini kısalttıkları, ancak antibiyotik kullanımı, ateş süresi, morbidite ve mortaliteye bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Kİ iyileşmesinde gecikme olması halinde ya da derin ve uzun süreli nötropeniye yol açan kemoterapi tedavisi sonrası pnömoni, sinüzit, sepsise bağlı multi organ yetmezliği, sistemik fungal enfeksiyon gibi durumlarda uygulanabilir [61]. Febril nötropeni esnasında tavsiye edilmezler [31]. Febril nötropeni ataklarında

IVIG uygulanmasının ise tedavi yanıtına etkisinin olmadığı çalışmalarda saptanmıştır [64].

### 2.2.13. Granülosit Transfüzyonu

Rutin tedavide yeri ya da özel bir endikasyonu yoktur. Sorumlu patojenin gösterildiği ve optimal antibiyotik tedavisi ve/veya koloni stimüle edici faktörler verildiği halde derin nötropenisi devam eden hastalara ait enfeksiyon varlığında veya kontrol edilemeyen dirençli fungal enfeksiyonlarda verilmesi tavsiye edilir [29, 61].

### 2.2.14. Kateter Enfeksiyonları Tedavisi

Kateter enfeksiyonunda etken eğer S. Aures, P.Aeruginosa, mantar veya mikobakteri ise kateterin çekilmesi gerekir ve hastaya 14 günlük tedavi uygulanır. Koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonunda ise antibiyotik tedavisi başlanma şartıyla kateter yerinde durabilir. Kateter enfeksiyonu derin doku enfeksiyonu, endokardit veya septik tromboz gibi komplikasyonlara yol açmışsa tedavi süresi 4-6 hafta gibi uzun süreli olmalıdır [31].

# III. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.11.2020 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: 20.478.486/611).
Etik kurul başvuru öncesi hasta verilerinin kullanımı açısından Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliğinden 01.09.2020 tarihinde izin alınmıştır.

## 3.2. Araştırmanın Dizaynı

Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır.

## 3.3. Araştırmanın Tasarımı, Evreni ve Örneklemin Seçilimi

Çalışmamıza Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji servisinde 2013-2020 tarihleri arasında 0 ay-18 yaş arası lösemi tanısı ile takip edilen hastalar dâhil edilmiştir.

## 3.4. Çalışmaya Dâhil Olma ve Dışlanma Kriterleri:

Çalışmaya dâhil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri:
2013 -2020 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde 0-18 yaş aralığında olan lösemi tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:
Lösemi tanısı dışında olan maligniteler. 2013 yılı öncesi lösemi tanısı konulan hastaların hastane veri sistemimizde kayıtlı laboratuvar sonuçlarına ulaşılamamaktadır, bu yüzden 2013 yılı öncesi takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.5. Verilerin Toplanması

Hastanemiz Çocuk Hastalıkları Hematoloji servisinde 17 yıllık süre içerisinde takip ve tedavisi yapılan 0-18 yaş aralığında olan tüm lösemi hastalarının febril nötropeni atakları geriye dönük olarak tarandı. Febril nötropeni ataklarına ait tam kan sayımı, CRP değeri, kan-idrar kültür sonuçları ve antibiyogram çalışmaları, tam idrar analizi (lökositesteraz, nitrit, lökositüri) kaydedildi. Ataklardaki enfeksiyon odakları araştırıldı. İdrar yolu enfeksiyonuna yönelik lokalize bulguların varlığı, ataklarda kullanılan tedavi ve atakların öncesinde antibiyotik profilaksisi incelendi.

### 3.6. Verilerin Analizi

İstatiksel analiz Statistical Programme Social Sciences (SPSS) 23 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekans ve yüzdeleri verilmiştir. Kantitatif (nicel) veriler için ise tanımlayıcı istatiksel metodlardan normal dağılıma uyanlar için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ortanca (minimum-maksimum) değerler verilmiştir. Kategorik veriler ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerin etkisini incelemek için logistik regresyon modeli kurulmuştur.

Tüm istatiksel hesaplamalar %95 güven aralığında, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

### 3.7. Öykü, Laboratuar ve Görüntüleme Tetkiklerinin İncelenmesi

Öyküde çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, tanı, klinik şikâyet, üriner sistem anomalisi varlığı durumu, fizik muayene bulguları incelendi.

Laboratuar incelemesinde febril nötropeni ataklarında tam kan sayımı, CRP, kan kültürü, idrar analizi (tam idrar tetkiki ve idrar kültürü) incelendi. CRP düzeyi 0,5mg/L ve üzeri pozitif kabul edildi.

Görüntülemede hastaların üriner sistem ek patolojisini ayırt etmek amacıyla yapılmış olan görüntüleme tetkiklerinden batın bilgisayar tomografi ve batın ultrasonografi raporları incelendi.

### 3.8. Tanımlar

#### 3.8.1 Febril Nötropeni

Mutlak nötrofil sayısı <500/mm³ olup ya da 500-1000/mm³ arasında seyreden, 24-48 saatlik süre zarfında 500/mm³'ün altına inmesi öngörülen hastaların kliniğine ateş eklenmesi durumu febril nötropeni kabul edildi [29,57]. Ateş ölçümü Galena marka temassız kızılötesi termometre ile kuru alından 4-8 cm mesefaden ölçülerek yapıldı. Febril nötropeni tanısı; nötropenik hastalarda alından ölçülen tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün ≥38˚C (101˚F) olması veya 1 saatlik süre boyunca sürekli şekilde ≥37,7˚C (100,4˚F) düzeyinde ya da üzerinde devam etmesi ile konuldu [27].

Nötropenik hastalardaki enfeksiyonlar için "Uluslararası İmmunkompromize Konak Cemiyeti" (International Immunocompromised Host Society) ve IDSA tarafından önerilen tanımlar kullanıldı:

1. Odak bulunamayan ateş: Klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmamış ateşli nötropeni halidir.
2. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Klinik bulguların saptandığı enfeksiyon; mikrobiyolojik etken izole edilememiş.
3. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Kan kültürü ve/veya diğer tetkiklerde mikrobiyolojik olarak izole edilmiş enfeksiyondur [71].

### 3.8.2. Febril Nötropeni Atağında İdrar Yolu Enfeksiyonu

Pediyatrik kanser hastalarının febril nötropeni ataklarında gelişen İdrar yolu enfeksiyonu, diğer çocuklarda olduğu kadar sık karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda febril nötropeni ataklarının İYE ile ilişkisini değerlendirmek adına retrospektik olarak veri taraması yaptık.
Amerikan Pediyatri Akademisi 2011 klavuzunun önerisine ve çoğu laboratuvarın kabul gördüğü aynı zamanda kendi çalışmamızda kabul ettiğimiz İYE tanı kriteri;

1-) Piyüri ve/veya bakteriüri (İdrar analizinde nitrit testi, lökosit esteraz testi, lökosit ve bakteriler için mikroskobik analiz yapılmaktadır[55])
2-) En az $5x10^4$CFU/ml tek patojen üremesi (Kateter ve suprapubik aspirasyon)
3-) En az $10^5$ CFU/ml patojen üremesi ( Orta akım idrarında)[55] varlığıdır.

İdrar analizinde piyüriden bahsettiğimizde; rutin mikroskobi santrifüje idrarda her büyütme alanında >5 lökosit görülmesi ve/veya bunun lökositesteraz, nitrit pozitifliği ile desteklenmesidir.
Eritrositüri: İdrar sedimentinde bir mikroskopik büyük büyütme alanında 2-3'den fazla eritrosit varlığıdır.
Çalışmamızda bahsedilen olası İYE tanımı ise; idrar analiz bulgusu olan (lökosit esteraz, nitrit veya lökositüriden en az birinde pozitiflik olması), şikâyet ve klinik bulguları İYE ile uyumlu, fakat idrar kültüründe üremesi olmayan hasta grubudur.

# IV. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimizde 2013-2020 yılları arasında lösemi tanısı almış, 0-18 yaş aralığında olan (min-max;0-17 ortalama;7,4 ±5,1), 36 (10 kız, 26 erkek) hasta dâhil edildi. Hastalara ait 128 febril nötröpeni atağı (hasta başına düşen ortalama atak: 3,5 ) tespit edildi (tablo: 9).

**Tablo 9:** Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Verileri

| | **Sayı (n:36)** | **%** |
|---|---|---|
| **Cinsiyet** | | |
| ▪ **Kız** | 10 | 27,8 |
| ▪ **Erkek** | 26 | 72,2 |
| **TANI** | | |
| ▪ **ALL** | 29 | 80,6 |
| ▪ **AML** | 6 | 16,7 |
| ▪ **JMML** | 1 | 2,8 |
| **YAŞAM DURUMU** | | |
| ▪ **Hayatta** | 31 | 86,1 |
| ▪ **Exitus** | 5 | 13,9 |
| **ÜRİNER EK HASTALIK** | | |
| ▪ **Var** | 2* | 5,6 |
| ▪ **Yok** | 34 | 94,4 |

***: Çalışmaya dâhil edilen 1 hastada nörojenik mesane, 1 hastada nefrolitiazis mevcut.

Hastaların febril nötropeni ataklarında klinik ve laboratuar verilerine göre tespit edilen enfeksiyon odakları Tablo10'da verilmiştir.

**Tablo 10:** Febril Nötropeni Ataklarında Enfeksiyon Odakları

| | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **Bakteriyemi** | 27 | 21,1 |
| **Olası İYE *** | 13 | 10,1 |
| **İYE (İdrar kültürü ile kanıtlanmış)** | 14 | 10,9 |
| **Üst solunum yolu enfeksiyonu** | 23 | 17,9 |
| **Pnömoni** | 8 | 6,2 |
| **Gastroenterit** | 5 | 3,9 |
| **Mukozit** | 15 | 11,7 |
| **Odak bulunamayan ateş** | 23 | 17,9 |
| **Toplam** | 128 | 100 |

*: Olası İYE; İdrar analiz bulgusu mevcut olan (lökosit-esteraz, nitrit, lökostüri) , şikâyet ve bulguları İYE uyumlu, fakat idrar kültür üremesi negatif olan hasta grubu.

Çalışmamızdaki 128 febril nötropeni atağına ait tam kan sayımlarında mutlak nötrofil sayısı belirlendi. Mutlak nötrofil sayısının 1000-1500/mm³'ün arasında olanlar hafif, 500-1000/mm³'ün arasında olanlar orta, 500/mm³ün altında olanlar ağır, 100/mm³ altında olanları ise derin nötropenik olarak gruplara ayrıldı. (Tablo 11)

**Tablo11:** Febril Nötropeni Ataklarının Mutlak Nötrofil Sayısına Göre Sınıflandırması

| | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **Nötropeni derecesi** | | |
| ▪ **Derin nötropenik** | 80 | 63 |
| ▪ **Ağır nötropenik** | 47 | 36,2 |
| ▪ **Orta nötropenik** | 1 | 0,8 |
| **Toplam** | 128 | 100 |

Febril nötropeni ataklarındaki tam kan sayımında belirlenen mutlak nötrofil sayısı minimum;0 maximum;800/mm3 arasındaydı. Ortalama değeri 143,7 ±170,1, ortanca değer 90 tespit edildi.

Febril nötropeni atakları tam kansayımı yanında C-reaktif protein (CRP) taraması yapıldı. CRP 0,5mg/dl ve üzerinde olan değerler yüksek, altında olanlar ise normal değerlendirildi (Tablo 12). CRP değerine baktığımızda min- max: 0,1-32mg/dl idi, ortalama değeri ise 6,6 ± 7,1 mg/dl tespit edildi.

**Tablo 12:** CRP Değerlendirmesi

| | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **CRP** | | |
| ▪ **Yüksek** | 119 | 92,9 |
| ▪ **Normal** | 9 | 7,1 |
| **Toplam** | 128 | 100 |

128 febril nötropeni atağında bakılan kan kültürü sonuçlarına göre üreme sayıları, izole edilen etkenler ve antibiyogram sonuçları Tablo 13 ve 14'te verilmiştir.

**Tablo13:**Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültür Sonucu Değerlendirilmesi

| | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **Kan kültür üremesi** | | |
| ▪ **Var** | 27 | 21,1 |
| ▪ **Yok** | 101 | 78,9 |
| **Gram pozitif etkenler** | 21 | 77,8 |
| ▪ **Koagulaz Negatif stafilokok** | 16 | 59,3 |
| ▪ **Stafilokok Epidermidis** | 3 | 11,1 |
| ▪ **Streptekok Viridans** | 1 | 3,7 |
| ▪ **Stafilokok Aureus** | 1 | 3,7 |
| **Gram negatif etkenler** | 6 | 22,2 |
| ▪ **Klebsialla pnömonia** | 3 | 11,1 |
| ▪ **Acinetobacter baumanni** | 2 | 7,4 |
| ▪ **Escherichia coli** | 1 | 3,7 |

**Tablo 14:** Kan Kültüründe Üreyen Etkenlere Yönelik Antibiogram Sonuçları

| ANTİBİYOGRAM | | Klebsiella | Koagulaz Negatif Staf. | Acineto bakter Baum. | Staf. Epiderm. | Strep. Viridans | Staf. aureus | E. Coli |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Piperasilin Tazobaktam** | Duyarlı % | - | 0 | 100 | - | - | - | - |
| | Dirençli % | - | 100 | 0 | - | - | - | - |
| **Siprofloksasin** | Duyarlı % | 100 | 42,9 | 100 | - | - | - | - |
| | Dirençli % | 0 | 52,1 | 0 | - | - | - | - |
| **Seftazidim** | Duyarlı % | - | 0 | 100 | - | - | - | 100 |
| | Dirençli % | - | 100 | 0 | - | - | - | 0 |
| **Seftriakson** | Duyarlı % | 100 | 50 | - | - | 100 | - | 100 |
| | Dirençli % | 0 | 50 | - | - | 0 | - | 0 |
| **Levofloksasin** | Duyarlı % | - | 37,5 | 100 | - | 0 | - | - |
| | Dirençli % | - | 62,5 | 0 | - | 100 | - | - |
| **Klindamisin** | Duyarlı % | - | 33,3 | 100 | 100 | - | - | - |
| | Dirençli % | - | 66,7 | 0 | 0 | - | - | - |
| **Ampisillin** | Duyarlı % | 0 | 0 | - | 0 | - | 0 | 0 |
| | Dirençli % | 100 | 100 | - | 100 | - | 100 | 100 |
| **Penisillin** | Duyarlı % | - | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| | Dirençli % | - | 100 | - | 100 | - | 100 | - |
| **Vankomisin** | Duyarlı % | - | 92,9 | - | 100 | - | 100 | - |
| | Dirençli % | - | 7,1 | - | 0 | - | - | - |
| **Meropenem** | Duyarlı % | 60 | - | - | - | - | - | 100 |
| | Dirençli % | 40 | - | - | - | - | - | 0 |
| **Linezolid** | Duyarlı % | - | 100 | - | - | 100 | - | - |
| | Dirençli % | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| **Tetrasiklin** | Duyarlı % | - | 20 | 100 | - | - | - | - |
| | Dirençli % | - | 80 | 0 | - | - | - | - |
| **Teikoplanin** | Duyarlı % | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | - |
| | Dirençli % | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| **Trimetoprim-sulfametok.** | Duyarlı % | 0 | 72,2 | 50 | 66,7 | 0 | 0 | - |
| | Dirençli % | 100 | 27,3 | 50 | 33,3 | 100 | 100 | - |
| **Eritromisin** | Duyarlı % | - | 0 | - | 0 | 100 | 100 | - |
| | Dirençli % | - | 100 | - | 100 | 0 | 0 | - |
| **Amikasin** | Duyarlı % | 100 | 100 | 100 | - | - | - | 100 |
| | Dirençli % | 0 | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| **Gentamisin** | Duyarlı % | 50 | 38,5 | 100 | - | 100 | 100 | 100 |
| | Dirençli % | 50 | 61,5 | 0 | - | 0 | 0 | 0 |
| **Sefuroksim** | Duyarlı % | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |
| | Dirençli % | 100 | 100 | 100 | 100 | - | - | - |

Kliniğimizde febril nötropeni ataklarına antibiyoterapi tedavi yaklaşımı genellikle 2'li ajanla başlanmakta, fakat bu durum hastanın klinik şikâyet ve hemodinamisine bağlı olarak değişmektedir. Tercih edilen antibiyoterapi şemamız meropenem ve amikasin ağırlıklı olup, gereklilik halinde Teikoplanin, Vankomisin ya da diğer tedavi şeçenekleri dâhil edilmiştir. Febril nötropeni ataklarda kullanılan tedavi sıklığı aşağıda gösterildi (Tablo 15).

**Tablo 15:** Febril Nötropeni Ataklarında Kullanılan Antimikrobiyal İlaçlar

| **Kullanılan ajan** | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **Meropenem** | 118 | %92,2 |
| **Amikasin** | 113 | %88,3 |
| **Teikoplanin** | 39 | %30,7 |
| **Vankomisin** | 4 | %3,1 |
| **Klaritromisin** | 3 | %2,4 |
| **Ertapenem** | 3 | %2,4 |
| **Kolistin** | 3 | %2,4 |
| **Gentamisin** | 2 | %1,6 |
| **Tigesiklin** | 1 | %0,8 |
| **Piperacillin-tazobactam** | 1 | %0,8 |
| **Amfoteresin-B** | 8 | %6,3 |
| **Kaspofungin** | 2 | %1,6 |
| **Asiklovir** | 1 | %0,8 |

Kemoterapi alan kanser hastalarının çoğunda özellikle Pneumocystis Jiroveci etkenine karşı profilaksi planlanır. Çalışmamızda febril nötropeni atağı öncesi hastaların almış oldukları profilaksi tedavileri gruplara ayrılarak gösterildi (tablo: 16).

**Tablo 16:** Febril Nötropeni Atakları Öncesi Kullanılan Profilaksi Tedavisi.

| | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **Profilaksi tedavi türü** | | |
| ▪ **Trimetoprim-Sulfametoksazol** | 23 | 16,4 |
| ▪ **Flukonazol** | 5 | 3,9 |
| ▪ **TMP-SMX ve Flukonazol** | 75 | 56,3 |
| **Profilaksi tedavisi almayan** | 25 | 22,9 |

Çalışmamızda taranan febril nötropeni ataklarındaki idrar kültürlerine ait üremeler ve antibiyogram çalışmaları sıralı olarak gösterildi (tablo: 17-18).

**Tablo 17:** Febril Nötropeni Ataklarında İdrar Kültürü Bulguları

| | **Sayı** | **%** |
|---|---|---|
| **İdrar kültür üremesi** | | |
| ▪ **Var** | 14 | 10,9 |
| ▪ **Yok** | 114 | 89,1 |
| **Gram negatif etken** | 13 | 93 |
| ▪ **Escherichia coli** | 7 | 50 |
| ▪ **Klebsiella** | 6 | 43 |
| **Gram pozitif etken** | | |
| ▪ **Enterekok** | 1 | 7 |

**Tablo 18:** İdrar Kültüründe Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları

| | | Escherichia Coli | Klebsiella |
|---|---|---|---|
| **Seftriakson** | Duyarlı % | 50 | 60 |
| | Dirençli % | 50 | 40 |
| **Trimetoprim-sulfametoksazol** | Duyarlı % | 0 | 0 |
| | Dirençli % | 100 | 100 |
| **Sefuroksim** | Duyarlı % | 71,4 | 20 |
| | Dirençli % | 28,6 | 80 |
| **Amoksisilin-klavunat** | Duyarlı % | 60 | 40 |
| | Dirençli % | 40 | 60 |
| **Gentamisin** | Duyarlı % | 85,7 | 83,3 |
| | Dirençli % | 14,3 | 16,7 |
| **Nitrofurontoin** | Duyarlı % | 100 | 100 |
| | Dirençli % | 0 | 0 |
| **Ampisillin** | Duyarlı % | 0 | 0 |
| | Dirençli % | 100 | 100 |
| **Ciprofloksasin** | Duyarlı % | 80 | 0 |
| | Dirençli % | 20 | 100 |
| **İmipenem** | Duyarlı % | 100 | 100 |
| | Dirençli % | 0 | 0 |

Febril nötropeni ataklarının öncesinde kullanılan profilaktik antibiyotik (trimetoprim-sufametaksazol) ile idrar kültüründe pozitifliği arasındaki ilişki incelendi (Tablo 19).

**Tablo 19:** Antibiyotik Profilaksisi ve İdrar Kültür Pozitifliği Arasındaki İlişki

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **Trimetoprim-Sulfametaksazol** | | | |
| • **Kullanılan** | 13 | 85 | 98 |
| • **Kullanılmayan** | 1 | 29 | 30 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P>0,05

Tablo 19'a baktığımızda, 128 FEN atağından 98'i (%76) öncesinde TMP-SMX profilaksisi alıyor, 30'u(%23,4) ise profilaksi kullanılmıyordu. İdrar kültüründe üreme olan 14 ataktan 13'ünün (%92,4) TMP-SMX profilaksisi alırken olduğu görüldü.

İdrar-kan kültür üremeleri eş zamanlı olarak değerlendirildi ve 14 idrar kültürü üremesi olan febril nötropeni atağının 2'sine (%14,3) kan kültür üremesi eşlik ettiği gözlendi. İdrar kültür pozitifliği ve kan kültür üremesi istatiksel çalışması anlamlı bulunmadı (Tablo 20).

**Tablo 20:** İdrar-Kan kültür Üremesi Eş Zamanlı Değerlendirilmesi

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **Kan kültür üremesi** | | | |
| ▪ **Var** | 2 | 25 | 27 |
| ▪ **yok** | 12 | 89 | 101 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P>0,05

Çalışmamızda febril nötropeni ataklarında idrar analizlerinde lökosit-esteraz, nitrit, lökositüri, eritrositüri değerlendirildi ve idrar kültürü pozitifliği ile ilişkisi değerlendirildi (Tablo: 21-22-23-24).

**Tablo 21:** İdrar Kültür Pozitifliliği ve Lökosit-esteraz Karşılaştırması

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **İdrar Lökosit-esteraz** | | | |
| ▪ **Pozitif** | 6 | 4 | 10 |
| ▪ **Negatif** | 8 | 110 | 118 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P<0,05

İdrar kültür pozitifliği ve lökosit-esteraz ile istatiksel çalışmasında;
Lökosit-esteraz duyarlılığı %42,9, özgüllüğü %96,5.
Pozitif prediktif değer %60, negatif prediktif değer %93,2 bulundu

**Tablo 22:** İdrar kültür pozitifliliği ve idrar nitrit karşılaştırması

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **İdrar nitrit** | | | |
| ▪ **Pozitif** | 5 | 4 | 9 |
| ▪ **Negatif** | 9 | 110 | 119 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P<0,05

İdrar kültür pozitifliği ve idrar nitritin istatiksel çalışması;

Nitritin duyarlılığı %35,5, özgüllüğü %96,5.

Pozitif prediktif değer %55,6, negatif prediktif değer %92,4 bulundu.

**Tablo 23:** İdrar Kültür Pozitifliliği ve Lökositüri Karşılaştırması

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **Lökositüri** | | | |
| ▪ **Pozitif** | 7 | 20 | 27 |
| ▪ **Negatif** | 7 | 94 | 101 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P<0,05

İdrar kültür pozitifliği ve lökositürinin istatiksel çalışması;

Lökositürinin duyarlılığı %50, özgüllüğü %82,5.

Pozitif prediktif değer %25,9, negatif prediktif değer %93,1 bulundu.

**Tablo 24:** İdrar Kültür Pozitifliği ve Eritrositüri Karşılaştırması

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **Eritrositüri** | | | |
| ▪ **Pozitif** | 11 | 9 | 12 |
| ▪ **Negatif** | 3 | 105 | 116 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P>0,05

İdrar kültür pozitifliği ve eritrositürinin istatiksel çalışması;
Eritrositürinin duyarlılığı %21,4, özgüllüğü %92,1.
Pozitif prediktif değeri %25 negatif prediktif değeri %90,5 bulundu.

FEN ataklarında analiz edilen idrar örneklerinde lökositesteraz, nitrit ve lökositüriyi birlikte değerlendirildik ve bunlardan en az birinde pozitiflik olması halinde idrar analizinde bulgu var olarak belirttik. İdrar analizinde bulgu olan idrar örneklerinin idrar kültür pozitifliği ile ilişkisi Tablo 25'te verilmiştir.

**Tablo 25:** İdrar Kültür Pozitifliği ve İdrar Analizi Karşılaştırması

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **İdrar analiz bulgu** | | | |
| • **Var** | 8 | 22 | 30 |
| • **Yok** | 6 | 92 | 98 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P≤0,005

İdrar analizinde bulgusu olan ve idrar kültüründe üreme olan febril nötropeni ataklarının istatiksel çalışmasında;
İdrar analizinde bulgu olmasının duyarlılığı %57,1, özgüllüğü %80,7.
Pozitif prediktif değeri %26,7 negatif prediktif değeri %73,3 bulundu.

Çalışmamızda febril nötropeni ataklarının klinik değerlendirilmesinde İdrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili klinik şikayet (karın ağrısı) ve lokalize bulgu (dizüri-pollaküri) varlığının, idrar kültür pozitifliği ile ilişkisi incelendi (Tablo 26-27).

**Tablo 26:** İdrar Kültür Pozitifliği ve Karın Ağrısı Şikâyetinin Karşılaştırması

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **Karın ağrısı** | | | |
| ▪ **Var** | 8 | 51 | 59 |
| ▪ **Yok** | 6 | 63 | 69 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

*P>0,05

İdrar kültür üremesi olan febril nötropeni ataklarının karın ağrısı ile istatiksel çalışmasında;

Karın ağrısının duyarlılığı %57,1, özgüllüğü %55,3.

Pozitif prediktif değeri %13,6, negatif prediktif değeri %91,3 saptandı.

**Tablo 27:** İdrar Kültür Pozitifliliği ve Dizüri-Pollaküri Karşılaştırması

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **Dizüri-Pollaküri** | | | |
| ▪ **Var** | 6 | 21 | 27 |
| ▪ **Yok** | 8 | 93 | 101 |
| **Total** | 14 | 114 | 128 |

*P<0,05

İdrar kültür pozitifliği ve dizüri-pollakürinin istatiksel çalışmasında;

Dizüri-pollakürinin duyarlılığı %42,9, özgüllüğü %81,6.

Pozitif prediktif değeri %22,2, negatif prediktif değeri %92,1 bulundu.

Febril nötropeni ataklarında enfeksiyon odağı olası İYE düşünülen (üriner sistem enfeksiyonu ilişkili lokalize semptomu olan ve idrar analizinde bulgusu olan) ataklar ile idrar kültüründe üreme tespit edilen febril nötropeni atakları karşılaştırıldı (Tablo 28).

**Tablo 28:** Olası İYE ve İdrar Kültür Pozitifliği Araşındaki İlişki

| | **İdrar kültürü** | | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| | Üreme var | Üreme yok | |
| **İdrar analiz bulgusu** | | | |
| **Var** | | | |
| **Semptomatik** | 5 | 13 | 18 |
| **Asemptomatik** | 3 | 9 | 12 |
| **Yok** | | | |
| **Semptomatik** | 2 | 11 | 13 |
| **Asemptomatik** | 4 | 81 | 85 |
| **Toplam** | 14 | 114 | 128 |

***P>0,05

Febril nötropeni ataklarını ilk değerlendirmede olası İYE düşünülmüş 18 atak incelendiğinde bunlardan 5'inde (%27,8) idrar kültüründe üreme oldu. Geri kalan 13 (%72,2) atakta idrar kültür üremesi gerçekleşmedi.

İdrar yolu enfeksiyonunun oluşmasını etkileyen farklı değişkenlerin bağımsız risklerini değerlendirmek için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Tek başına etkili bulunan değişkenler arasındaki korelesyonlar değerlendirilmiş, yüksek korelasyon gösteren değişkenler, İYE oluşumu üzerinde daha etkili olanların modele alınmasına karar verilmiştir. Hastaların cinsiyeti, tanısı, mutlak nötrofil sayıları, CRP değerleri, idrar lökosit-esteraz, nitrit, lökositüri ve dizüri-pollaküri bulguları modele alınan değişkenlerdir. Modelde idrarda nitrit pozitifliğinin İYE varlığı riskini 15,27 kat (%95 GA 3,47-67,11) artırdığı saptandı (Tablo 29).

**Tablo 29**:İYE Varlığını Etkileyebilecek Değişkenlerin*[1] Risklerini Belirlemek İçin Oluşturulan Lojistik Regresyon Modeli

| Değişken | Çok değişkenli analiz TRR değeri ( %95 GA) |
|---|---|
| İdrar nitrit*[2] | 15,27 (3,47-67,11) |
| Lökosit-esteraz | (0,61-13,73) |
| C-Reaktif Protein | (0,57-17,12) |
| Cinsiyet | (0,06-8,87) |
| Dizüri-pollaküri | (0,56-8,41) |
| Mutlak nötrofil sayısı | (0,58-9,06) |
| Lökositüri | (0,59-9,13) |

***[1]:** Modele alınan değişkenler; Cinsiyet, tanı, mutlak nötrofil sayısı, CRP, idrar lökosit-esteraz, nitrit, lökositüri, dizüri-pollaküri.
*[2]**:** Modele alınan değişkenlerden sadece idrar nitritin GA 1'in üzerinde olduğu için (3,47-67,11) bağımsız riskli bulunmuştur.

# V. TARTIŞMA

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının 1500 hücre/mm3'ün altında olması olarak tanımlanır. Kanser hastalarında kemoterapinin sık görülen bir komplikasyonudur ve ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini artırır [1]. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle ampirik tedavi rutin olarak başlatılsa da, en uygun tedavinin seçilmesi enfeksiyonun odak noktasının belirlenip hedefe yönelik yönetim ile mümkün olur. Akut solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından farklı olarak idrar yolu enfeksiyonları (İYE) non-spesifik semptomlarla ya da sadece ateş ile kendini gösterebilir. Bu nedenle rutin idrar analizi ve idrar kültürü alınmadıkça İYE tanısı atlanabilir.

Erişkin onkolojide febril nötropenik hastalarda İYE insidansının %5 ila %30 arasında olduğu belirtilmektedir [2–4]. Bununla birlikte, febril nötropenili pediatrik kanser hastalarında İYE sıklığını gösteren çalışmalar çok fazla yapılmamıştır. Çalışmamızda pediyatrik lösemi hastalarının febril nötropeni ataklarında İYE varlığını retrospektif olarak inceledik.

Febril nötropeni hastalarında ateş odağı taraması yapılırken enfeksiyon kaynağı olarak üriner sistem enfeksiyonları genellikle ilk sıralarda düşünülmemektedir. Ancak İYE, ateş ve nötropenisi olan pediatrik kanser hastalarında bakteriyemi kadar yaygın olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden febril nötropeni hastalarında tanısal değerlendirmenin bir parçası olarak idrar kültürü ve tam idrar tetkiki alınmalıdır [53].

Yapılan birçok çalışmada hematolojik kanser ve febril nötropeni hastalarında hastaların enfeksiyon odakları araştırılmıştır. Huoi C. ve arkadaşları 2004 ve 2010 yılları arasında hematolojik kanser hastalarında toplamda 1055 hastane kaynaklı enfeksiyonda bakteriemi, İYE, pnömoni insidansını araştırmış ve 191 hastada (%5,7) pnömoni, 694'ünde (%20,7) bakteriyemi ve 170 inde (%5,1) İYE tespit etmişlerdir [72].

Hakim ve arkadaşları 2004-2005 yılları arasında ABD 'de kanserli çocuklarda febril nötropeni ataklarının etiyolojik araştırmasına yönelik yaptıkları çalışmada; 337 FEN atağında, 86'sını (%25) kanıtlı enfeksiyon,

75’ini (%22) muhtemel enfeksiyon, 177’sini (%53) odağı bulumayan ateş olarak belirtmişlerdir. Ayrıca kanıtlı bakteriyel enfeksiyonların çoğu (%48) bakteriyemi ve önemli bir kısmında viral patojenler (%34) saptanmıştır [73].

Çalışmamızda FEN ataklarını incelediğimizde; hastaların şikâyet, fizik muayene ve laboratuar tetkikleri neticesinde elde ettiğimiz enfeksiyon odakları; 128 FEN atağı içerisinde 27’si (%21,1) bakteriyemi, 14’ü (%10,9) kültür pozitif İYE saptandı. 13’ünde (%10,1) olası İYE, 23’ünde (%17,9) ise üst solunum yolu enfeksiyonu şikâyeti ve bulguları vardı. Gastoenterit ile uyumlu 5 (%3,9), ateş ve mukozit ile seyreden 15 (%11,7), pnömoni ile seyreden 8 (%6,2) ve odak bulunamayan ateş olarak değerlendirilen 23(%17,9) febril nötropeni atağı tespit edildi. Bizim çalışmamızda da kesin İYE ve olası İYE tespit edilen atakların toplamı (%21), bakteriyemi insidansı (%21,1) ile neredeyse eşit sonuçlandı. Kan ve idrar kültür üremesi eş zamanlı değerlendirdiğimizde, 27 kan kültür üremesi olan FEN atağından 2’sinde (%7,4) idrar kültür üremesinin eşlik ettiği, 14 idrar kültür üremesinin 2’sine ise (%14,2) kan kültür üremesinin eşlik ettiği gözlendi. Her iki olgu da eşzamanlı kanda KNS idrarda Klebsiella birlikteliği tespit edildi.

Farklı zamanlarda ve farklı bölgelerde kanser hastalarında İYE insidansını ve etkenini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Munyi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; 186 pediatrik lösemi ve lenfoma hastasının 15’inde (%8,1) İYE tanısı konulmuş ve en sık izole edilen etken E.Coli olarak belirtilmiş. Ancak çalışmanın en önemli kısıtlılığı İYE için $>10^2$ CFU/mL üreme sınırının alınmasıdır. Genel kabul gören kriter ise $>10^5$CFU/mm3 değeridir. Ayrıca hastaların profilaktik antibiyotik alıp almadıkları belirtilmemiştir [54].

Al-Bahar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada çocuk ve erişkin febril nötropenililer taranmış ve %13 İYE tespit edilmiş ve bu hastalardan 8 i oral profilaksi almıyormuş [54].

Hamzeh F. Ve arkadaşlarının Beyrut Amerikan Üniversitesi Tıp Merkezinde erişkin hastalarda febril nötropeni ataklarını prospektif olarak analiz etmiş. 15 aylık süre boyunca 64 hastada 104 febril nötropeni atağını çalışmış ve %10 İYE tespit edilmiş. İdrar kültüründe en çok izole edilen

etken %85 ile E.Coli olmuş [54]. Bu üç çalışmanın kısıtlılıklarına baktığımızda İYE tanımında farklı kriter belirlenmiş, profilaksi alıp alınmadığı belirtilmemiş, bazılarında İYE tanımı belirtilmemiş,

Çalışmamızdaki İYE insidansı ve etkene baktığımızda 14 (%10,9) FEN atağında idrar kültürü üremesi tespit ettik. En fazla izole edilen mikroorganizma (%50) E.Coli oldu, 2.sırada ise Klebsiella (%43) tespit edildi.

Shaikh N. ve arkadaşları ile Edlin RS. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İYE etken dağılımını belirtmişler ve buna göre 1.sırada çocuklarda IYE'nin %80 etkeni olarak gösterilen E. Coli, 2. Sırada ise gram negatif bakterilerden Klebsiella, Proteus, Enterobacter ve Citrobacter olduğunu belirtmişlerdir [74]. Çalışmamızda tespit edilen İYE etkenleri de benzer sıklıktadır.

Küçük çocuklarda İYE tanısı koymak oldukça zordur. Bu yaşlarda İYE spesifik bulguların görülmemesi, üretral kateterizasyon ve süprapubik aspirasyon gibi invaziv metotlar kullanmadan kontamine olmamış idrar örneğinin toplanamaması en önemli zorluklardandır [53]. Literatürde son 10 yılda İYE yeni yaklaşım protokollerinin oluşturulduğunu görmekteyiz. 2007 yılında İngiltere'de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) kılavuzunun [57] yayınlanması ile çocuklarda İYE'ye yaklaşımda köklü değişiklikler gerçekleşmiştir. Bunu 2011'de Amerika Pediyatri Akademisi'nin (AAP) İYE kılavuzu [55] izlemiş olup son olarak da 2011 Kasım ayında İtalyan Pediyatrik Nefroloji Derneği'nin İYE yaklaşım protokolü yayınlanmıştır [75].

AAP 2011; İYE tanı kriterine göre piyüri ve/veya bakteriüri ve en az $5x10^4$CFU/ml tek patojen üremesi (kateter veya suprapubik aspirasyon), Temiz orta akım veya poşet idrarında ise $>10^5$ CFU/mL üreme sınırı kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi çoğu laboratuar kültür pozitifliği için $10^5$ CFU/ml sınırını kullanmaktadır. Ancak bazı laboratuarlar anlamlı bakteri sayısını $10^4$ CFU/ml ve hatta daha altına düşürebilmektedir. Örneğin Hoberman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada İYE için eşik değer önerisi $5x10^4$ CFU/ml dir [76]. Yaptıkları çalışmada ise; 2181

kateter ile alınan idrarda 110 tanesinde $10^4$ CFU/ml üropatojen saptanmış, örneklerin çoğunluğunda ise (%84) bu üreme $10^5$CFU/ml üzerindeymiş, %9'unda 5x$10^4$-$10^5$CFU/ml aralığında ve %7'sinde $10^4$-5x$10^4$ CFU/ml aralığında bulunmuş. 5x$10^4$CFU/ml üreme olan hastaların %91 inde belirgin piyüri de varmış. Aksine $10^4$-5x$10^4$CFU/ml aralığında piyüri sadece %33 ünde gösterilmiş. Yazar yalancı pozitifliklerden uzaklaşmak için enfeksiyon sınırını 5x$10^4$CFU/ml olarak kabul etmeyi önermiş [76].

Doern DC. ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise alt sınır $10^5$CFU/ml alındığında pediyatrik İYE'lerin %10-20'si atlandığını, 5x$10^4$ CFU/ml sınır değer kullanıldığında da %7-10 İYE'nin atlanmakta olduğunu öne sürmüş. $10^4$CFU/ml pediatri için daha konservatif olduğunu söylemiş ve anlamlı piyürinin varlığı da daha düşük üreme durumlarında enfeksiyonu asemptomatik bakteriüri veya kontaminasyondan ayırt etmede yardımcı olduğunu belirtmiş [77]. Ayrıca özellikle nötropenik hastalarda İYE için ana kriter $10^4$CFU/ml koloni sayısı alınması gerektiğini vurgulamakta ve birkaç yöntemden biriyle piyüri (özellikle hemositometre WBC sayısı veya LE testi) tespitinin eklenmesi ve veya nitritin dahil olması, özellikle $10^4$ ve 5x$10^4$CFU/ml ve hatta daha düşük bakteri sayılarına sahip idrar örneklerinin klinik öneminin yorumlanmasına yardımcı olabildiğini, böylelikle AAP kılavuzlarının aksine, İYE'li çocukların önemli bir kısmında atlanma oranının düşeceğini vurgulamıştır [77].

Çocuk hastalarda İYE tanısı açısından idrar kültür yanında idrar analizinin de çalışmasını yapan Hoberman ve arkadaşları piyüriyi değerlendirme amacıyla idrar örneğinin analizinde hemositometre ve rutin idrar mikroskopisini karşılaştırmış. Hemositometrenin piyüriyi en iyi değerlendiren metotlardan (Santrifüj edilmemiş idrarda 10 lökosit / mm3 varlığı) olduğu söylenmiş, idrar kültür üremesi ile kombine edildiğinde duyarlılık %96 özgüllük %93 olarak gösterilmiş. Rutin mikroskobi (santrifüje idrarda her büyütme alanında >5 lökosit görülmesi) yönteminin standardizasyonu (santrifüj, pellet, resüspansiyon) olmadığı için duyarlılığı %83, özgüllüğü %86 ile hemositometreye göre daha düşük bulunmuş [76, 77]. Çalışmamızdaki nötropenik hastalara ait idrar analizinde (rutin

mikroskopi ile santrifüje idrar kullanıldı) değerlendirilen piyurinin duyarlılığı %50 ve özgüllüğü %82 bulundu ve bu sonucu Hoberman ve arkadaşlarının çalışmasındaki nötropenik olmayan pediyatrik hasta grubuna göre kıyasladığımızda daha düşük olduğu gördük.

Çalışmamızdaki FEN ataklarında idrar yolu enfeksiyonuna yönelik bakılan idrar kültür üreme sınır değeri $10^5$ CFU/ml alındı, bu kriterlere göre 36 hastanın (26 erkek, 10 kız) 128 FEN atağında 14 kesin İYE tanısı konuldu (%10,9).

Çalışmamızda tüm febril nötropeni atakları içersinde kültür pozitif kanıtlı İYE'ler ile diğer 114 febril nötröpeni atağının, idrar analiz bulguları ve üriner sistem enfeksiyonuna ait lokalize bulgular karşılaştırıldı. Bu sayede idrar kültür üreme sınırı $10^5$ CFU/ml kabul edildiğinde İYE atlanma ihtimali üzerine tartışılması amaçlandı.

İlk olarak febril nötropeni ataklarındaki idrar analizlerinde lökositesteraz, nitrit, lökositüri, eritrositüri varlığının herbirini ayrı olarak değerlendirdik ve idrar kültür üremesi olan ve olmayan ataklar arasında karşılaştırdık;

Lökosit-esteraz ve idrar kültür pozitifliğinin değerlendirilmesinde, lökositesterazın duyarlılığı %42,9, özgüllüğü %96,5 idi. Febril nötropenik ataklardan idrar kültüründe üreme olanlara baktığımızda, 14 kültür üremesi olan atağın 6'sında (%42,9) lökositesteraz pozitif, 8 atakta (%57,1) lökositesteraz negatif bulundu. Lökositesteraz yönüyle tüm febril nötropeni ataklarını değerlendirdiğimizde 10'unda (%7,8) lökosit-esteraz pozitifliliği mevcut fakat bunların 4'ünde (%40) idrar kültüründe üreme saptanmadı.

İdrar nitrit ve idrar kültür pozitifliğine bakıldığında; idrar nitrit duyarlılığı %35,5, özgüllüğü %96,5 idi. Tüm FEN ataklarının içinde idrar nitrit pozitif olan 9 (%7) FEN atağı bulduk ve bunların 5'inde (%55,6) üreme oldu, 4'ünde (%44,4) idrar kültüründe üreme olmadı.

Lökositüriyi ve idrar kültür pozitifliğini incelediğimizde, lökösitürinin duyarlılığı %50, özgüllüğü %82,5 bulundu. Tüm FEN ataklarını lökositüri açısından değerlendirecek olursak, toplam 27'sinde (%21,1) idrar analizinde lökositüri saptandı ve bunların 7'sinde (%25,9) idrar kültür

üremesi vardı, geri kalan 20 lökositüri (+) FEN atağında (%74,1) idrarda üreme olmadı.

Eritrositüriyi ele aldığımızda duyarlılığı %21,4, özgüllüğü %92,1 bulundu. Tüm FEN ataklarının 12'sinde (%9,3) idrarda eritrositüri mevcut ve bunların 3'ünde (%25) idrar kültüründe üreme oldu, geri kalan 9'unda (%75) idrar kültür üremesi saptanmadı.

Çalışmamızda febril nötropeni ataklarının idrar analizini genelleyerek yaptığımız araştırmada; lökosit-esteraz, nitrit, lökositüri birlikte değerlendirildi ve bunlardan en az birinde pozitiflik olması idrar analizinde bulgu var olarak belirtildi. İdrar analizinde bulgu olan örneklerin idrar kültüründe üreme durumları araştırıldı. Sonucunda 128 fen atağının idrar örneklerine baktığımızda 30'unda (%23,5) idrar analizinde bulgu vardı, fakat sadece 8'inde (%6,2) idrar kültür üremesi oldu. Geri kalan 22'sinde (17,1%) idrar analizinde bulgu olmasına rağmen kültür üremesi gerçekleşmedi (üreme eşik değer $10^5$CFU/ml alındığında).

Üriner sistem enfeksiyon ilişkili lokalize bulgulara yönelik araştırmamızda karın ağrısı ve dizüri-pollakürinin idrar kültür pozitifliği ile ilişkisi değerlendirildi. Karın ağrısının duyarlılığı %57,1 özgüllüğü %55,3 bulundu. Febril nötropeni atakları sırasında hastaların 59'unda (%46) karın ağrısı şikâyeti vardı ve bunlardan 8'inde (%13,6) idrar kültüründe üreme tespit edildi. Dizüri-pollakürinin duyarlılığı %42,9, özgüllüğü %81,6 bulundu. Tüm febril nötropeni ataklarına bakılıdığında toplam 27'sinde (%21) dizüri-pollaküri şikâyeti mevcuttu, bu atakların 6'sında (%22,2) idrar kültürde üreme saptandı, geri kalan 21'inde (%77,8) dizüri-pollaküri mevcut febril nötropeni atağında idrar kültür üremesi olmadı.

Tüm FEN ataklarında hastaların üriner sistem enfeksiyonuna yönelik lokalize bulguları (karın ağrısı, dizüri, pollaküri) birlikte değerlendirildi ve en az bir bulgusu olanlar semptomatik olarak belirtildi. Febril nötropeni ataklarının tümüne baktığımızda 31'inde (%24,2) klinik şikâyet ve lokalize bulgusu vardı. Fakat bunların sadece 7'sinde (%22,6) idrarda kültür pozitifliği varken geri kalan 24'ünde (%72,4) üreme saptanmadı.

Çalışmamızdaki olası İYE'leri değerlendirdiğimizde, 128 FEN atağının 18'inde(%14,6) hem üriner sistem enfeksiyonuna yönelik lokalize bulguları hem de idrar analizinde pozitif bulguları vardı, fakat bu 18 atağın sadece 5'inde (%27,8) idrar kültüründe üreme görüldü. Geri kalan 13 (%72,2) febril nötropeni atağında idrar kültür üremesi gerçekleşmedi. Sandoval ve arkadaşlarının, Hoberman ve arkadaşlarının ve Doern ve arkadaşlarının savunduğu gibi [54, 76, 77] eğer bizim çalışmamızda da idrar kültür üreme sınır $10^5$CFU/ml altında değer alınsaydı o zaman bizim kesin İYE tanısı koymadığımız, olası İYE düşünülen 13 atak sayısı azalabilirdi.

Sandoval ve ark. yapmış olduğu prospektif başka bir çalışmada kanser hastalarında nötropeni atakları değerlendirilmiş, İYE tanısı için kültür üreme alt sınır $10^4$CFU/ml olarak alınmış. Çalışma neticesinde hastaların 5'inde İYE (%8,6), en sık etken E.Coli (TMP-SMX'e dirençli), 5 tanesinde mikroskobide lökosit (+), ancak 3'ünde kültürde üreme yokmuş. 53 febril nötropenide idrar analizleri negatif (%90) saptanmış. Lokalize bulgu varlığının duyarlılığı tanımlanamamış, özgüllüğü %100 ve negatif prediktif değeri %91 bulunmuş. İdrar kültür pozitif hastaların hiçbirinde üriner enfeksiyon ilişkili semptom yokmuş ve sadece 1 hastada idrarda 5-10 lökosit (+) bulunmuş. Bunun neticesinde febril nötropenili hastaların idrar analizleri ayrıca değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmış [54]. Klasen ve ark. yaptığı çalışmada ise kültür pozitif ($10^5$CFU/ml) İYE febril nötropenik çocukların sadece %4'ünde idrar mikroskobisinde piyüri görmüşler ve Sandoval ve ark. öne sürdüğü nötropenik hastalardaki idrar piyüri durumunun ayrıca değerlendirilmesi gerektiği görüşünü desteklemişlerdir [63]. Bizim çalışmamızda da İYE tanımı için $10^5$CFU/ml sınır alındığında kesin İYE tanısı %10,9 ve en sık etken E. Coli idi ve 128 febril nötropeni atağının 98'inde (%76) idrar analizleri negatifti.

Kanser hastalarının profilaksi tedavisine baktığımızda kemoterapi alan pediyatrik hastaların çoğu, Pneumocystis Jiroveci profilaksisi alır. Aralıklı bir programa göre (haftada 3 gün) alınan TMP-SMX en yaygın olarak kullanılandır. Pediyatrik İYE grubunda İzole edilen E. Coli'nin TMP-

SMX'e dirençli olduğunu hem Sandoval ve ark. yapmış olduğu çalışmada hem bizim çalışmamızda gösterildi. Ayrıca çalışmamıza göre kültür üremelerinde en çok izole edilen E.Coli ve 2. sık üreyen Klebsiella içinde TMP-SMX ve Ampicillin e karşı %100 direnç gösterildi bunun dışında 3. Kuşak sefalosporin grubuna da sırasıyla %50 ve %40 direnç gösterildi. Bizim çalışmamızda da Pneumocystis Jiroveci profilaksisinde kullanılan TMP-SMX'in İYE önlemede etkisi bulunamadı.

# VI.SONUÇ

1-) Pediyatrik lösemi hastalarının febril nötropeni ataklarını İYE varlığı açısından retrospektif olarak inceledik.

2-) Çalışmaya yaş aralığı min:0 max:17 (ortalama yaş: 7,4 ±5,1) olan 36 hasta (26 erkek (%72,2), 10 kız (%27,8)), ve hastalara ait 128 FEN atağı (hasta başına düşen ortalama atak 3,5) dâhil edildi.

3-) Çalışmadaki lösemi hastalarının 29'u ALL (%80,6), 5 AML (%16,7), 1'i JMML (%2,8) idi. 31 hasta (%86,1) yaşamına devam etti, 5 hasta (%13,9) yaşamını kaybetti. Kaybedilen 5 lösemi hastasının 3'ü ALL, 2'si AML ile takipliydi.

4-) Febril nötropeni ataklarını mutlak nötrofil sayısına göre gruplara ayırdığımızda, %63,3'ü derin nötropenik (<100 $m^3$/L), %36,2'sı ağır nötropenik (100-500 $m^3$/L), %0,2'si ise orta nötropenik (>500$m^3$/L) bulundu.

5-) Ataklarda üreme tespit edilme oranı kan kültürlerinde %21,1, idrar kültürlerinde %10,9 idi.

6-) 23 (%17,9) febril nötropeni atağında ateş dışında başka şikayet ve bulgu yoktu.14 (%10,9) febril nötropeni atağında kesin İYE tanısı konuldu, ayrıca 13'ü (%10,1) olası İYE olarak değerlendirildi.

7-) Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların %77,8'i gram pozitif, %22,2'si gram negatif etkendi. Gram pozitif mikroorganizmalar arasında en çok izole edilen etken KNS (%55,6), gram negatifler arasında ise Klebsiella (%11,1) oldu.

8-) İdrar kültüründe en çok üreyen etken %50 ile E.Coli, 2. Sırada %43 Klebsiella bulundu. Bu iki etkene yönelik yapılan antibiyogram çalışması sonucunda her iki bakterinin de TMP-SMX ve Ampicilline karşı %100 dirençli, 3. Kuşak Sefalosporinlere karşı %50 duyarlı, imipenem ve nitrofurontoine karşı ise %100 duyarlı olduğu görüldü.

9-) Üriner sistem enfeksiyonunun febril nötropenili pediatrik hasta grubunda da diğer çocuklarda olduğu kadar yaygın olduğunu gördük.

10-) Febril nötropenide üriner sistem enfeksiyonuna yönelik belirti olmasa da tam idrar tetkiki ve idrar kültürü mutlaka alınmalıdır.

11-) Nötropenisi olan hastaların İYE araştırmasında idrar analizinde, lökositürinin diğer çocuklara göre kısıtlı olduğunu gördük. Duyarlığı %50, özgüllüğü %82,5 bulundu. İdrar kültür üremesi olan 14 atağın 8'i (%57,2) derin nötropenikti ve bunların sadece 1'inde (%12,5) lökositüri gözlendi.

12-) Nötropenik dönemdeki İYE de idrar lökosit esteraz ve nitrit duyarlılığı kısıtlı (sırasıyla %42,9 ve %35,5) bulundu. 14 idrar kültür üremesi saptanan atakların 6'sında (%42,8) lökosit esteraz pozitif, 5'inde (%35,7) nitrit pozitif idi.

13-) Kesin İYE tanısı konulmuş hastaların %50'sinde üriner sistem enfeksiyonuna ait lokalize bulgu ve klinik şikâyet yoktu. Lokalize bulguların duyarlılığı %50 özgüllüğü %80 saptandı.

14-) Febril nötropeni ataklarındaki idrar analizlerinde; 30'unda (%23,5) bulgu saptandı (lökosit-esteraz, nitrit, lökositüriden en az biri pozitif) fakat sadece 8'inde (%26,7) idrar kültür üremesi oldu. Geri kalan 22 (%73,3) atakta idrar analizinde bulgu olmasına rağmen kültür üremesi gerçekleşmedi. Bunun neticesinde idrar kültür üreme sınırının özellikle nötropenik hastalarda $10^5$ CFU/ml altında bir değer alınmasının, tanı konulmamış İYE insidansını azaltabileceği kanısına varıldı.

15-) İdrar yolu enfeksiyonunun oluşmasını etkileyen farklı değişkenlerin bağımsız risklerini değerlendirmek için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Hastaların cinsiyeti, tanısı, mutlak nötrofil sayıları, CRP değerleri, idrar lökosit-esteraz, nitrit, lökositüri ve dizüri-pollaküri bulguları modele alınan değişkenler oldu. Modelde idrarda nitrit pozitifliği bulunmasının İYE varlığı riskini 15,27 kat (%95 GA 3,47-67,11) artırdığı saptandı.

16-) Lösemilerde Pneumocystis Jiroveci profilaksisinde kullanılan TMP-SMX'in İYE üzerine azaltıcı etkisi olmadığını ve ayrıca üreyen E.Coli'lerin bu antibiyotiğe dirençli olduğunu bulduk.

# VII. KISITLILIKLAR

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

# VIII. ÖZET


## ÇOCUK LÖSEMİ HASTALARININ FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Febril nötropeni kemoterapi alan kanser hastalarının sık ve önemli bir komplikasyonudur. Febril nötropeni ataklarında enfeksiyonların yoğun olarak görüldüğü yerler intestinal sistem, akciğerler, deri ve yumuşak doku ve üriner sistemdir. Üriner sistem enfeksiyonlarının febril nötropeni ile ilişkisini gösteren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma çocukluk çağı lösemi hastalarında febril nötropeni ataklarının idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkisinin gösterilmesi amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2013- 2020 yılları arasında takip edilen lösemi hastalarının febril nötropeni atakları retrospektif olarak incelendi. Hastaların febril nötropeni ataklarında mutlak nötrofil sayısı, C-Reaktif Protein düzeyi, kan-idrar kültür üreme sonucu ve etkenlere yönelik antibiyogram çalışması, idrar analizi, febril nötropenik atak öncesinde antibiyotik profilaksisi ve febril nötropeni ataklarında kullanılan antibiyotikler araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmada 0-17 yaş aralığındaki (ortalama yaş:7,4 ±5,1) 36 hastaya ait (%72,2 erkek, %27,8 kız ) 128 febril nötropeni atağını (hasta başına düşen ortalama atak 3,5) inceledik. Hastaların 29'u ALL (%80,6), 5'i AML (%16,7), 1'i JMML (%2,8) idi. Çalışma esnasında 5 hasta (%13,9) yaşamını yitirdi, geri kalan 31 (%86,1) hasta hayattaydı. Febril nötropeni ataklarını mutlak nötrofil sayısına göre gruplara ayırdığımızda %63,3'ü derin nötropenik (<100 $m^3$/L), %36,2'sı ağır nötropenik (100-500 $m^3$/L), %0,2'si ise orta nötropenik (>500$m^3$/L) bulundu. Febril nötropeni ataklarının

enfeksiyon odaklarına baktığımızda; %21,1 bakteriyemi, %10,9 kültür pozitif üriner sistem enfeksiyonu, %10,1 olası İYE ve %17,9 odak bulunamayan ateş olarak değerlendirildi. Kesin İYE ve olası İYE tespit edilen atakların toplamı (%21), bakteriyemi insidansı (%21,1) ile neredeyse eşit sonuçlandı. Kan-idrar kültür üreme oranlarına baktığımızda kan kültürlerinde %21,1, idrar kültürlerinde %10,9 pozitiflik bulundu. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların %77,8'i gram pozitif, %22,2'si gram negatif etkendi. Gram pozitif mikroorganizmalar arasında en çok izole edilen etken KNS (%55,6), gram negatifler arasında ise Klebsiella (%11,1) oldu. İdrar kültüründe en çok izole edilen etkenler %50 Escherichia Coli, 2. Sırada %43 Klebsiella bulunurken, gram pozitif etkenlerden %7 üreme tespit edildi. İdrar kültüründe en çok üreyen her iki bakterinin de Trimetoprim-Sulfametoksazol ve Ampicilline karşı %100 dirençli, 3. Kuşak Sefalosporinlere karşı %50 duyarlı, İmipenem ve nitrofurontoine karşı ise %100 duyarlı olduğu görüldü. Febril nötropenik çocukların idrar analizinde lökositesteraz, nitrit, lökositüri, duyarlılıkları (sırasıyla %42,5, %35,5, %50) kısıtlı bulundu. Aynı zamanda İYE ilişkili lokalize bulguların da duyarlılığı %50 ile kısıtlı bulundu. Çalışmamızda tüm febril nötropeni ataklarının idrar örneklerine baktığımızda 30'unda (%23,5) idrar analizinde bulgu vardı (lökosit-esteraz, nitrit, lökositüri bulgularından en az biri pozitif) fakat sadece 8'inde (%26,6) idrar kültür üremesi oldu, geri kalan 22 (%73,4) idrar analizinde bulgu olmasına rağmen idrar kültür üremesi gerçekleşmedi. Ek olarak başlangıçta olası idrar yolu enfeksiyonu (hem idrar analizinde bulgu var hem de idrar yolu enfeksiyonu ilişkili klinik bulgusu var) düşünülen 18 (%14) febril nötropeni atağının sonradan 5'inde (%27,8) idrar kültür pozitifliği saptandı, geri kalan 13'ünde (%72,2) idrar kültür üremesi gözlenmedi (üreme eşik değer $10^5$CFU/ml alındığında).

**Tartışma ve Sonuç:** Üriner sistem enfeksiyonunun febril nötropenili pediatrik hasta grubunda da diğer çocuklarda olduğu kadar yaygın olduğunu gördük. Bu yüzden febril nötropenide üriner sistem enfeksiyonuna yönelik belirti olmasa da tam idrar tetkiki ve idrar kültürü

mutlaka alınmalıdır. Amerikan Pediyatri Akedemisinin 2011 tarihinde yayınladığı üriner sistem enfeksiyonu protokolünde önerilen, bizim çalışmamız dâhil çoğu laboratuarda kabul gören, idrar kültür pozitifliği için orta akım idrarında $10^5$CFU/ml patojen üreme sınırının özellikle nötropenik hastalar için yüksek olduğu düşünülebilir. Zira çalışmamızdaki veriler de bunu destekler nitelikte olup, eğer daha düşük üreme eşik değerleri alınsaydı, enfeksiyon odak noktalarından olası idrar yolu enfeksiyonu olarak değerlendirdiğimiz %10,1 febril nötropeni atağının azalıp, kesin idrar yolu enfeksiyonu olgularının artacağı düşünülebilir. İdrar yolu enfeksiyonunun oluşmasını etkileyen farklı değişkenlerin bağımsız risklerini değerlendirmek için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Modele alınan değişkenler hastaların cinsiyeti, tanısı, mutlak nötrofil sayıları, CRP değerleri, idrar lökosit-esteraz, nitrit, lökositüri ve dizüri oldu. Modelde idrarda nitrit pozitifliğinde idrar yolu enfeksiyonu varlığı riskinin 15,27 kat (%95 GA 3,47-67,11) daha fazla olduğu saptandı. Çalışmamızda idrar kültür antibiyogram çalışması sonucuna göre lösemilerde Pneumocystis Jiroveci profilaksisinde kullanılan Trimetoprim ve Sulfametoksazol'un idrar yolu enfeksiyonu üzerinde azaltıcı etkisi olmadığını ve ayrıca üreyen Escherichia Coli'lerin bu antibiyotiğe dirençli olduğunu bulduk.

**Anahtar kelimeler**: Çocuklarda lösemi, lösemide febril nötropeni, üriner sistem enfeksiyonu.

# IX. ABSTRACT


**RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF FEBRILE NEUTROPENIA ATTACKS AND URINARY SYSTEM INFECTION IN CHILDREN WITH LEUKEMIA**

**Objective:** Febrile neutropenia is a common and important complication of cancer patients receiving chemotherapy. In febrile neutropenia attacks, the places where infections are seen intensely are the intestinal system, lungs, skin and soft tissue and urinary system. However there are not many studies showing the relationship between urinary system infections and febrile neutropenia in children with acute leukemia. This study was carried out to show the relationship between febrile neutropenia attacks and urinary tract infection in childhood leukemia patients.

**Materials and Methods:** Febrile neutropenia attacks of leukemia patients followed in Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Hospital Pediatric Hematology Clinic between 2013 and 2020 were retrospectively analyzed. Absolute neutrophil count, C-Reactive Protein level, blood and urine culture growth result and antibiotic sensitivity properties, urine analysis, antibiotic prophylaxis before febrile neutropenic attack and general treatment of febrile neutropenia attacks were investigated.

**Results:** In the study, we analyzed 128 febrile neutropenia attacks (mean attack per patient 3.5) in 36 patients (72.2% male, 27.8% female) aged 0-17 years (mean age: 7,4 ±5,1).Of the patients, 29 (80.6%) were ALL, 5 (16.7%) AML and 1 (2.8%) JMML. During the study period, 5 patients (13.9%) died, the remaining 31 (86.1%) patients were alive. When we divide the febrile neutropenia attacks into groups according to the absolute

neutrophil count, 63.3% are deep neutropenic (<100 $m^3$/L), 36.2% are severe neutropenic (100-500 $m^3$/L) and 0.2% are moderate neutropenic (>500$m^3$/L) was found. When we look at the infection foci of febrile neutropenia attacks; 21.1% bacteremia, 10.9% culture positive urinary tract infection, 10.1% possible UTI and 17.9% neutropenic fever without focus were evaluated. The sum of definite UTI and probable UTI detected episodes (21%) was almost equal with the incidence of bacteremia (21.1%). When we look at the blood-urine culture growth rates, we found 21.1% positivity in blood cultures and 10.9% in urine cultures. Of the microorganisms grown in the blood culture, 77.8% were gram positive and 22.2% were gram negative. Cogulase-negative staphylococcus (55.6%) was the most isolated agent among gram-positive microorganisms and Klebsiella (11.1%) among gram-negative microorganisms. While the most isolated agents in urine culture were 50% Escherichia Coli, 2nd place was 43% Klebsiella, and 7% growth was detected from gram positive agents. As a result of the antibiotic sensitivity, it was observed that both bacteria that grew most in the urine culture were 100% resistant to Trimethoprim - Sulfamethoxazole and Ampicillin, 50% sensitive to 3rd Generation Cephalosporins, and 100% sensitive to Imipenem and nitrofurantoin. In the urine analysis of febrile neutropenic children, leukocyte-esterase, nitrite, and leukocyturia sensitivity were found to be limited (42.5%, 35.5%, 50%, respectively). At the same time, the sensitivity of localized findings related to UTI was found to be limited to 50%. In our study, when we looked at the urine samples of all febrile neutropenia episodes, 30 (23.5%) had findings in the urine analysis (at least one of the leukocytesterase, nitrite, leukocyturia findings were positive), but only 8 (26.6%) had urine culture growth. Although there were findings in the remaining 22 (73.4%) urine analysis, urine culture growth did not occur. In addition, urine culture positivity was found in only 5 (27.8%) of 18 (14%) febrile neutropenia episodes, which were thought to have possible urinary tract infection at the beginning (both there are findings in the urine analysis and there are clinical

findings related to urinary tract infection). No urine culture growth was observed in 3 (72.2%) (when the growth threshold value was $10^5$CFU/ml).

**Discussion and Conclusion:** We observed that urinary tract infection was as common in the pediatric acute leukemia patient with febrile neutropenia as it was in other children. Therefore, even if there are no signs of urinary tract infection in febrile neutropenia, urine analysis (complete urinalysis and urine culture) should be taken. It can be considered that the pathogen growth limit of $10^5$CFU/ml in midstream urine for urine culture positivity, recommended in the urinary tract infection protocol published by the American Academy of Pediatrics in 2011 and accepted in most laboratories, including our study, can be particularly high for neutropenic patients. Because the data in our study supports this, and if lower reproductive threshold values were taken, it can be thought that 10.1% febrile neutropenia attacks, which we consider as possible urinary tract infection, would decrease and definitive urinary tract infection cases would increase. A logistic regression model was created to evaluate the independent risks of different variables affecting the occurrence of urinary tract infection. The variables included in the model were patients' gender, diagnosis, absolute neutrophil counts, CRP values, urinary leukocyte-esterase, nitrite, leukocyturia, and dysuria. In the model, the risk of urinary tract infection with nitrite positivity in urine was found to be 15.27 times (95% CI 3.47-67.11) higher. In our study, we found that trimethoprim - sulfamethoxazole used in the prophylaxis of Pneumocystis Jiroveci in leukemias did not have a reducing effect on urinary tract infections, and that the breeding Escherichia coli were resistant to this antibiotic, according to the results of the urine culture study.

**Key words:** Leukemia in children, febrile neutropenia in leukemia, urinary tract infection.

# X. EKLER

Ek-1 Hasta formu

**Hasta Formu**

**Adı Soyadı:**

**Protokol no:**

**Doğum tarihi:**

**Yaşı:**

**Cinsiyeti:**

**Tanısı:**

**Üriner ek hastalık durumu:**

**Laboratuvar, Klinik ve Tedavi değerlendirmesi:**

| İsim Soyisim | 1.FEN atağı tarihi | 2.FEN atağı tarihi |
|---|---|---|
| Mutlak nötrofil sayısı | | |
| CRP düzeyi (mg/dl) | | |
| Kan kültürü ve antibiyogram | | |
| İdrar kültürü ve antibiyogram | | |
| İdrar laboratuvar Lökosit-esteraz Nitrit: | | |
| İdrar mikroskopi Lökositüri: Eritrositüri: | | |
| Ateş: | | |
| İYE kliniği: (dizüri-pollaküri, karın ağrısı, bulantı) | | |
| İYE dışı şikayet ve bulgu. | | |
| Verilen tedavi: | | |
| Profilaksi tedavisi: | | |

# XI. KAYNAKÇA


1. Vural S, & Karaman S (2015). Signs and Symptoms Accompaying Childhood Cancers. *Tuberculin skin test in children*.
2. Pui C H (1997). ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, Epidemiology and etiology: in Childhood Leukemias. *Pediatric Clinics of North America*, *44*(4), 831-846.
3. Seiter K S K (2021). Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology.
4. Schimpff S, Satterlee W, Young V M, & Serpick A (1971). Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia. *New England Journal of Medicine*, *284*(19), 1061-1065.
5. Diepold M, Noellke P, Duffner, U, Kontny U, & Berner R (2008). Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infectious Diseases*, *8*(1), 28.
6. James Cherry , Demmler-Harrison. (2013). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th Edition* (8.baskı.).
7. Çıkman A (2014). The determination of resistance to ertapenem and other antibiotics with ESBL product of Enterobacteriaceae isolated from urine samples. *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi*, *41*(3), 474-478.
8. Yümlü K (2015). Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, *16*(1).

9. Seth R, & Singh A (2015). Leukemias in Children. *The Indian Journal of Pediatrics*, *82*(9), 817-824.
10. Horton T M (2021, Nisan). Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children.
11. Greaves M (2018). A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature reviews. Cancer*, *18*(8), 471-484.
12. Rosenberg A S, Brunson A, Paulus J K, Tuscano J, Wun T, Keegan T H M, & Jonas B A (2017). Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance. *Blood Cancer Journal*, *7*(9), e605-e605.
13. Bleyer A T D (2019). *Nelson Textbook of Pediatrics.* (21. bs).
14. Jonathan Fish, Jeffrey Lipton, Philip Lanzkowsky (2016). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (6th Edition.).
15. Yilmaz A F, Saydam G, Sahin F, & Baran Y (t.y.). Granulocytic sarcoma: a systematic review, 7.
16. Hunger S P, & Mullighan C G (2015). Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*, *373*(16), 1541-1552.
17. Celkan T (t.y.). ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİSİ KLİNİK GELİŞİM, 12.
18. Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M J, Le Beau M M, Vardiman J W (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, *127*(20), 2391-2405.
19. Seiter K S K (2021). Acute Myeloid Leukemia (AML): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology.
20. Silverman L B (2007). Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatric Blood & Cancer*, *49*(S7), 1070-1073.

21. Childhood Leukaemia Clinicians Network (CLCN). (t.y.). GUIDELINE FOR ACUTE MYELOID LEUKAEMIA, 33.
22. Friehling E T D (2019). *Acute Myelogenous Leukemia. In: Nelson Textbook of Pediatrics* (. 21st ed. Elsevier;).
23. Stuart H Orkin, David E, Fisher A, Thomas Look,David Ginsburg (2009). *Oncology of infancy and childhood*. Copyright. 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
24. Türk hematoloji derneği D (2011). akut lösemiler tanı ve tedavi kılavuzu. *EFİL YAYINEVİ*, *2.basım*, 110.
25. Silverman L B G A (2015). *Acute Lymphoblastic Leukemia,Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.
26. Bodey G P (1966). Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Annals of Internal Medicine*, *64*(2), 328.
27. Köse M F, & Gültekin B (2002). Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanlarin Kullanimi için 2002 Rehberi, (2002), 24.
28. Duzenli Kar Y, Ozdemir Z C, & Bor O. (2018). Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Türk Pediatri Arşivi*, *52*(4), 213-220.
29. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra, Young L S (2002). 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases*, *34*(6), 730-751. h
30. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R A, Beauchemin M, Sung L (2017). Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(18), 2082-2094.
31. Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen, C. A., … Wingard, J. R. (2011). Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in

Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *52*(4), e56-e93.

32. Giamarellou H (1995). Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Medical Clinics of North America*, *79*(3), 559-580.
33. Bulut N, Kiki İ, Sincan G, Yıldırım R, Polat M, Bilen Y, & Gündoğdu M (2015). Factors Affecting The Duration Of Neutropenia Which Occur After Induction Chemotherapy In Patıents With Acute Myeloid Leukemia. *Abant Medical Journal*, *4*(4), 371-377.
34. Klastersky J (2004). Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clinical Infectious Diseases*, *39*(s1), S32-S37.
35. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci M A, Micheletti M, Borlenghi E, Rossi G (2008). Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *61*(3), 721-728.
36. Oliveira A L, de Souza M, Carvalho-Dias V M H, Ruiz M A, Silla L, Tanaka P Y, Nucci M (2007). Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, *39*(12), 775-781.
37. Castagnola E, Mikulska M, & Viscoli C (2015). Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3395-3413.e2. https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00310-6
38. Delarze E, & Sanglard D (2015). Defining the frontiers between antifungal resistance, tolerance and the concept of persistence. *Drug Resistance Updates*, *23*, 12-19.

39. Wood A J J, & Pizzo P A (1993). Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia. *New England Journal of Medicine*, *328*(18), 1323-1332.

40. Anne A, Gershon (2003). *Krugman's Infectious Diseases of Children (Infectious Diseases of Children (Krugman)) 11th Edition* (11th edition.). Mosby; 11th edition.

41. Roilides E, Walsh T J, Pizzo P A, & Rubin M (1991). Granulocyte Colony-Stimulating Factor Enhances the Phagocytic and Bactericidal Activity of Normal and Defective Human Neutrophils. *Journal of Infectious Diseases*, *163*(3), 579-583.

42. Torres H A, Aguilera E, Safdar A, Rohatgi N, Raad I I, Sepulveda C, Chemaly R F (2008). Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case–control study. *Clinical Microbiology and Infection*, *14*(12), 1160-1166.

43. Ariza-Heredia E J, Nesher L, & Chemaly R F (2014). Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Cancer Letters*, *342*(1), 1-8.

44. Kotloff R M, Ahya V N, & Crawford S W (2004). Pulmonary Complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *170*(1), 22-48.

45. Vigil K J, Adachi J A, & Chemaly R F (2010). Analytic Review: Viral Pneumonias in Immunocompromised Adult Hosts. *Journal of Intensive Care Medicine*, *25*(6), 307-326.

46. Travi G, & Pergam S A (2014). Cytomegalovirus Pneumonia in Hematopoietic Stem Cell Recipients. *Journal of Intensive Care Medicine*, *29*(4), 200-212.

47. Trotti A, Bellm L A, Epstein J B, Frame D, Fuchs H J, Gwede C K, Zilberberg M D (2003). Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and

neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology*, *66*(3), 253-262.

48. Töret E, Karapınar T, Bulut M, Aksay A, Ay Y, Oymak Y, İnce D (2018). Kanserli Çocuklarda Febril Nötropeni Ataklarının İncelenmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*.
49. Skibber J M, Matter G J, Pizzo P A, & Lotze M T (1987). pain in young patien whit leukomia. *Annals of Surgery*, *206*(6), 711-716.
50. Erturk U S (2020). Current Approach to Neutropenic Enterocolitis. *Erciyes Medical Journal*.
51. Kelly C P, Pothoulakis C, & LaMont J T (1994). Clostridium difficile Colitis. *New England Journal of Medicine*, *330*(4), 257-262.
52. Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, & Witebsky F G (1982). Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *The American Journal of Medicine*, *72*(1), 101-111.
53. Başoğlu N, İşlek İ (2019). Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonuna Yaklaşımda Yenilikler, *15*(4), 6.
54. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak M F, Tugal O, & Jayabose S (2012). Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatric hematology and oncology*, *29*(1), 68-72.
55. Roberts K B & Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. (2011). Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*, *128*(3), 595-610.

56. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Great Britain) R C of O and G (Great B. (2007). *Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, and long-term management*. London: RCOG Press.
57. Nice (2007). National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and longterm management. 2007.
58. Henrickson K J, Axtell, R A, Hoover S M, Kuhn S M, Pritchett J, Kehl S C, & Klein J P (2000). Prevention of Central Venous Catheter–Related Infections and Thrombotic Events in Immunocompromised Children by the Use of Vancomycin/Ciprofloxacin/Heparin Flush Solution: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Oncology*, *18*(6), 1269-1278.
59. Raad I I, & Bodey G P (1992). Infectious Complications of Indwelling Vascular Catheters. *Clinical Infectious Diseases*, *15*(2), 197-210.
60. Eppes S C, Troutman J L, & Gutman L T (1989). Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *8*(2), 99-104.
61. Kebudi F N Ç (2004). Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*, *9*(1), 5-28.
62. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, & Lakhanpaul M (2010). Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatrica*, *99*(4), 581-584.
63. Klaassen I L M, de Haas V, van Wijk J A E, Kaspers G J L, Bijlsma M, & Bökenkamp A (2011). Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients: Absence of Pyuria During Neutropenia. *Pediatric Blood & Cancer*, *56*(5), 868-870.
64. Çelebİ S (t.y.). Çocuklarda Febril Nötropeni, 7.

65. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M, & the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (1997). A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. *British Journal of Haematology*, *99*(3), 580-588.
66. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, Ostermann H (2014). Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Annals of Hematology*, *93*(7), 1083-1095.
67. Vardakas K Z, Samonis G, Chrysanthopoulou S A, Bliziotis I A, & Falagas M E (2005). Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*, *5*(7), 431-439.
68. Livadiotti S, Milano G M, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, for the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). (2012). A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica*, *97*(1), 147-150.
69. Alp S, & Akova M (2013). Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, *1*(1), 37-43.
70. Henry M, & Sung L (2015). Supportive Care in Pediatric Oncology. *Pediatric Clinics of North America*, *62*(1), 27-46.

71. Schiel X, Hebart H, Kern W V, Kiehl M G, Sİlch J P, Wilhelm S, & Ostermann H (2003). Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, *1*(1), 1-1.
72. Huoi C, Vanhems P, Nicolle M C, Michallet M, & Bénet T (2013). Incidence of Hospital-Acquired Pneumonia, Bacteraemia and Urinary Tract Infections in Patients with Haematological Malignancies, 2004–2010: A Surveillance-Based Study. *PLoS ONE*, *8*(3), e58121.
73. Hakim H, Flynn P M, Knapp K M, Srivastava D K, & Gaur A H (2009). Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *31*(9), 623-629.
74. Edlin R S, Shapiro D J, Hersh A L, & Copp H L (2013). Antibiotic Resistance Patterns of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections. *Journal of Urology*, *190*(1), 222-227.
75. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, on behalf of the Italian Society of Pediatric Nephrology. (2012). Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up: Urinary tract infections in young children. *Acta Paediatrica*, *101*(5), 451-457.
76. Hoberman A, Chao H P, Keller D M, Hickey R, Davis H W, & Ellis D (1993). Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *The Journal of Pediatrics*, *123*(1), 17-23.
77. Doern C D, & Richardson S E (2016). Diagnosis of Urinary Tract Infections in Children. *Journal of Clinical Microbiology*, *54*(9), 2233-2242.