



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PEDİATRİK ONKOLOJİDE FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA RİSK
GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Taner ÖZGÜR

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2007



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PEDİATRİK ONKOLOJİDE FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA RİSK
GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Taner ÖZGÜR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Betül SEVİNİR

Bursa-2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TÜRKÇE ÖZET	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv-v
KISALTMALAR	vi
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA VE SONUÇ	40
KAYNAKLAR	49
TEŞEKKÜR	54
ÖZGEÇMİŞ	55

ÖZET

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavilerinde meydana gelen olumlu gelişmelerle bu hastalıkların prognozlarında dramatik bir iyileşme sağlanmasına karşın, bu hasta popülasyonunda enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Geçen sürede bulunan çok sayıda yeni antibiyotik ve destek tedavilerinde büyük gelişmelere karşın son yıllarda daha yoğun kemoterapi protokollerinin yaygın kullanımı nedeniyle enfeksiyona bağlı morbidite ve mortalite oranları değişmemiştir. Kanserli hastada gelişen her enfeksiyon atağı antikanser tedavide aksamaya neden olarak yaşam oranlarını olumsuz yönde etkilemekte ve toplam tedavi maliyetini arttırmaktadır.

Bu retrospektif çalışmanın amacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen kanserli çocuklarda 2000-2005 yılları arasında gelişen ateşli nütropeni ataklarının özelliklerinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

Ocak 2000 – Aralık 2005 tarihleri arasında ateşli nütropeni tanısı ile hastaneye yatırılan 15 kız (%26,3) ve 42 erkek (%73,7), toplam 57 hastadan 206 atak incelendi. Hastaların yaş, tanı, demografik özellikleri ve sosyo-ekonomik durumları değerlendirildi. Hastaneye yatış anında bakılan mutlak nütrofil sayısı (MNS), mutlak monosit sayısı (MMS), mutlak lenfosit sayısı (MLS), Hb, CRP, Trombosit değerleri ve fizik muayenedeki enfeksiyon odakları kaydedildi. Hastaların izlemde ateş süreleri, nütropeni süreleri, tedavi rejimleri, tedavi değişiklikleri, kültürlerde üreyen etkenler, tedavide başarı oranı ve mortalite oranı değerlendirildi. Bakteriyemi açısından risk faktörleri incelendi.

Çalışmamızda ateşli nütropenik hastaların tanıları incelendiğinde en sık %26,3'ü NHL, %14'ü Osteosarkom, %12,3'ü Rabdomyosarkom ve %12,3'ü de Medulloblastom olduğu saptandı. Yatış sırasında bakılan

ortalama MNS 296,5 ±342,4/mm³, MLS 518,9 ±896,7/mm³, MMS 144,3 ±262,0/mm³, CRP 7,63 ±7,06 mg/dl, Hb 8,67 ±1,74 g/dl, ateş 38,5 ±0,2°C olarak bulundu. Atakların %57,3'ünde (n:118) enfeksiyon odağı yoktu, saptanan odaklar arasında en sık farenjit %14 (n:29) ve mukozit %12,1 (n:25) görüldü. Atakların %2,9'unda (n:6) monoterapi, %87,8'inde (n:181) 3.kuşak sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonu uygulandı. Kan kültürlerinin %85,4'ünde (n:176) üreme saptanmadı, %14,6'sında (n:30) bakteriyemi görüldü. En sık üreyen bakteriler %16,7 E.coli, %13,3 Enterobacter cloaca, %13,3 S.epidermidis olarak bulundu. Tedavi başarı oranı %67,5 saptandı. Tanı anındaki enfeksiyon odağının, MNS, MMS, CRP değerleri ve mukozit varlığı ile bakteriyemi arasında ilişki saptanmadı. Atak sırasında mukozit varlığının yatış süresini uzattığı görüldü. Tedavi rejimleri arasında tedavi başarısı, bakteriyemi ve yatış süresi açısından anlamlı fark yoktu. Atakların %71,9'u (n:187) yoğun kemoterapi alan tanı gruplarındaydı. Kemoterapi sonrası en erken NHL'li hastalarda ateşli febril nötropeni geliştiği görüldü. Nötropeni süresinin NBL ve beyin tümörleri grubunda daha uzun olduğu saptandı. Mortalite oranı %1,45 bulundu.

Sonuç olarak; bu çalışmada, kemoterapi yoğunluğunun ve mukozitin ateşli nötropenide yüksek riski belirleyen faktörlerden oldukları görüldü. Tüm ateşli nötropenik hastalara yoğun antibiyotik tedavisi verilmesinin mortalite riskini azalttığı saptandı, ancak ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, ateşli nötropeni, risk faktörleri

SUMMARY

THE EVALUATION OF RISK GROUPS IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS OF PEDIATRIC ONCOLOGY

The positive improvements in the diagnosis and treatment of childhood cancers have an dramatic effect on prognosis, but infections are still an important cause of morbidity and mortality in this patient population. Although many recent antibiotics and supportive therapies has been developed, the morbidity and mortality due to infections has not changed because intensive chemotherapy protocols has been widely used in recent years. Every infection attack in cancer patients hinderthe anti-cancer therapy and affect the survival rates negative and increase the cost of the therapy.

The objective of this retrospective study was to evaluate the characteristics and risk factors of the febrile neutropenic attacks of the children who have cancer and who were followed up in Uludag University, Faculty of Medicine , Department of Pediatric Oncology Unit between 2000-2005.

Between January 2000 and December 2005, there were total 57 patients who were hospitalized for febrile neutropenia and 15 (26,3%) of them were female and 42 (73,7%) of them were male and they had 206 attacks. Age, gender, demographic features and socio-economic conditions of the patiens were reviewed. Absolute neutrophil count (ANC), absolute monocyte count (AMC), absolute lymphocyte count (ALC), Hb, CRP and platelet levels at the hospitalization time and the infection focus in physical examination were recorded. The durations of fever and neutropenia, therapy regimens, therapy modifications, agents isolated from cultures, the success rate of therapy and the mortality rates were also evaluated. Risk factors for bacteraemia were evaluated, too.

When we evaluated the diagnosis of the febrile neutropenic patients; 26,3%, 14%, 12,3% and 12,3% of them were NHL, osteosarcom, rhabdomyosarcom and medulloblastoma, respectively. The mean ANC, ALC, AMC levels at the time of hospitalization were $296,5 \pm 342,4/\text{mm}^3$, $518,9 \pm 896,7/\text{mm}^3$, $144,3 \pm 262,0/\text{mm}^3$, respectively. The mean CRP level was $7,63 \pm 7,06$ mg/dL, Hb level was $8,67 \pm 1,74$ g/dl and fever was $38.5 \pm 0,2^\circ\text{C}$. There were no infection focus in the 57,3% of the attacks (n=118) and the most common infection focuses were pharyngitis and mucositis and they were seen in the 14% (n=29) and 12,1% (n=25) of the attacks, respectively. Monotherapy was used in 2,9% (n=6) of the attacks and combination of third generation cephalosporins and aminoglycosides were used in 87,8% (n=181) of the patients. There were no agents isolated from blood cultures in 85,4% (n=176) of the attacks and bacteraemia was found in 14,6% (n=30) of them. The most common agents isolated were E.Coli, Enterobacter cloaca and S. Epidermidis in 16,7%, 13,3% and 13,3%, respectively. The success rate of therapy was found as 67,5%. There were no correlations between the infection focus and AMC, ANC, CRP levels, and mucositis and bacteraemia. The presence of mucositis prolonged the duration of hospitalization. There were no significant differences between therapy regimens according to success of therapy success, bacteraemia and duration of hospitalization . The development of febrile neutropenia after chemotherapy was earlier in children with NHL. The duration of neutropenia were longer in NBL and brain tumors. The mortality rate was found as 1,45%.

As a result, in this study the intensity of chemotherapy and mucositis were found to be the risk factors that determine the high risk in febrile neutropenia. We found that intensive antibiotic treatment given to all febrile neutropenic patients reduced the mortality risk but we suggest that further studies are needed to evaluate the side-effects of the therapies.

Key words: Childhood cancers, febrile neutropenia, risk factors.

KISALTMALAR

GİS	: Gastrointestinal sistem
IDSA	: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MMS	: Mutlak monosit sayısı
MLS	: Mutlak lenfosit sayısı
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MASCC	: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
EORTC	: Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu
MRSA	: Metisilin dirençli s.aureus
FDA	: Food and Drug Administration
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sülfametaksazol
VZIG	: Varicella-Zoster Hiperimmünglobulin
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
YTL	: Yeni Türk Lirası
NHL	: Hodgkin dışı lenfoma
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör
LHH	: Lanferhans hücreli histiositoz

GİRİŞ

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavilerinde meydana gelen olumlu gelişmelerle bu hastalıkların prognozlarında dramatik bir iyileşme sağlanmasına karşın, bu hasta popülasyonunda enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (1). Geçen sürede bulunan çok sayıda yeni antibiyotiğe ve destek tedavilerinde büyük gelişmelere karşın son yıllarda daha yoğun kemoterapi protokollerinin yaygın kullanımı nedeniyle bu sonuç değişmemiştir. Kanserli hastada gelişen her enfeksiyon atağı antikanser tedavide aksamaya neden olarak yaşam oranlarını olumsuz yönde etkilemekte ve toplam tedavi maliyetini arttırmaktadır (2). Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişmesi birçok faktörle ilişkilidir. Enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler (1):

1. Nötropeni ve fagositik fonksiyonlardaki ağır defektler
2. Hücresel bağışıklıkta yetersizlik
3. Humoral immün disfonksiyon
4. Anatomik engellerin hasarlanması
5. Obstrüktif fenomen
6. Santral sinir sistemi disfonksiyonu
7. Diğer iyatrojenik ve girişimsel olaylar
8. Mikrobiyal florada meydana gelen değişiklikler

İnsan vücudunda endojen ve eksojen mikroorganizmalara karşı ilk bariyer görevi, deri ve mukozalarda yer alan mukus, bakterisidal etkili enzim ve yağ asitleri ve sekretuar immünglobulin salgılayan hücreler tarafından yapılır. Bu tür koruyucu özellikleri olan epiteliyal hücrelerin lokal tümör invazyonu veya kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi işlemlerle yapı ve fonksiyonlarının bozulması enfeksiyonlara eğilimi arttırmaktadır. Mukozalarda meydana gelen hasarlanmalarda bakteri yakalanmasında görevli olan "adhesinler" adı verilen özgül ve özgül olmayan reseptörlerin de etkilenmesi ile enfeksiyona eğilim artmaktadır. Hücresel ve humoral immün yanıtta görevli olan

polimorfonükleer lökositler, lenfositler, doğal öldürücü hücreler, monosit ve makrofajlarda oluşan kalitatif ve kantitatif bozukluklar enfeksiyona eğilimde önemli faktörler arasında sayılmaktadır. B lenfosit sayı ve fonksiyonlarındaki bozukluklar S.pneumonia, H.influenza ve N.meningitis ile meydana gelen enfeksiyonlara yol açmakta iken, T hücrelerine bağımlı hücre sel immün yanıtta aksaklıklar ise viral, fungal ve intrasellüler bakteriyel enfeksiyonlara eğilim oluşturmaktadır. Yine dalak ve diğer retikuloendotelial sistem hücrelerindeki bozukluklar ise kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Ancak bakteriyel ve fungal patojenlerle oluşan enfeksiyonların meydana gelmesinde en önemli faktör dolaşımdaki total nötrofil sayısıdır. Ayrıca safra yolları, gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum sisteminde meydana gelen obstrüksiyonlar nedeniyle oluşan mikroorganizma kolonizasyonları ve hastaların nütrisyonel durumlarında meydana gelen bozukluklar enfeksiyona yol açan ek faktörler olarak kabul edilmektedir (1,3).

Nötropeni

Nötropeni tanımında, klasik kitaplar ve çeşitli onkoloji merkezleri arasında birtakım farklılıklar olsa da genel olarak kabul edilen görüşe göre total nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu veya total nötrofil sayısının $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, takip eden 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşme ihtimali yüksek olan hastalar nötropenik olarak değerlendirilmektedir (1,3,4,5,6,7). Nötropeniye yol açan nedenler hücre sel temele dayalı bir değerlendirme ile sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmada en önemli ve en çok yer tutan olay, malign hastalıklar ve bu hastalıklarda uygulanan yoğun kemoterapilerdir. Nötropeniye akut lösemili hastalar, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar ve diğer malign hastalıkları olup yoğun kemoradyoterapi alanlarda daha sık olarak rastlanmakta ve bu hasta popülasyonunda enfeksiyonlar ve enfeksiyonların sebep olduğu morbidite ve mortalite daha yüksek oranlarda görülmektedir (1,3).

Kanserli çocuk hastalar, hastalığın kendisinin veya tedavide uygulanan kemik iliği baskılayıcı ilaçların kullanılmasının veya her ikisinin neden olduğu immün yetmezlik sebebiyle ağır bir biçimde etkilenmektedir. İmmün yetmezliğin primer olarak antikanser tedaviye bağlı olması nedeniyle, enfeksiyon gelişme riski kemoterapinin tipi, dozu ve süresi ile ilişkilidir. Genellikle bu hastalarda oluşan immün bozukluğun birtakım ek nedenleri vardır. Örneğin kortikosteroidler ve radyoterapi, T ve B lenfositlerin yıkımına neden olur. Metotreksat ve diğer folat antagonistleri DNA sentezini inhibe ederken, siklofosamid gibi alkilleyiciler DNA replikasyonunda blok oluşturur. 6-merkaptopürin ise pürin sentezinde değişikliğe yol açmaktadır. Tüm bu ajanlar mikroorganizmaların invazyonuna karşı koyan inflamatuvar yanıtı da inhibe ederler (1,3,47).

Nötropeni nedenleri

Kazanılmış veya ekstrasellüler nedenler	Konjenital, kalıtsal veya intrasellüler nedenler
Viral nedenli kemik iliği baskılanması Viral olmayan enfeksiyon veya sepsis Kanserler İlaçlara bağlı Kemoterapötikler Diğerleri İmmünolojik Tüm yaşlardaki otoimmün hastalıklar Neonatal izoimmün Neonatal nötropeni Maternal hipertansiyon Organik asid bozuklukları Hipersplenizm Beslenme bozuklukları Saf beyaz hücre aplazisi	Konjenital nötropeni/Kostmann sendromu Siklik nötropeni Otozomal dominant familial nötropeni Disgammaglobulinemi/Agammaglobulinemi Schwachman-Diamond sendromu Glikojen tip 1b depo hastalığı Diğer nedenler Fankoni aplastik anemisi Retiküler disgenesis Kartilaj-saç hipoplazisi Diskeratozis konjenita

Yoğun kemoterapi alan olguların % 80 'inden fazlasında ateş gelişir. Bir kez aksiller 38,5°C'den yüksek veya 4 saat arayla iki kez 38°C ateşi olan nütropenik hasta febril nütropenik olarak tanımlanır (6,8). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ateşli nütropeniye, nütropeni eşliğinde, bir kez oral yoldan 38,3°C'nin üstünde veya bir saatten uzun süren 38°C ateş saptanması olarak tanımlamaktadır (4). Ateş olmadığı halde, fokal veya sistemik enfeksiyon bulgu ve belirtilerinin olduğu (şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal apse, klinik sepsis, şok) durumlarda nütropenik hasta, febril nütropeni kapsamında ele alınır (9).

Ateş, nütropenik olgularda enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Büyük oranda enfeksiyon odağı bulunamamasına rağmen odaklar sıklık sırasına göre; ağız ve farenks (%25), solunum yolları (%25), deri, yumuşak doku (%15), perineal bölge (%10), üriner sistem (%5-10), burun ve sinüsler (%5) ve gastrointestinal sistemdir (%15) (8).

Nütropenik olgularda fatal bakteriyel enfeksiyonlar ilk olarak 1966 yılında Bodey ve ark. tarafından tanımlanmıştır (8,53). Periferik kanda mutlak nötrofil sayısının (MNS) 500/mm³'ün altına inmesi enfeksiyon için önemli risk faktörüdür (10). MNS'nin 0-100 / mm³ olduğu durumlarda ise ciddi ölümcül enfeksiyonlarla karşılaşılabilen ve hastaların %20'sinde bakteriyemi saptanmaktadır (8,11). MNS 100/mm³ altında olan enfeksiyonlu olgularda mortalite oranı %47, 100/mm³ üzerinde olan olgularda ise mortalite oranı %14 olarak bildirilmektedir (8,11,48). Nütropeni bir haftadan kısa süreli olduğunda %30 oranında enfeksiyon gelişirken, bir haftadan uzun süren nütropenilerin hemen hemen tamamında enfeksiyon gelişmektedir. Ateşli nütropenik hastaların yaklaşık olarak %50'sinde enfeksiyon klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanamayabilir. Fungal etkenler birincil enfeksiyondan nadiren sorumludurlar. Ancak uzun süreli nütropenik hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda sekonder enfeksiyonların sık nedeni olabilirler (3,9). Anatomik bir bariyer olan gastrointestinal sistemin mukozasının kemoterapi nedeniyle bozulması,

fırsatçı mikroorganizmaların enfeksiyonuna yol açar. Bu hastalarda sık girişimlerle deri bütünlüğünün bozulması yine mikroorganizmalar için bir giriş yoludur (9).

Kanserli olgularda nütropeni dışında hücrel ve hümoral immünite bozukluğu da enfeksiyona duyarlılığı arttırmaktadır. Daunorubisin, metotreksat ve vinkristin fagositoz ve granüositlerin bakterisidal aktivitesini inhibe etmektedir (8).

Nütropenik ateşli olguların % 60-70'inde en iyi laboratuvar koşullarında bile etken mikroorganizma gösterilememektedir (8,49). Saptanabilen mikroorganizmaların ise %80'ini gastrointestinal sistem florasından kaynaklanan gram negatif aerob basiller ve kandidalar oluşturmaktadır. Yüksek mortalite riski olan Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella spp.) ve Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa) sık görülen gram negatif etkenlerdir. Staphylococcus aureus (S.aureus), kuagülaz negatif stafilokoklar (KNS), Streptococcus viridans (S.viridans), Enterococcus spp. ve diğer streptokoklar sık görülen gram pozitif etken patojenlerdir (8).

Yoğun kemoterapi sonrası ciddi mukozitlerin gelişmesi, nütropeni ataklarının ağır ve uzun süreli olması, intravenöz kateterlerin uzun süre kullanılması, H₂ reseptör antagonistlerinin kullanılması, trimetoprim-sülfometaksazol veya kinolon profilaksisinin kullanımı son zamanlarda nütropenik sepsis ataklarında gram pozitif bakterilerin daha çok rol oynamasına neden olmuştur (5,8,50).

Enterokoklar hastane kaynaklı bakteriyemiye yol açar. Son yıllarda enterokok enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir, vankomisin dirençli enterokok (VRE) önemli problem oluşturmakta ve hastadan hastaya kolayca geçiş olabilmektedir (8,50). Clostridium septicum (C.septicum) nütropenik tiflitisli olgularda en sık görülen etkindir. Nütropenik olgularda karın ağrısı, batında distansiyon ve ateş yüksekliği tiflitisin bulgularıdır. Etyolojide

gastrointestinal sistemin tümöral infiltrasyonu ve kemoterapiye bağlı nekroz rol oynar.

Nötropenik olgularda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı ve kateter varlığı, fungal enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırmıştır. Candida spp. yaklaşık %60, Aspergillus spp %30 oranında görülür. Candida albicans (C.albicans) kandidial enfeksiyonların çoğunu oluşturur. Nötropenik olgularda C.glabrata, C.tropicalis, C.lusitaniae, C.guilliermondii, C.parapsilosis sıklıkla izole edilen diğer fungal patojenlerdir (8,11).

Herpes simpleks ,primer ya da reaktivasyonu, en sık görülen viral enfeksiyon etkenidir (8).

Nötropenik hastalarda bakteriyel etkenler

Gram pozitif bakteriler	Gram negatif bakteriler	Anaerob bakteriler
KNS S.aureus Alfa hemolitik streptokoklar Enterokoklar Bacillus spp Bacillus cereus C.dificile Streptococcus bovis	Klebsiella spp E.coli Serratia spp Pseudomonas spp Salmonella spp Campylobacter spp Acinetobacter spp Stenotrophomonas maltophilia	Bacteroides spp Peptostreptococcus spp Clostridium spp

Nötropenik hastalarda diğer etkenler

Virüsler	Mantar ve parazitler	
Herpes simpleks	Candida spp	Toksoplasma gondii
Herpes zoster	C.albicans, C.krusei	Strongiloides stercoralis
Sitomegalovirus	C.tropicalis, C.glabrata	
Epstein Barr Virus	C.parapsilozis	
Adenovirus	Aspergillus spp	
İnfluenza virus	A.fumigatus, A.flavus	
Enteroviruslar	Cryptococcus neoformans	
Respiratuar Syncytial Virus	Pneumocystis carini	

Febril nötropenili hastalarda, enfeksiyon odağını belirlemek için ayrıntılı fizik muayene yapılır ve akciğer grafisi çekilir (29). Enfeksiyon etkenini belirlemek için kandan, kateter giriş yerinden, solunum sisteminden, üriner sistemden ve gastrointestinal sistemden örnekler alınır, en önemlisi kan kültürüdür. Kandan izole edilen bakterilerin başında koagülaz negatif stafilokoklar gelir. En az iki kan kültürü alınmalıdır. Kan kültüründe üreme oranı febril nötropenili hastalarda %30-40'tır. Funguslar kan kültüründe düşük oranda izole edilmesine rağmen, postmortem doku kültüründe (%10-65) yüksek oranda saptanırlar (8,51).

Ateşli nötropenide ampirik antibiyotik tedavisi için ideal bir rejim olmamakla birlikte, bu hastalardaki risk faktörleri değerlendirilerek farklı tedavi yaklaşımları uygulanabileceği konusu son yıllarda önem kazanmıştır. Bu amaçla hastalar düşük ve yüksek riskli olarak iki grupta ele alınmaktadır. Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyon riskini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar (4,32,37,38):

1. Nötropenin derinliği
2. Beklenen nötropeni süresi
3. Kanseri türü (Solid tümör, lenfoma, lösemi)
4. Hastalığın durumu (remisyon, nüks / ilerleyici hastalık)

5. Kemik iliğinin durumu
6. Tedavi şekli (konvansiyonel tedavi, yüksek doz kemoterapi, kemik iliği nakli)
7. Ek rahatsızlıkların olması (nörolojik, solunum sistemi rahatsızlıkları)

Yüksek riskli kabul edilen durumlar (3,12):

1. MNS <100 mm³ olması
2. Beklenen nötropeni süresinin 10 günden uzun olması
3. Primer hastalığın lösemi olması
4. Hastalığın remisyonda olmaması
5. Yüksek doz kemoterapi alan hastalar
6. Ağır mukozit varlığı
7. Renal, kardiyak, hepatik fonksiyon bozuklukları
8. Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği
9. Pnömoni
10. Tiflitis

Talcott ve ark. (4) hastanede yatarak tedavi görmek zorunda olan, ek rahatsızlıkları olan, kanseri kontrol altında olmayan hastaların ateşli nötropenik ataklarında ciddi komplikasyon oranının %34 olduğunu ve bu hastaların yüksek riskli; komplikasyon oranının %2-5 (p<0.000001) olduğu diğer tüm hastaların düşük riskli kabul edilmelerini önermişlerdir.

On altı yaşından büyük hastalar için, semptomların yaygınlığı; hipotansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH), dehidratasyon, fungal enfeksiyonun varlığı, hasta yaşı, başvuru öncesinde hastaneye yatış gerektirmemesi, solid tümör tanısı kriterlerine dayanan bir skorlama indeksi geliştirilmiştir (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer-MASCC kriterleri). Maksimum 26 üzerinden, skorun 21 ve üzeri olması, düşük risk olarak öne sürülmüştür (4,41).

MASCC kriterleri:

	Skor
1. Semptomların yaygınlığı	
i. Asemptomatik	5
ii. Hafif semptom	5
iii. Orta derece semptom	3
iv. Ağır derece semptom	0
2. Hipotansiyon yok (Sistolik TA <90 mm Hg)	5
3. KOAH yok	4
4. Solid tümör / fungal enfeksiyon yok	4
5. Dehidratasyon yok	3
6. Başvuruda hastane dışında olma	3
7. Yaş <60	2

Klaasen ve ark. (23) 16 yaş altındaki çocuk hastalarda mutlak monosit sayısının (MMS) $100/\text{mm}^3$ olması, komorbidite olmaması, akciğer grafisinin normal olmasını düşük risk kriterleri olarak değerlendirmişlerdir.

Erişkin ve çocuklarda çeşitli kontrollü çalışmalarda; MNS'nin $100/\text{mm}^3$ 'ten büyük olması, MMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'ten büyük olması, beklenen nötropeni süresinin 7-10 günden kısa olması, klinik durumun iyi olması; şok, hipoksi, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, sellülit, pnömoni, nörolojik bozukluk, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, intravenöz kateter enfeksiyonu olmaması; hastalığın remisyonda olması, kaydedilen en yüksek ateşin 39°C 'den düşük olması, fungal enfeksiyon öyküsü olmaması düşük riski düşündüren faktörler olarak bildirilmiştir (4,38,39).

Ateşli Nötropenide Tedavi Prensipleri

Ateşli nötropeni acil tedavi gerektiren bir durumdur. Tüm ateşli nötropenik hastalarda hızla ayrıntılı bir fizik muayene yapılıp; kan, idrar ve

şüpheli tüm odakların kültürü alındıktan sonra tedavi başlanmalıdır. Standart tedavi, acilen hastaneye yatırılarak intravenöz yoldan ampirik, bakterisidal, geniş spektrumlu, düşük toksisiteli, spektrumu *P.aeruginosa*'yı da içeren antibiyotik tedavisine başlamaktır (4). Genel olarak bu agresif yaklaşım tüm dünyada önerilmektedir, çünkü ateşli nütropenik atakların yaklaşık %60'ı, bakteriyemi olsun veya olmasın, bakteriyel enfeksiyonlar tarafından meydana gelmektedir (13).

Tedavi uygulanırken, enfeksiyon tipi, antimikrobiyal duyarlılık, altta yatan nütropenin nedeni ve iyileşme için beklenen süre dikkate alınmalıdır. Diğer hastalardan üreyen ve daha önceki dönemlerde hastanın kendisinden üreyen patojenlerin antibiyotik duyarlılıkları da önemlidir. Tedavinin düzenlenmesinde ilaç allerjisi ve organ disfonksiyonları da göz önüne alınmalıdır (12).

Oral Tedavi

IDSA 2002 Uygulama Kılavuzunda hastaneye yatışları sırasında düşük riskli kabul edilen, ek komplikasyonları olmayan, üçüncü günde ateşsiz olup nütrofil sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ten fazla olan hastaların tedaviye oral antibiyotikle (erişkinde siprofloksasin ve amoksisilin klavulinat, çocuklarda sefiksim) devam edilebileceği bildirilmektedir. Düşük riskli erişkinlerde yukarıda belirtilen şartlar uygunsa, baştan oral tedavi verilebileceği bildirilmiştir (4,42).

Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Organizasyonunun (EORTC) 5'i çocuk olan 312 düşük riskli ateşli nütropenik hastanede yatan hastada yürütülen uluslararası, çok merkezli çalışmada günde tek doz intravenöz seftriakson ve amikasin ile oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulinat kullanımını randomize edilerek karşılaştırılmıştır (4). Düşük riskli hastada

siprofloksasin ve amoksisilin-klavulunik asit oral tedavisinin intravenöz tedavi kadar etkili olduğu bildirilmiştir.

Freifeld ve ark. (52) randomize çalışmalarında çocuk ve erişkin hastalarını içeren 116 ateşli nütropenik atakta hastanede yatarak uygulanan intravenöz seftazidim ile oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulinatı karşılaştırmışlar ve modifikasyonsuz başarı yönünden eşdeğer etkinlik bildirmişlerdir.

Çocuklarda düşük riskli febril nütropenik hastalarda, hastanede intravenöz tedavi başlanıp, daha sonra evde oral tedavi devamı ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Paganini ve ark. (25) randomize çalışmalarında bir gruba 7 gün intravenöz seftriakson ve amikasin uygulanırken, diğer gruba aynı kombinasyonu 3 gün kullanmışlar ve tedaviye evde 4 gün oral sefiksimle devam etmişler ve iki grup arasında fark saptanmadığını bildirmişlerdir.

Monoterapi

Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson vb.), karbapenemler (meropenem veya imipenem) ve piperasilin-tazobaktam monoterapide kullanılacak antibiyotiklerdir. Antibiyotik seçimi yapılırken merkezin kendi hastane florası ve direnç durumu mutlaka göz önüne alınmalıdır. Pseudomonas açısından risk taşıyan hastalarda monoterapi kullanılmamalıdır (12,14).

Kombine Tedavi

Aminoglikozid ve antipsödomonal etkili karboksipenisilin/üroidopenisilin; aminoglikozid ve antipsödomonal etkili sefalosporin; aminoglikozid ve karbapenem kombinasyonları en sık kullanılan

kombinasyonlardır. Kombinasyon tedavisinin sinerjik etki, direnç gelişiminin önlenmesi gibi üstünlüklerine karşın, sisplatin, siklosporin, amfoterisin B gibi nefrotoksik ilaç kullananlarda aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisite, ototoksisite benzeri yan etkilerin artması gibi önemli sakıncaları vardır (7,12,49).

Glikopeptid İçeren Kombine Tedavi

Glikopeptidlerin (teikoplanin ve vankomisin) yaygın kullanımı dirençli suşların gelişmesine yol açacağından endikasyonsuz kullanımdan kaçınılmalıdır. Bu endikasyonlar (12,15):

1. Kateter ile ilişkili enfeksiyon
2. Metisilin dirençli staphylococcus aureus (MRSA) veya penisilin dirençli pnömokok kolonizasyonu
3. Gram pozitif bakterilerin kan kültüründe üremesi
4. Hipotansiyon, kardiyovasküler bozukluk
5. Mukozite yol açan yoğun kemoterapi
6. Ağır mukozit varlığı

Tedavi Değişiklikleri

Başlangıç rejimi en az üç gün uygulanmalıdır. Devam kararı hastanın durumunun sürekli değerlendirilmesine göre verilir, üç günden önce genel durumu bozulur ise ampirik rejim gözden geçirilerek değişiklik yapılabilir. Stabil olan ve kültür sonuçlarına göre tedavi değişikliği gerekmeyen hastalarda, febril kalmalarına rağmen antimikrobial tedavi değişikliği için beş gün beklenebilir. Etyoloji saptanmış hastalarda kullanılmakta olan tedavinin spektrumu gözden geçirilerek gerekliyse uygun değişiklikler yapılır (12,43,47).

Tedavinin ilk üç-beş gününde ateş devam ediyorsa; bakteriyel olmayan enfeksiyon, almakta olduğu antibiyotiklere direnç, ilaca yavaş cevap, ikinci enfeksiyon varlığı, yetersiz doku ve serum düzeyi, ilaç ateşi, avasküler odak enfeksiyonu gibi nedenler düşünülmelidir. Bu durumda hasta tekrar değerlendirilmelidir. Ateşi devam ederken durumu bozulan hastalarda antibiyotik değişikliği yapılmalıdır. Başlangıç tedavisi olarak monoterapi alıyorsa, aminoglikozid eklenmesi ve endikasyonları oluşmuş ise bir glikopeptid ilavesi düşünülmelidir. Başlangıçtan beri ikili tedavi alanlarda ise yine glikopeptid endikasyonları gözden geçirilmelidir.

Beşinci günde ateşi hala devam eden, nötropenin düzelmesi beklenmeyen yüksek riskli hastalarda tedaviye antifungal ilaçlar eklenebilir. Düşük riskli hastalarda ise antifungal eklenmesi için yedinci güne kadar beklenbilir (12).

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun süren nötropenin fungal enfeksiyona zemin hazırlaması, invazif fungal enfeksiyonları saptayacak testlerin yetersizliği, antifungal tedavide gecikmenin mortaliteyi arttırması gibi nedenlerle febril nötropenik hastalarda ampirik amfoterisin B kullanma endikasyonu bulunmaktadır. Lipozomal ve lipid amfoterisin B formülasyonlarının konvansiyonel amfoterisin B kadar etkili olduğu bilinmektedir. Yüksek maliyeti nedeniyle bu ilaçlar özellikle nefrotoksisite ve hepatotoksisitenin söz konusu olduğu durumlarda kullanılmalıdır (12,16).

Ateşle birlikte batın sağ alt kadranda ağrı ve hassasiyet olan nötropenik hastalarda tiftitis düşünülmelidir. Bu tablo GİS mukozasının mikroorganizmalarca invazyonu sonucu oluşur. Vakaların üçte biri bakteriyemiktir ve çoğunlukla GİS florasından orijin alır. En sık etken Clostridium septicum'dur. Toksik görünümde olmayan ve afebril hastalarda yakından izlem ve gerekirse sıvı replasmanı yapılmalıdır. Toksik, diffüz veya lokalize karın ağrısı olan ve sağ alt kadranda kitle şüphesi olanlarda glikopeptid, karbapenem ve aminoglikozid birlikte kullanılmalıdır. Yetmiş iki -

doksan altıncı saatte klinikte iyileşme olmayanlarda amfoterisin B tedaviye eklenmelidir (7,12).

Viral hastalığı düşündürecek kanıt olmadığı sürece ampirik antiviral tedavi başlama endikasyonu yoktur. Ateş nedeni olmasalar bile Herpes Simpleks Virüs (HSV) ve Varicella Zoster Virüs (VZV)'e bağlı lezyonlar asiklovir ile tedavi edilmelidir (12).

Koloni stimüle edici faktörler nötropeni süresini kısaltır ama mortaliteye bir etkileri yoktur. Rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (12,47).

Antibiyotik tedavisine nötropeni düzelene kadar devam edilir. Kan kültüründe üremesi olmayan, son 72 saatte ateşi olmayan ve nötropenisi düzelmiş olguların tedavisi kesilir. Kan kültüründe üremesi olan olgularda antibiyotik tedavisi 14 gün devam edilir, kontrol kültüründe üremesi olmayan ve nötropenisi düzelmiş olguların tedavisi kesilir. Tedavinin 14. gününde kontrol kan kültüründe üremesi olmayan ve nötropenisi düzelen olgularda enfeksiyon bulguları devam ediyorsa tedavi uzatılır (17).

Ateşli nötropenik hastalarda antibiyotikleri kesmek risklidir. En akılcı strateji nötropeni düzelene kadar intravenöz antibiyotik tedavisine devam etmektir veya ateş ve nötropeninin devam etmesine rağmen, enfeksiyon dokümanite edilememişse ve hasta klinik olarak stabilse antibiyotik tedavisinin en az 2 hafta verilmesidir. Nötropeni düzeldikten sonra ateş devam ediyorsa, hastalar viral, bakteriyel veya fungal odak açısından tekrar değerlendirilmelidirler. Ateş devam etmesine rağmen, enfeksiyon odağı veya enfeksiyon etkeni yoksa tedavi nötropeninin düzelmesinden 5 gün sonra kesilebilir (18).

Ampirik amfoterisin B tedavisi başlanmış, kültüründe üreme olmayan, nötropenisi düzelmiş olgularda, son 5 gündür ateşi yok ve fungal enfeksiyonu düşündüren fizik muayene bulgusu yoksa antifungal tedavisi 14 günde kesilir.

Kan kültüründe fungal üremesi olan olgularda amfoterisin B tedavisi en az 21 güne tamamlanır (8).

Nötropenik Çocuklarda Enfeksiyonların Önlenmesi ve Profilaksi

Enfeksiyonların önlenmesi, başlıca altı başlık altında toplanabilir:

1. Çevresel faktörler ve hijyenik önlemler
2. Antibakteriyel, antifungal ve antiviral profilaksi
3. Büyüme faktörü kullanımı
4. Aşılama
5. İntravenöz immünglobulin kullanımı
6. Enfeksiyon kontrol komiteleri

Çevresel Faktörler ve Hijyenik Önlemler

Nötropenik hastaların hastaneye yatırılması şart değildir. Hastanede bulunan ve antibiyotiklere direnç riski taşıyan nozokomial etkenler hasta için ek bir risk oluşturur. Ateşsiz ve başka tıbbi bir sorunu olmayan nötropenik hastaların, hastane dışında genel bakım ve hijyen kurallarına uyulabilecek ve ateş veya durum değişikliğinde kısa sürede hastaneye ulaşabilecek konum ve koşullarda olmaları şartı ile hastanede tutulmalarına gerek yoktur. Kalabalık ve kapalı yerlerde bulunmamalıdır. Genelde mutlak nötrofil sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan hastaların okula devam edebilecekleri kabul edilse de, ülkemizde çoğu okullardaki genel koşullar ve sınıflardaki yüksek öğrenci sayısı nedeniyle bu sınır $500/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmelidir (19).

Hastanede yatan nötropenik hastalar için dikkat edilecek en önemli nokta el yıkamadır. El yıkama, hastanelerde hastalar ve sağlık personeli arasında bakteri geçişini önlemek için en etkili yoldur. Eldiven kullanmak el yıkamanın yerine geçmez. Özel kıyafet ve önlük kullanımı el hijyeni kadar

önemli değildir ve maliyeti yüksektir. Maskeler hava yolu ile taşınan patojenlere karşı minimum koruma sağlar ve rutin olarak kullanımları gerekmez. Galoş, şapka ve başlıkların enfeksiyon taşınmasını önlemedikleri gösterilmiştir (7,19,47).

Nötropenik hasta bazı noktalara dikkat etmek şartı ile normal diyet yiyebilir. Çiğ sebze ve meyve, özellikle de iyi yıkanması ve soyulması mümkün olmayan salatalar, çilek, üzüm gibi meyveler sakıncalıdır. Kavanoz, teneke, şişe gibi yiyecek ve içecek içeren kapalı kaplar açılmadan önce sıcak su ve sabunla yıkanmalıdır. Salam, sosis gibi hazır et ürünleri yenmemelidir. En önemli enfeksiyon kaynağı mikroorganizmalar endojen floradan kaynaklanır. Cildin bütünlüğünü bozan tüm girişimler de bu ajanlarla kontamine ciltten enfeksiyon riskini artırır. Bu nedenle hasta mümkünse her gün, değilse en azından iki üç günde bir yıkanmalıdır. Diş ve ağız bakımına özel önem verilmelidir. Anal ve rektal mukozayı korumak için kabızlık laktuloz ile önlenmeli, rektal tuşe, rektal ateş ölçümü ve fitil kullanımından kaçınılmalıdır (7,19).

Antibakteriyel, antifungal ve antiviral profilaksi

Antibakteriyel profilaksi amacı ile kullanılan ilaçlar arasında, önerilebilecek olanlar sadece oral kullanımda emilimi olan trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMZ) ile kinolonlardır. Bunlardan kinolonların çocuklarda kullanımı "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanmamıştır. TMP-SMZ ile profilaksinin, özellikle iki haftadan uzun süren nötropenide enfeksiyon oranını azalttığı, ancak mortalite üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. TMP-SMZ ile bakteriyel direnç gelişimi ve bazı çalışmalarda nötropeni süresinin uzadığı ve fungal enfeksiyonların arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle *Pneumocystis carinii* pnömonisi profilaksisi amacı dışında antibakteriyel amaçla rutin kullanımı önerilmemektedir. Profilaktik

amaçlı vankomisin kullanımı da direnç gelişimi riski nedeniyle önerilmez (10,19).

Artık bir mantar olarak kabul edilen *P.carinii* profilaksisi için yoğun kemoterapi alan tüm hastalarda tedavi bitiminden üç ay sonrasına kadar TMP-SMZ 5 mg/kg/gün (trimetoprim) oral, günlük doz ikiye bölünerek, haftanın üç ardışık günü önerilir. Sistemik mikozların önlenmesi amacı ile profilaktik antifungal kullanımı, yüzeysel ve sistemik enfeksiyonları önlemede etkili olabilmekle birlikte, mortaliteyi azaltmaması ve direnç gelişimi kaygıları nedeniyle kemik iliği nakli dışında standart yaklaşım olarak kabul edilmemektedir (18,19).

İmmün süprese hastalarda varicella enfeksiyonlarından korunma önemlidir. Suçiçeği veya zona geçiren hastayla temastan kaçınılması konusunda aile uyarılmalıdır. Buna rağmen temas olursa, seropozitif hastalarda daha düşük olmakla birlikte, serolojik durumdan bağımsız olarak 28 gün süre ile enfeksiyon riski vardır. Bu durumda hastalık öyküsü olan veya seropozitif hastalar yakından izlenir. Diğer hastalarda asiklovir kullanımı 80 mg/kg/gün oral, dört dozda, temasın yedinci gününden itibaren en az yedi gün süre ile önerilir. Profilaksinin ilk üç günü 30-45 mg/kg/gün üç doza bölünerek intravenöz uygulama yapılabilir. Bir alternatif ise Varicella-Zoster Hiperimmünglobulin (VZIG) kullanımıdır. Temastan sonraki ilk 72-96 saat içinde, 12,5-25 U/kg dozda (maksimum 625 U) derin intramuskuler enjeksiyonla uygulanır. VZIG bulunamadığı durumlarda IVIG 400 mg/kg dozda aynı antikor düzeyini sağlar. Antiviral ilaçların bunun dışında kullanımı, IDSA 2002 Kılavuzunda sadece bir viral enfeksiyonun klinik veya mikrobiyolojik bulgularının varlığında, tedavi amaçlı olarak önerilmiştir (19,20).

Bu retrospektif çalışmanın amacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen kanserli çocuklarda

2000-2005 yılları arasında gelişen ateşli nötropeni ataklarının özelliklerinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veriler, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve 01.01.2000-31.12.2005 tarihleri arasında ateşli nütropeni atağı tanısı ile çocuk kliniğine yatırılarak tedavi edilen hastaların dosyalarından elde edildi.

Hastaların dosya kayıtlarından; ad-soyad, yaş, cinsiyet, doğum tarihi, yaşadığı yer, sosyoekonomik durumu, sağlık güvencesi, tanısı, hastalığın evresi, ailenin eğitim durumu, kemoterapi sonrası geçen gün, ateş varlığı, ateş süresi, nütropeni süresi; tanıda ve izlemde MNS, MLS, MMS, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, CRP değerleri; idrar tetkiki, enfeksiyon odağı, hastanede yatış süresi, kültür sonuçları, akciğer grafisi, batin ultrasonografisi, verilen ampirik tedavi, tedavi değişikliği ve nedeni, izlem sonuçları, ek tedavi gereksinimi hakkında veriler kayda alındı.

Mutlak nütrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu veya mutlak nütrofil sayısının $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, takip eden 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşme ihtimali yüksek olan hastalar nütropenik olarak belirlendi (1, 4,5,6,9,11,21).

Bir kez aksiler $38,5^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde veya 4 saat arayla iki kez 38°C ateşi olan nütropenik olgu febril nütropenik olarak tanımlandı (63,65). Aynı hastanın farklı zamanlardaki nütropenik sepsis atakları, ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastaların sosyoekonomik durumları, ebeveynlerinin aylık gelir düzeyi ve eğitim düzeyine göre kötü, orta ve iyi olarak sınıflandırıldı. Buna göre aylık geliri asgari ücret ve eğitim düzeyi ilk okul ve altı olanlar, kötü; aylık geliri asgari ücret ile 1000 YTL (Yeni Türk Lirası) arasında olanlar ve eğitim düzeyleri ilk-orta olanlar, orta; aylık geliri 1000 YTL üzerinde ve eğitim

düzeyleri ortanın üzerinde olanlar, sosyoekonomik durumu iyi olarak belirlendi.

Ateşli nötropenik ataklar üç ana kategoride sınıflandı. 1) Klinik olarak saptanan enfeksiyon, 2) Mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyon, 3) Kaynağı bulunamayan ateş (22).

Elde edilen verilerden demografik verilerin dağılımları, enfeksiyon odaklarının ve ebeveynlerin eğitim düzeylerinin dağılımları incelendi. Çalışmaya alınan hastaların tanılarına göre nötropenik sepsis atakları ve bakteriyemi açısından risk oluşturabilecek faktörler değerlendirildi. Bu amaçla hastaneye yatış anındaki MNS, MMS değerlerine ve bakteriyemi ile ilişkilerine bakıldı. Yine hastaneye yatış anında yapılan fizik muayenesinde saptanan enfeksiyon odağına göre bakteriyemi ile ilişkisi incelendi. Alınan kültürlerde üreyen etkenlerin dağılımları ve tedavide kullanılan antibiyotik rejimleri değerlendirildi. Kemoterapi yoğunluğu benzer olan kanser çeşitleri gruplanarak nötropenik sepsis sırasındaki ateş süreleri, nötropeni süreleri ve kemoterapi sonrası nötropenik sepsisin ortaya çıkış zamanları, tanı grupları arasında karşılaştırıldı.

Çalışma planlandıktan sonra, çalışmaya başlanmadan önce Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı.

İstatistik

SPSS 13.0 istatistik programı kullanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi ve bağımlı örneklem t testi kullanıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırmasında

ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi, $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) alındı.

BULGULAR

01.01.2000 – 31.12.2005 tarihleri arasında ateşli nötropeni tanısı ile hastaneye yatırılan 10 ay-18 yaşları arasında (Ortalama $8,8 \pm 4,3$ yaş), 15 kız (%26,3) ve 42 erkek (%73,7), toplam 57 hasta ve 206 ateşli nötropeni atağı incelendi.

Hastaların tanı dağılımları 7 (%12,3) Rabdomyosarkom, 7 (%12,3) Medulloblastom, 15 (%26,3) Hodgkin Dışı Lenfoma (NHL), 8 (%14) Osteosarkom, 4 (%7) Wilms Tümörü, 1 (%1,8) Anjiosarkom, 1 (%1,8) Fibrosarkom, 3 (%5,3) Ewing Sarkomu, 1 (%1,8) Primitif Nöroektodermal Tümör (PNET), 1 (%1,8) Ganglionöroblastom, 3 (%5,2) Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH), 5 (%8,7) Nöroblastom, 1 (%1,8) Ependimom şeklindeydi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların cinsiyet ve tanı dağılımları

	Hasta sayısı	(%)	Atak sayısı	(%)
Toplam	57	100	206	100
Erkek	42	73,7	155	75,2
Kız	15	26,3	51	21,8
Primer hastalık	Hasta sayısı	%	Atak sayısı	%
NHL	15	26,3	60	29,1
Osteosarkom	8	14	24	11,7
Rabdomyosarkom	7	12,3	33	16
Medulloblastom	7	12,3	21	10,2
Nöroblastom	6	10,5	29	14,1
Wilms tümörü	4	7	11	5,3
Ewing sarkomu	3	5,2	11	5,3
LHH	3	5,2	4	1,9
PNET	1	1,8	3	1,5
Anjiosarkom	1	1,8	4	1,9
Fibrosarkom	1	1,8	5	2,4
Ependimom	1	1,8	1	0,5
Toplam	57	100	206	100

LHH: Langerhans hücreli histiositoz; NHL: Hodgkin dışı lenfoma; PNET: Primitif nöroektodermal tümör

Benzer kemoterapi yoğunluğu göz önüne alınarak yapılan grupta, yumuşak doku ve kemik tümörleri (Grup 1) 19 hasta (% 33.3), NHL (Grup 2) 15 hasta (% 26.3), Nöroblastom ve beyin tümörleri (Grup 3) 15 hasta (% 26.3); Wilms Tümörü ve Langerhans Hücreli Histiositozun içinde olduğu diğer grupta (Grup 4) 8 hasta (% 14) yer almaktadır (Tablo 2).

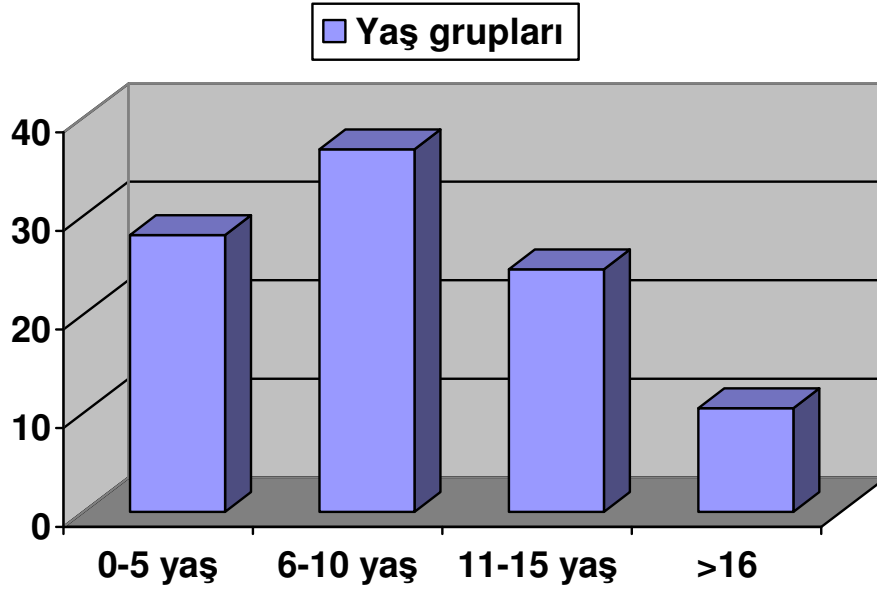
Tablo 2: Kemoterapi yoğunluğuna göre kanser grupları

Tanı	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Grup 1	19	33,3
Grup 2	15	26,3
Grup 3	15	26,3
Grup 4	8	14,0
Total	57	100

Hastaların yaş gruplarının dağılımı Tablo 3 de görülmektedir. Grafik olarak Şekil 1'de gösterilmiştir. Olguların %36,8'i 6-10 yaş grubunda yer aldı ve yine en çok atak bu yaş grubunda saptandı.

Tablo 3: Hastaların yaş gruplarının dağılımları

Yaş grupları	Hasta sayısı	(%)	Atak sayısı	(%)
0-5	16	28,1	55	26,7
6-10	21	36,8	87	42,2
11-15	14	24,6	47	22,8
>16	6	10,5	17	8,3

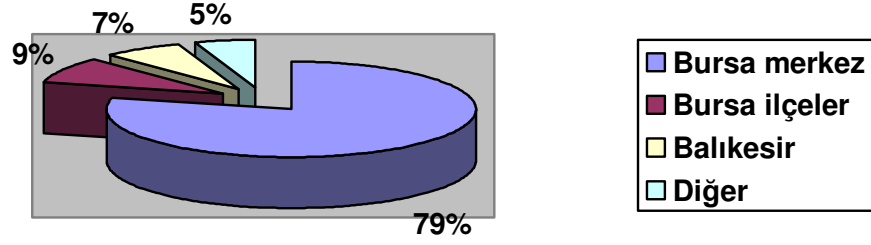


Şekil 1: Hastaların yaş gruplarının dağılımı

Hastaların yaşadıkları yerlerin dağılımı Tablo 4 ve Şekil 2'de gösterildi. Olguların %78,9'u Bursa'da, %9'u Bursa'nın ilçelerinde yaşıyor.

Tablo 4: Hastaların yaşadığı yerler

Yaşadığı yer	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bursa	45	78,9
İnegöl	3	5,3
Mustafa Kemal Paşa	1	1,8
İzmit	1	1,8
Balıkesir	3	5,3
Bandırma	1	1,8
Bilecik	1	1,8
Çanakkale	1	1,8
Kütahya	1	1,8
Total	57	100,0

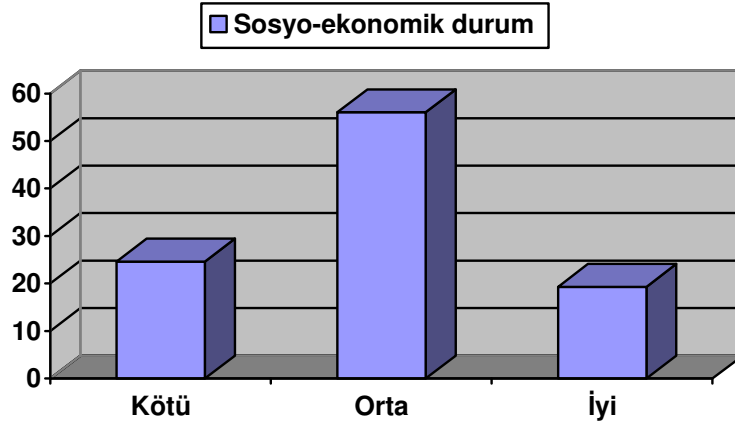


Şekil 2: Hastaların yaşadığı yerler

Çalışmaya alınan olguların %24,6'sının sosyo-ekonomik durumunun kötü, %56,1'inin orta ve %19,3'ünün iyi olduğu saptandı (Tablo 5 ve Şekil 3).

Tablo 5. Hastaların sosyo-ekonomik durumları

Sosyoekonomik durum	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kötü	14	24,6
Orta	32	56,1
İyi	11	19,3
Total	57	100,0

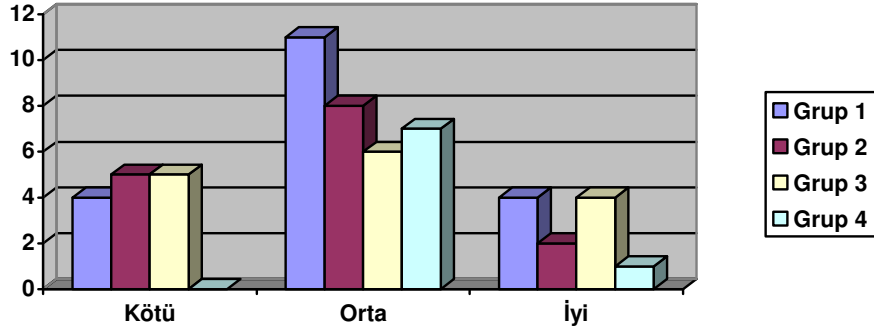


Şekil 3: Hastaların sosyo-ekonomik durumları

Tablo 6: Hastaların sosyo-ekonomik durumlarına göre tanı dağılımları

Tanı	Sosyoekonomik durum			
	Kötü N (%)	Orta N (%)	İyi N (%)	Toplam N (%)
Grup 1	4 (%7)	11 (%19,3)	4 (%7)	19 (%33,3)
Grup 2	5 (%8,8)	8 (%14)	2 (% 3,5)	15 (%26,3)
Grup 3	5 (%8,8)	6 (%10,5)	4 (% 7)	15 (%26,3)
Grup 4	0	7 (%12,3)	1 (%1,8)	8 (%14)
Toplam	14 (%24,6)	32 (%56,1)	11 (%19,3)	57 (%100)

Sosyo-ekonomik durumu kötü olan hastaların %7 'si Grup 1, % 8,8 'i Grup 2 ve aynı oranda Grup 3, sosyo-ekonomik durumu orta olan hastaların %19,3 'ü Grup1 ve iyi olanların da büyük bir yüzdesini Grup 1 ve Grup 3 oluşturmaktadır. Sosyoekonomik duruma göre hastaların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4: Hastaların sosyo-ekonomik durumlarına göre tanı dağılımı

Hastaların %1,8'inin sağlık güvencesi yok, olanların da %50,9'u SSK'lı olduğu Tablo 7'de görülüyor.

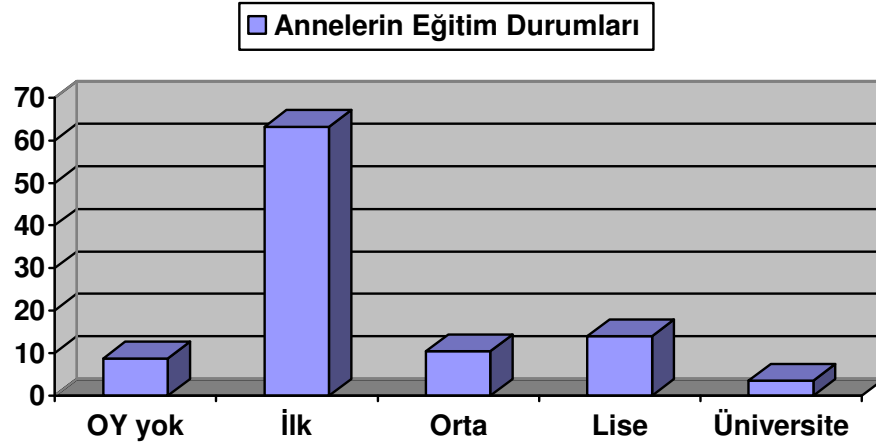
Tablo 7. Hastaların sağlık güvenceleri dağılımı

Sağlık güvencesi	Sayı (n)	Yüzde (%)
SSK	29	50,9
Yeşil kart	14	24,6
Emekli sandığı	7	12,3
Bağ-Kur	6	10,5
Yok	1	1,8
Total	57	100,0

Olguların anne ve baba eğitim durumlarının dağılımı Tablo 8,9 ve Şekil 5,6'da gösterildi. Hastaların %63,2'sinin annesi ilkokul mezunu, %47,4'ünün babası ilkokul mezunu olarak saptandı.

Tablo 8: Anne eğitim durumları

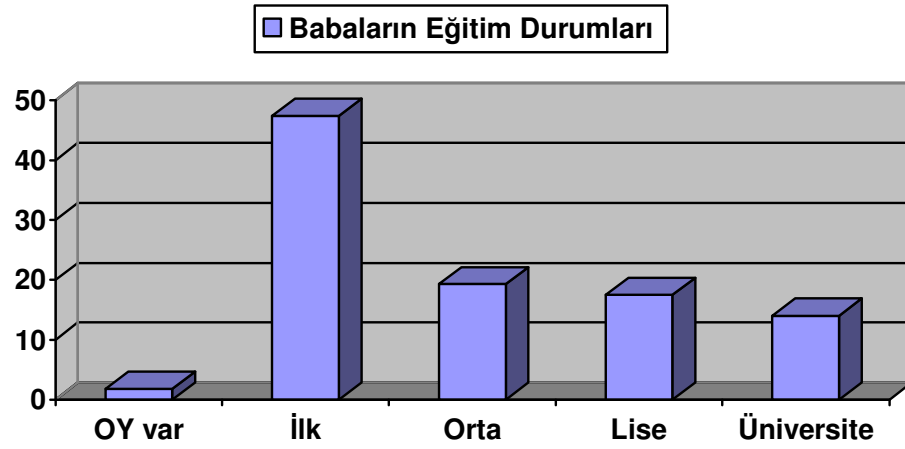
Anne eğitim durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Okuma yazma (OY) yok	5	8,8
İlkokul	36	63,2
Ortaokul	6	10,5
Lise	8	14,0
Üniversite	2	3,5
Total	57	100,0



Şekil 5: Anne eğitim durumları

Tablo 9: Babaların eğitim durumu dağılımı

Baba eğitim durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Okuma yazma var	1	1,8
İlk okul	27	47,4
Ortaokul	11	19,3
Lise	10	17,5
Üniversite	8	14,0
Total	57	100,0



Şekil 6: Babaların eğitim durumu dağılımı

Tablo 10: Tanılara göre atak sayıları

Tanı	Atak Sayısı	Hasta başı ortalama atak sayısı
Grup 1	73	3,8
Grup 2	60	4
Grup 3	54	3,6
Grup 4	19	2,3
Toplam	206	3,6

Hasta başı ortalama atak sayısı en fazla NHL tanılı hastalarda saptandı (Tablo 10).

Hastaların cinsiyetlerine göre tanı dağılımları Tablo 11’de verilmiştir. Cinsiyetlerine göre tanılar karşılaştırıldığında sadece Osteosarkom ve NHL gruplarında istatistiksel fark saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 11: Cinsiyete göre tanı dağılımı

Tanı	Kız		Erkek		Toplam	
	N	(%)	N	(%)	n	(%)
Rabdomyosarkom	2	(%13,3)	5	(%11,9)	7	(%12,3)
Medulloblastom	2	(%13,3)	5	(%11,9)	7	(%12,3)
NHL	1	(%6,7)	14	(%33,3)	15	(%26,3)
Osteosarkom	0		8	(%19)	8	(%14)
Wilms tümörü	2	(%13,3)	2	(%4,8)	4	(%7)
Anjiosarkom	0		1	(%2,4)	1	(%1,8)
Fibrosarkom	1	(%6,7)	0		1	(%1,8)
Ewing sarkomu	2	(%13,3)	1	(%2,4)	3	(%5,3)
PNET	0		1	(%2,4)	1	(%1,8)
Ganglionöroblastom	1	(%6,7)	0		1	(%1,8)
LHH ve EG	1	(%6,7)	2	(%4,8)	3	(%5,3)
Nöroblastom	2	(%13,3)	3	(%7,1)	5	(%8,8)
Ependimom	1	(%6,7)	0		1	(%1,8)

Tablo 12: Yatış sırasındaki özellikler

	Ortalama	(En düşük- en yüksek)
MNS	296,5 ± 342,4	(0-1236)
MLS	518,9 ± 896,7	(0-6400)
MMS	144,3 ± 262,0	(0-1580)
CRP	7,63 ± 7,06	(0-51,6)
Hemoglobin	8,67 ± 1,74	(4,9-17,4)
Trombosit	121 653 ± 131040	(2 000-940 000)
Ateş	38,5 ± 0,2	(38,0-39,5)
Yatış süresi	11,4 ± 4,4	(7-36)

Hastaların ateşli nötropeni atağı ile hastaneye yatışları sırasında bakılan kan değerlerinde ortalama MNS 296,5/mm³, MMS 144,3/mm³, MLS 518,9/mm³, CRP 7,63 mg/dl, Hemogloblin 8,67 g/dl ve ortalama ateş yüksekliği 38,5°C olarak saptandı (Tablo 12).

Hastaların, başvuru anında yapılan muayeneleri sonucunda, büyük bir oranında (%57,3), enfeksiyon odağı saptanmadığı görüldü. Odak bulunanlarda en fazla Farenjit (%14,0) daha sonra Mukozit (%12,1) ve Pnömoni (%7,7) varlığı tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların enfeksiyon odaklarının dağılımı

Enfeksiyon odağı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Odak yok	118	% 57,3
Farenjit	29	% 14,0
Mukozit	25	% 12,1
Pnömoni	16	% 7,7
Yumuşak doku enfeksiyonu	8	% 3,8
Akut Gastroenterit	8	% 3,8
Genital dermatit	4	% 1,9
Herpes labialis	3	% 1,4
Perianal apse	3	% 1,4
Üriner sistem enfeksiyonu	3	% 1,4
Su çiçeği	1	% 0,4
Tiflitis	1	% 0,4
Otit	1	% 0,4

Ateşli nötropeni ataklarının % 71,4'ünde ampirik tedavide seftazidim ve amikasin, %16,5'inde sefepim ve amikasin başlanmış. 3 olguda (%1,5) sadece seftazidim ve 3 olguda (%1,5) sadece sefepim verilmiş. %9,6 olguda diğer kombinasyonlar uygulanmış. Atakların %96'sında amikasin, kombinasyon tedavisinde kullanılmış. Monoterapi 6 (%2,9), üçüncü kuşak sefalosporin ve aminoglikozid 181 (%87,8), üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid ve antifungal, antianaerob veya glikopeptid 19 (%9,2) hastada uygulanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Ampirik antibiyotik rejimleri

Ampirik antibiyotik	Sayı	Yüzde (%)
Seftazidim	2	1
Sefepim	3	1,5
Seftazidim ve amikasin	147	71,4
Seftazidim ve asiklovir	1	0,5
Sefepim ve amikasin	34	16,5
Seftazidim, amikasin, vankomisin	1	0,5
Seftazidim, amikasin, flukanazol	1	0,5
Seftazidim, amikasin, metronidazol	2	1
Seftazidim, amikasin, asiklovir	2	1
Sefepim, klindamisin	1	0,5
Sefepim, amikasin, flukanazol	2	1
Sefepim, amikasin, metronidazol	1	0,5
Sefepim, amikasin, asiklovir	2	1
Meropenem, amikasin, metronidazol	1	0,5
Seftazidim, gentamisin	1	0,5
Seftazidim, amikasin, klindamisin	1	0,5
Sefepim, amikasin, klindamisin	3	1,5
Sefepim, amikasin, flukanazol, metronidazol	1	0,5

Çalışmaya alınan atakların 18'inden (%8,7) boğaz sürüntüsü kültürü gönderilmiş. Boğaz sürüntüsü kültürü alınan hastaların birinde Staphylococcus aureus (%0,5), birinde de beta hemolitik streptokok (%0,5) üretilmiş. On altı ateşli nötropeni atağında üreme olmamıştır (%7,8).

Otuz bir atakta (%15) gaita kültürü gönderilmiş. Bunlardan 29 tanesinde (%14,1) normal flora, 2 hastada da (%1) Vankomisin dirençli enterokok (VRE) üremesi saptanmış.

Tolam 206 ateşli nötropeni atağının hepsinde idrar kültürü gönderilmiş. Bunların 200 tanesinde üreme olmamış (%97,1), 2 tanesinde Enterobacter

cloaca (%1), 2 tanesinde Enterococcus feacalis (%1), 1 tanesinde Candida albicans (%0,4) ve 1 tanesinde de Klebsiella oxytoca üremiştir (%0,4).

Ateşli nötropeni ataklarının tamamında kan kültürü alınmış. Atakların %14,6'sının kan kültüründe üreme saptandı. Üreyen etkenlerin dağılımı Tablo 15'te görülmektedir. 206 atağın %85,4'ünde üreme olmamıştır. Üremesi olan olgular arasında en sık %16,7'inde E.coli, %13,3'ünde S.epidermidis ve %13,3 Enterobacter cloaca saptanmıştır.

Tablo 15: Kan kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı

Üreyen etkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Üreme yok	176	85,4
Üreme var	30	14,6
E.coli	5	2,4 (16,7)
Enterobacter cloaca	4	2 (13,3)
S.epidermidis	4	2 (13,3)
S.pneumoniae	3	1,5 (5)
Acinetobacter baumannii	3	1,5 (5)
Pseudomonaslar	3	1,5 (5)
S.hominis	2	1 (3,3)
C.albicans	1	0,5 (1,6)
S.aureus	1	0,5 (1,6)
Enterococcus refinusus	1	0,5 (1,6)
Klebsiella pneumonia	1	0,5 (1,6)
Cryseobacterium indologenes	1	0,5 (1,6)
Salmonella enteritidis	1	0,5 (1,6)

Tablo 16: Gram boyama özelliğine göre üreyen etkenlerin dağılımı

Gram boyama özelliği	Sayı	Yüzde (%)
Gram (+)	10	33,3
Gram (-)	20	66,6

Enfeksiyon odağı ve kültür sonuçlarına göre;

1. Klinik olarak saptanan enfeksiyon 88 atak (%42,7).
2. Mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyon 36 atak (%17,5).
3. Kaynağı bulunamayan ateş 82 atak (%39,8) olarak saptandı.

Ateşli nötrojeni ataklarının 139'unda (%67,5) ampirik antibiyotik tedavisi değiştirilmemiş ve ek ilaç eklenmemiştir. Ampirik tedavi başarı oranı %67,5 olarak bulundu. Ampirik antibiyotik kombinasyonlarına eklenen ilaçlar Tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17: Ampirik antibiyotik kombinasyonlarına eklenen ilaçlar

Eklenen ilaçlar	Atak sayısı		
	İlk 72 saat	72.saat	72.saatten sonra
Vankomisin	35	21	0
Meropenem	1	5	3
Amikasin	2	2	0
Metronidazol	0	3	0
Sefepim	1	1	0
Flukanazol	0	1	2
Amfoterisin-B	0	1	14
Asiklovir	0	0	1
Penisilin	0	0	1
Klindamisin	0	1	1
Siprofloksasin	0	0	1

Tablo 18: Ampirik tedavide yapılan değişiklikler

Ampirik antibiyotik	Sayı	Yüzde (%)	Tedavi değişikliği
Seftazidim	2	1	1 (%50)
Sefepim	3	1,5	2 (%66)
Seftazidim ve amikasin	147	71,4	42 (%28,5)
Seftazidim ve asiklovir	1	0,5	0
Sefepim ve amikasin	34	16,5	11 (%32)

İzlemde, 203 ateşli nötropeni atağı (%98,55) iyileşme ile sonuçlanmış, 3 hasta (%1,45) kaybedilmiştir.

Atakların 116'sında (%56,3) herhangi bir ek tedavi uygulanmamış, 16'sında (%7,8) G-CSF verilmiş, 48'inde (%23,3) trombosit süspansiyonu uygulanmış, 26'sında da (%12,6) hem G-CSF hem de trombosit süspansiyonu verilmiştir. Ateşli nötropeni ataklarının toplam 42'sinde (%20,4) G-CSF kullanılmıştır (Tablo 19).

Tablo 19: Uygulanan ek tedavi oranları

Ek tedavi	Sayı	Yüzde (%)
Yok	116	56,3
G-CSF	16	7,8
Trombosit süspansiyonu	48	23,3
G-CSF ve trombosit süspansiyonu	26	12,6

Hastaların tanılarına göre nötropeni süresi, kemoterapi sonrası gün sayısı ve ateş süresi Tablo 20'de gösterilmiştir. Hastaların aldıkları kemoterapiye göre ateş sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Nötropeni süresine bakıldığında, Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kemoterapi sonrası geçen süre Grup 2'de Grup 1 ve Grup 3'e göre anlamlı olarak daha kısa saptandı ($p<0,05$).

Tablo 20: Hastaların tanılarına göre nötropeni süresi, kemoterapi sonrası gün sayısı ve ateş süresi

Tanı	Ateş süresi (ortalama gün)	Nötropeni süresi (ortalama gün)	Kemoterapi sonrası (ortalama gün)
Grup 1	3,04 (± 2,2)	5,8 * (± 2,7)	6,7 * (± 3,4)
Grup 2	3,8 (± 2)	6,8 (± 3,6)	5,1 * (± 2,8)
Grup 3	3,3 (± 2,3)	7,7 * (± 3,2)	6,8 * (± 3,3)
Grup 4	2,5 (± 1,5)	5,9 (± 2,4)	5,9 (± 2,6)

* İstatistiksel olarak anlamlı fark var

Çalışmaya alınan olguların ateşli nötropeni tanısı aldıkları ilk gün bakılan mutlak nötrofil sayısının (MNS) dağılımı Tablo 21’de gösterilmiştir. Ateşli nötropeni ataklarının % 45,1’inde (n:93) tanı anında bakılan ilk mutlak nötrofil sayısı 100/mm³’ün altında bulundu. Tanı anındaki MNS değeri ile bakteriyemi varlığı arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 21: Tanı anındaki MNS dağılımı ve bakteriyemi ilişkisi

Tanı anındaki MNS	Bakteriyemi		Toplam	p
	Yok	Var		
<100 / mm ³	82 (%39,8)	11 (%5,3)	93 (%45,1)	p>0,05
>100 /mm ³	94 (%45,6)	19 (%9,2)	113 (%54,9)	
Toplam	176 (%85,4)	30 (%14,6)	206 (%100)	

Tanı anındaki MMS dağılımı ve bakteriyemi ile ilişkisi tablo 22’de görülmektedir. Ateşli nötropeni ataklarının %67,5’inde tanı anında mutlak monosit sayıları 100/mm³’ün altında bulundu. Tanı anındaki MMS değerleri ile bakteriyemi oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 22: Tanı anındaki MMS dağılımı ve bakteriyemi ilişkisi

Tanı anındaki MMS	Bakteriyemi		Total	p
	Yok	Var		
<100 / mm ³	116 (%56,3)	23 (%11,2)	139 (%67,5)	p>0,05
>100 /mm ³	60 (%29,1)	7 (%3,4)	67 (%32,5)	
Toplam	176 (%85,4)	30 (14,6)	206 (%100)	

Yatış anındaki CRP değerleri ve ortalama ateş değeri ile bakteriyemi oranları kıyaslandığında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,15) (Tablo 23,24)

Tablo 23: Tanı anındaki CRP ile bakteriyemi ilişkisi

Bakteriyemi	Ortalama CRP (mg/dl)	P
Yok	7,26 ±6,57	p=0,15
Var	9,80 ±9,27	

Tablo 24: Tanı anındaki ateş ile bakteriyemi ilişkisi

Bakteriyemi	Ortalama ateş	P
Yok	38,5 ± 0,2	p=0,37
Var	38,6 ± 0,3	

Hastaların ortalama yatış süreleri 11,4 ±4,4 gün, ortalama ateş devam süresi 3,3 ±2,8 gün olarak bulundu. Hastaların almakta oldukları antibiyotik rejimleri ile hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,26). Ancak mukozit varlığının yatış süresini anlamlı olarak uzattığı görüldü (p=0,028) (Tablo 25).

Tablo 25: Mukozit varlığı ile yatış süresinin karşılaştırılması

Mukozit veya mukozitin eşlik ettiği başka odak	N (%)	Yatış süresi (ortalama gün)	p
Yok	181 (%87)	11,1 (± 4,4)	p=0,028
Var	25 (%13)	13,2 (± 4,1)	

Tablo 26: Enfeksiyon odaklarına göre kanda üreyen etkenlerin dağılımı

Enfeksiyon odağı	Bakteriyemi	
	Var (%)	Yok (%)
Odak yok	17 (% 8,3)	101 (% 49,0)
Herpes labialis	0	3 (% 1,4)
Mukozit	0	25 (% 12,1)
Farenjit	6 (% 2,9)	23 (% 11,1)
Pnömoni	6 (% 2,9)	10 (% 4,8)
Su çiçeği	0	1 (% 0,4)
Tiflitis	0	1 (% 0,4)
Perianal apse	1	2 (% 0,9)
Genital dermatit	0	4 (% 1,9)
Yumuşak doku enfeksiyonu	1 (% 0,4)	7 (% 3,3)
Akut Gastroenterit	0	8 (% 3,8)
Üriner sistem enfeksiyonu	0	3 (% 1,4)
Otit	0	1 (% 0,4)
Toplam	30 (% 14,5)	176 (% 85,4)

Enfeksiyon odağı olmayan ateşli nütropeni atağının %14,4'ünde kan kültüründe üreme saptandı. Bu atak grubu, tüm atakların %8,3'ünü oluşturmaktadır (Tablo 26). Enfeksiyon odağının varlığı ile bakteriyemi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27: Enfeksiyon odağı ile bakteriyemi karşılaştırması

Enfeksiyon odağı	Bakteriyemi		Toplam	P
	Yok	Var		
Yok	101 (%49)	17 (%8,3)	118 (%57,3)	p>0,05
Var	75 (%36,4)	13 (%6,3)	88 (%42,7)	
Toplam	176 (%85,4)	30 (%14,6)	206 (%100)	

Ateşli nötrojeni atağı ile yatırılıp kaybedilen hastaların özellikleri Tablo 28'de görölmektedir.

Tablo 28: Exitus olan hastalıkların özellikleri

Tanı	Yaş Cinsiyet	Ateş süresi (gün)	Yatış süresi (gün)	Odak	Ampirik tedavi	Tedavi değişikliği	Bakteriyemi	MNS (mm ³)	MMS (mm ³)	CRP mg/dl
Osteosarkom	14 yaş Erkek	6	14	Mukozit	Seftazidim Amikasin	Vankomisin Amfoterisin B	Yok	300	0	19,5
Nöroblastom	3 yaş Erkek	9	19	YDE	Seftazidim Amikasin	Vankomisin	Var (K.pneumoniae)	0	0	19
Osteosarkom	16 yaş Erkek	3	10	Ağır Mukozit	Seftazidim Amikasin Flukanazol	Vankomisin	Yok	400	0	5

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavilerinde meydana gelen olumlu gelişmelerle bu hastalıkların prognozlarında dramatik bir iyileşme sağlanmasına karşın, bu hasta popülasyonunda enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (1). Ampirik antimikrobiyal tedavinin temel ilkeleri belirlenmiştir, ancak her merkezde değişen koşullara ve hastanın özelliklerine göre monoterapi ya da kombinasyon tedavilerinden oluşan protokoller uygulanmaktadır. Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson vb.), karbapenemler (meropenem veya imipenem) ve piperasilin-tazobaktam monoterapide kullanılabilecek antibiyotiklerdir. Antibiyotik seçimi yapılırken merkezin kendi hastane florası ve direnç durumu mutlaka göz önüne alınmalıdır. Pseudomonas açısından risk taşıyan hastalarda monoterapi kullanılmamalıdır (12,14). Bu tedavi yaklaşımları günümüzde enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi erişkinlerde %4-6, çocuklarda %0,4-1'e kadar çekmiştir (23).

Viden ve ark. (21) nın 275 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada Osteosarkom ve Ewing sarkomu tanılı hastalarda ateşli nötropeni sıklığını yüksek, buna karşılık Wilms tümörü ve SSS tümörü olan hastalarda düşük olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda 57 hasta ve 206 ateşli nötropeni atağı değerlendirildi. Tanı dağılımların bakıldığında sıklık olarak sırasıyla NHL, Osteosarkom, Medulloblastom ve Rabdomyosarkom en fazla görülen kanser tipleri olarak bulundu. NHL sıklığının en fazla olması sebebiyle ve bu kanser türünde kullanılan kemoterapinin yoğunluğu nedeniyle en fazla ateşli nötropeni oranı NHL'li hastalarda saptandı (%29,1). Nöroblastom tanılı hastaların yüzdesi az olmasına rağmen ateşli nötropeni yüzdesi yüksek bulundu. Bu durumun nöroblastom tedavisinde yer alan kemoterapötik ajanların kemik iliğini baskılayıcı etkisinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ateşli nötropeni atağı ile yatırılan ve ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavisi ile atak esnasındaki ateş süreleri ve hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Yapılan çalışmalarda ateşli nötropenili hastalarda enfeksiyon odaklarının sıklıkla gastrointestinal sistem, akciğer ve deri kaynaklı olduğu saptanmış (3,11). Hastaların, başvuru anında yapılan muayeneleri sonucunda, büyük bir oranında (%57,3) enfeksiyon odağı saptanmadığı görüldü. Odak bulunanlarda en fazla Farenjit (%10,2) daha sonra Mukozit (%7,3), Pnömoni (%7,3) ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu (%3,9) varlığı tespit edildi.

Saptanan enfeksiyon odakları ile bakteriyemi arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Ancak enfeksiyon odağı Farenjit ve Pnömoni olan hastalarda bakteriyemi yüzdesi daha yüksek olarak bulundu. Lai ve ark. (11) nın yaptığı çalışmada da enfeksiyon odağı Pnömoni olan hastalarda diğer odaklara göre anlamlı olarak artmış bakteriyemi riski saptanmıştır.

Enterokoklar hastane kaynaklı bakteriyemiye yol açar, son yıllarda artış gözlenmektedir, vankomisin dirençli enterokok (VRE) önemli problem oluşturmakta ve hastadan hastaya kolayca geçiş olabilmektedir (8). Bizim çalışmamızda 31 hastadan (%15) gaita kültürü gönderilmiş. Bunlardan 29 tanesinde (%14,1) üreme yok, 2 hastada da (%1) Vankomisin dirençli enterokok (VRE) üremesi saptanmıştır.

Enfeksiyondan sorumlu etkenlerin hastaneden hastaneye, aynı hastanede bölümler arasında ve zamanla değiştiği bilinmektedir. Nötropenik ateşli olguların % 60-70'inde en iyi laboratuvar koşullarında bile etken mikroorganizma gösterilememektedir (8,11). Saptanabilen mikroorganizmaların ise %80'ini gastrointestinal sistem florasından kaynaklanan gram negatif aerob basiller ve kandidalar oluşturmaktadır (8,11,34). Yüksek mortalite riski olan Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella

spp.) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) sık görülen gram negatif etkenlerdir. *S.aureus*, *KNS*, *S.viridans*, *Enterococcus* spp. ve diğer streptokoklar sık görülen Gram (+) patojenlerdir (3,8,11,18,22,33,43,44). Bodey ve ark. (53) 1966-1972 yılları arasında lösemili hastalarda gram negatif etkenlerin % 70, gram-pozitif etkenlerin %6 oranında görüldüğünü belirtmektedirler. Buna karşılık son yıllarda gram pozitif bakteriyemi oranının %69'a yükseldiği bildirilmektedir (2). Yoğun kemoterapi sonrası ciddi mukozitlerin gelişmesi, nötropeni ataklarının ağır ve uzun süreli olması, intravenöz kateterlerin uzun süre kullanılması, H₂ reseptör antagonistlerinin kullanılması, trimetoprim-sülfometaksazol veya kinolon profilaksisinin kullanımı son zamanlarda nötropenik sepsis ataklarında gram pozitif bakterilerin daha çok rol oynamasına neden olmuştur (5,8).

Nozokomial enfeksiyon varlığı, 3 haftadan uzun steroid tedavisi, derin nötropeni ve nötropenin uzun sürmesi bakteriyemi ile ilişkili bulunmuştur (11). Çalışmamızda ateşli nötropeni ataklarının tamamında kan kültürü alınmış. Ateşli nötropeni ataklarının %85,4'ünde kan kültüründe üreme saptanmamış. Üremesi olan olgular arasında en sık %8'inde *E.coli*, %6,6'sında *S.epidermidis* ve *Enterobacter cloaca* saptanmıştır. Üreyen etkenlerin %66,6'sı Gram (-) bakterilerdir. İzole edilen koagülaz-negatif stafilokokların gerçek enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilebilmeleri için gerekli verilen bulunmaması bu konudaki yorumu güçleştirmektedir. Paganini ve ark. (35) 863 ateşli nötropeni atağını incelemişler ve %13'ünde kan kültüründe üreme saptamışlar. Üreyen etkenlerin %47'si Gram (+) bakterilermiş. Chayakulkeeree ve ark. (40) 267 ateşli nötropeni atağında %88,6 Gram (-) üreme saptamışlar.

Nötropenik olgularda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı ve kateter varlığı, fungal enfeksiyonların gelişmesinde yatkınlık oluşturmaktadır. Çalışmamızda kan kültüründe mantar üremesi olan hasta yoktu, sadece bir hastada idrar kültüründe *C.albicans* üremesi saptandı.

Hastaların tanı anındaki MNS ve MMS değerlerine göre bakteriyemi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Birçok çalışmada MMS değerinin MNS'ye göre risk belirleme açısından daha iyi bir gösterge olduğu saptanmıştır (6,30,44). Lucas ve ark. (36) 509 ateşli nütropeni atağını incelemişler ve MNS değerinin $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasının riski arttırdığının bulmuşlar. Rackoff ve ark. (6) düşük riskli ateşli nütropeni ataklarında 39°C ve üzerinde ateşle birlikte MMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğunda bakteriyemi oranını %19, ateşin 39°C 'nin altında olduğunda bakteriyemi oranını %48 olarak bulmuş. Ateş değeri ne olursa olsun MMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğunda bakteriyemi oranı %0 olarak saptamışlar. Buna karşılık Santolaya ve ark. (13) risk belirlemede ateşin derecesi ve MMS değerlerinin iyi birer gösterge olmadığını bulmuşlar.

Tedavi edilmeyen nütropenik ve bakteriyemisi olan hastaların ateş saptanmasını takiben ilk 48 saatte ölüm oranı %40 gibi yüksek bir rakam olduğu için bu tip hastalardaki ateşe, aksi ispat edilene ya da nütropeniden çıkıncaya kadar, enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülerek yaklaşılr. Ampirik tedavide önerilen sabit bir antibiyotik ya da kombinasyon yoktur. Genel olarak tedavi yanıtı %30-70 arasında değişir ve genel sağ kalım oranı %90'ların üzerindedir. Tedavi başarısızlığı, ateşin tekrar ortaya çıkması, evde takip edilen hastaların tekrar hastaneye yatırılması ve bakteriyemi, sepsis veya ölüm meydana gelmesi şeklinde tanımlanmıştır (6). Yaptığımız çalışmada ateşli nütropeni ataklarının 139'unda (%67,5) ampirik antibiyotik tedavisi değiştirilmemiş ve ek ilaç eklenmemiştir. Ampirik tedavi başarı oranı %67,5 olarak bulunmuştur. Ampirik tedaviye ilk 72 saat içinde ve 72. saatte en fazla eklenen ilaç Vankomisin olarak bulundu. 72. saatten sonra en fazla amfoterisin B tedaviye eklenmiştir.

Kemoterapi alan hastalarda ciddi medikal komplikasyonların eşlik ettiği ateşli nütropeni gelişme riski vardır, fakat hangi hastalarda riskin daha fazla olduğunu tahmin etmek zordur (24,34,44). Lalami ve ark. (24) Nütropeni

değeri olarak MNS 1000/mm³ olarak alındığında ortalama nötropeni süresi 6 gün olarak bulunmuşlar. Günümüz uygulamalarında, standart kemoterapi rejimleri ile ortaya çıkan ateşli nötropeni sıklığı nadiren % 25'i aşmaktadır. Bizim çalışmamızda kemoterapi sonrası ortalama geçen süre 6,24 ±3.26 gün, ortalama nötropeni süresi 6,5 ±3,2 gün ve ortalama ateş süresi 3,3 ±2,8 gün olarak bulundu. Viden ve ark. (21) ateşli nötropeni atakları esnasında ortalama ateş süresini 2 gün olarak bulmuşlar.

Nötropenin şiddeti ve süresi enfeksiyon riskini belirlemektedir (3). Uzamış nötropenisi olan, kemik iliği transpalntasyonu yapılan, klinik olarak stabil olmayan durum ve başlangıç tedavisine yavaş yanıt veren hastalar komplikasyon açısından yüksek risk altındadırlar (11). Birçok çalışmada primer onkolojik hastalığın durumunu da komplikasyon açısından risk faktörü olarak sayılmaktadır (11,13). Yüksek doz ARA-C içeren kemoterapi rejimleri özellikle S.viridans veya mantar enfeksiyonları açısından yüksek enfeksiyöz mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6). Lalami ve ark. (24) nötropeniye neden olma olasılıklarına göre kemoterapötik ajanları 4 skor altında toplamışlar. Skor 0, nötropeni yapması beklenmeyenler (Bleomisin, Asparaginase); skor 1 (sisplatin, fludarabin); skor 2 (metotrexat, vinblastin, dacarbazin, vinkristin); skor 3 (doxorubisin, karboplatin, siklofosfamid, epirubisin, ifosfamid, cytarabin,); skor 4, ağır nötropeniye yol açması beklenenler (Paclitaxel, etoposid, topotecan, yüksek doz ARA-C). Skor 1, 2, 3; 0 ile 4 arasında bir olasılıkta nötropeniye yol açması beklenen kemoterapi ilaçlarıdır. Bizim çalışmamızda kemoterapi yoğunluklarına göre kanser türleri sınıflandırıldı. Nötropeni süresine bakıldığında, Yumuşak doku ve kemik tümörleri ile Nöroblastom ve Beyin Tümörleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kemoterapi sonrası geçen süre NHL tanılı hastalarda, yumuşak doku ve kemik tümörü ile NBL ve beyin tümörü tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha kısa saptandı ($p<0,05$).

1980'li yılların sonlarında birçok araştırmacı, klinik olarak stabil ve dokumante enfeksiyonu olmayan ateşli nötropenik hastalardan antibiyotik

yükünü azaltmaya yönelik çalışmalar yürütmüşlerdir. Ayrıca çocuk hastalarda erişkinlere göre bakteriyemi insidansının, enfeksiyon kaynaklı şok ve ölüm oranlarının düşük olduğu saptanmıştır (6,25). Alternatif stratejilerin bazıları MNS değerleri 500/mm³'e ulaşmadan erken taburcu etme veya hastane şartlarında oral ve parenteral tedaviyi kombine etme ya da tedaviye ayakta devam etme şeklindedir (6,26,45). Hastanede intravenöz tedavi başlanıp, kemik iliği değerlerinde artış varsa, MNS'nin 500 /mm³'ü geçmeden tedavinin kesilip erken taburcu etme ile ilgili sınırlı çalışma vardır (4,45). Bu çalışmalara dahil edilen hastaların düzenli hastaneye kontrole geldikleri ve acil durumda hemen hastaneye ulaşabilecek hastaların seçildiği bildirilmiştir (4). Tedavinin erken kesimi ile ilgili çalışma sayısı ve çalışılan atak sayısı bu tedavinin yaygın kullanımını için henüz yetersizdir.

Ateşli nötropenide oral antibiyotik tedavisi ile ilgili iki major randomize çalışma, 5 yaş üstü çocuklarla sınırlıdır (6,42). Birçok araştırmacı süt çocukluğu yaş grubunu bir risk faktörü olarak bildirmişlerdir (6). Mullen ve ark. (31) ve Aquino ve ark. (25) düşük riskli ateşli nötropenisi olan çocuklarda, ardışık oral tedavi ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlar ve başarısızlık oranını düşük bulmuşlardır.

Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson vb.), karbapenemler (meropenem veya imipenem) ve piperasillin-tazobaktam monoterapide kullanılabilecek antibiyotiklerdir (46). Antibiyotik seçimi yapılırken merkezin kendi hastane florası ve direnç durumu mutlaka göz önüne alınmalıdır. Pseudomonas açısından risk taşıyan hastalarda monoterapi kullanılmamalıdır (18,12). Aminoglikozid ve antipsödomonal etkili karboksipenisilin/üreidopenisilin; aminoglikozid ve antipsödomonal etkili sefalosporin; aminoglikozid ve karbapenem kombinasyonları en sık kullanılan kombinasyonlardır. Kombinasyon tedavisinin sinerjik etki, direnç gelişiminin önlenmesi gibi üstünlüklerine karşın, sisplatin, siklosporin, amfoterisin B gibi nefrotoksik ilaç kullananlarda aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisite, ototoksisite benzeri yan etkilerin artması gibi önemli sakıncaları vardır

(12,18,39). Ariffin ve ark. (27) 133 ateşli nötropenin değerlendirildiği bir çalışmada sefepim monoterapisi ile başarı oranını % 60 olarak bulmuşlardır. Chuang ve ark. (28) 120 ateşli nötropenik atakta sefepim ve seftazidim monoterapisini karşılaştırmışlar ve sefepimin seftazidime göre daha etkili ve güvenli olduğunu bulmuşlar. Bizim çalışmamızda elde edilen verilere göre, ateşli nötropeni ataklarının %71,4'ünde ampirik tedavide seftazidim ve amikasin, %16,5'inde sefepim ve amikasin başlanmıştır. Üç olguda (%1,5) sadece seftazidim ve 3 olguda (%1,5) sadece sefepim verilmiştir. Bu tedaviler arasında etkinlik açısından anlamlı farklılık saptanmadı. % 9,6 olguda diğer kombinasyonlar uygulanmıştır. Hastanede veya evde oral antibiyotik tedavisi uygulanmamıştır.

Whel ve ark. (54) 603 ateşli nötropeni atağını içeren çalışmalarında %2,3 (n=19) mortalite bildirmişler, ancak bu hastaların 6 tanesinin (%0,76) primer hastalığına bağlı kaybedildiğini belirtmişler. Hamzeh ve ark. (20) 15 aylık bir süre içinde 64 hasta ve 104 ateşli nötropeni atağını incelemişler, atak esnasında 64 hastanın 13'ü kaybedilmiştir (%20). Bizim çalışmada 203 ateşli nötropeni atağı (%98,55) iyileşme ile sonuçlandı, 3 hasta (%1,45) kaybedildi.

Primer hastalığın tedavi yoğunluğunun artmasıyla destek bakım ve tedaviye olan gereksinim de artmaktadır. G-CSF ve GM-CSF gibi büyüme faktörlerinin kullanımıyla nötropeni süresinin kısaltılabildiği, nötropenik ateş atak sayısının azaltılabildiği, sonuçta maliyetin azaldığına ilişkin çalışmalar vardır (2). Çalışmamızda atakların 116'sında (%56,3) herhangi bir ek tedavi uygulanmamış, 16'sında (%7,8) G-CSF verilmiş, 48'inde (%23,3) trombosit süspansiyonu uygulanmış, 26'sında da (%12,6) hem G-CSF hem de trombosit süspansiyonu verilmiş olduğu saptandı. Lai ve ark. (63) nın yaptığı çalışmada ateşli nötropeni atağı ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %75'ine ek tedavi olarak G-CSF veya GM-CSF uygulandığı bulunmuş.

Çeşitli çalışmalarda çocuklarda ateşli nötropeni ataklarında, düşük risk oranı %40-84 arasında bulunmuş (10,13,16,22,23,24,31,36,38,39). Bizim çalışmamızda 206 ateşli nötropenik ataktan 23 (%11,1) tanesinin düşük riskli gruba girdiği saptanmıştır. Bu veriler ışığında yakın izlem yapılabilecek, düşür risk grubuna giren ateşli nötropenisi olan çocukların, erken dönemde intravenöz tedavisi kesilerek hastaneden çıkarılmasının sekonder enfeksiyon riski, yaşam kalitesinin bozulması ve maliyet artışı gibi sorunlara çözüm olabileceği belirtilmektedir.

Sonuçlar

1. 206 ateşli nötropeni atağı incelendi
2. MNS ve MMS'lerinin bakteriyemi ve yatış süresi ile ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$)
3. CRP değeri ve ateş yüksekliği ile bakteriyemi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$)
4. Mukozit varlığının yatış süresini anlamlı olarak uzattığı görüldü ($p=0,028$)
5. Kemoterapi sonrası en erken NHL'li hastalarda ateşli febril nötropeni geliştiği saptandı ($p<0,05$)
6. Nötropeni süresi NBL ve beyin tümörleri grubunda daha uzun bulundu ($p<0,05$)
7. Atakların %71,9'u (n:187) yoğun kemoterapi alan tanı gruplarındaydı
8. Atakların %88,9'u yüksek riskli gruptaydı
9. Yüksek riske rağmen ampirik tedavide başarı oranı %67,5 ve mortalite %1,45 olarak bulundu

KAYNAKLAR

1. Özdemir H, Taçyıldız N. Çocukluk Çağında Febril Nötropeniye Yaklaşım. Klinik Pediatri 2003; 2 (3): 101-111
2. Düzovalı Ö.Kanserli Çocuklarda Febril Nötropeni 117 Atakta Klinik Özellikler ve Tedavi Maliyeti (Yandal Uzmanlık Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi 1996
3. Crawford J, Dale D.C, Lyman G.H. Chemotherapy-Induced Neutropenia. Cancer 2004; 100: 228-237
4. Kebudi R. Ateşli Nötropenide Oral Antibiyotik Tedavisinde Gelişmeler. ANKEM Dergisi 2004; 18 (1): 61-66
5. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ. et al. 2000-2004 Yılları Arasında Takip Edilen Febril Nötropeni Ataklarındaki Kültürlerde Üreme Oranları, Üreyen Etkenler ve Antibiyotik Dirençleri. ANKEM Dergisi 2006; 20 (1): 4-9
6. Orudjev E, Lange B.J. Evolving Concepts of Management of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. Med Pediatr Oncol 2002; 39: 77-85
7. Lanzkowsky P. Manual Of Pediatric Hematology And Oncology. Fourth Edition:2005. 704-717
8. Çelebi S. Çocuklarda Febril Nötropeni. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 29 (2): 35-41
9. Kebudi R, Devocioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004; 9 (2): 73-105
10. Baorto E.P, Aquino V.M, Mullen C.A, Buchanan G.R, DeBuan M.R. Clinical Parameters Associated With Low Bacteremia Risk in 1100 Pediatric Oncology Patients With Fever and Neutropenia. Cancer 2001; 92 (4): 909-913
11. Lai H.P, Hsueh P.R, Chen Y.C et al. Bacteremia in Hematological and Oncological Children with Febrile Neutropenia: Experience in a Tertiary Medical Center in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2003; 36: 197-202
12. Taçyıldız N, Kutluk T. Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzu: Risk Grupları ve Ampirik Tedavi Seçenekleri. Flora 2004; 9 (2): 73-105

13. Santolaya M.E, Alvarez A.M, Becker A. et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (14): 3415-3421
14. Uys A, Rapoport B.L, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk- index score. *Support Care Cancer* 2004; 12 (8): 555-560
15. Lyman G.H, Lyman C.H, Agboola O et al. Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia. *The Oncologist* 2005; 10: 427-437
16. Cosler L.E, Sivasubramaniam V, Agboola O et al. Effect of Outpatient Treatment of Febrile Neutropenia on the Risk Threshold for the Use CSF in Patients with Cancer Treated with Chemoterapy. *Value in Healt* 2005; 8 (1): 47-52
17. Hamzeh F, Kanj S.S, Uwaydah M. Febrile neutropenia in cancer patients in a tertiary care medical center in Lebanon: microbial spectrum and outcome. *J Med Liban* 2000; 48 (3): 136-142
18. Sipsas N.V, Bodey G.P, Kontoyiannis D.P. Perspectives for the Management of Febrile Neutropenic Patients with Cancer in The 21st Century. *Cancer* 2005; 103 (6): 1103-1113
19. Soycan L.Y. Nötropenik Çocuklarda Enfeksiyonların Önlenmesi. *Flora* 2004; 9 (2): 73-105
20. Rogiun A, Kasis I, Ben-Arush M.W, Sharon R, Berant M. Fever and neutropenia in children with malignant disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13 (6): 503-510
21. Viden H.H, Grundy P.E, Robinson J.L. Early Discontinuation of Intravenous Antimicrobial Therapy in Pediatric Oncology Patients With Febrile Neutropenia. *BMC Pediatrics* 2005; 5 (10): 1-6
22. Kamana M, Escalante C, Mullen C.A, Hume S.F, Rolston K.V.I. Bacterial Infections in Low-Risk, Febrile Neutropenic Patients. *Cancer* 2005; 104 (2): 422-426
23. Klaassen R.J, Goodman T.R, Phan B, Doyle J.J. "Low-Risk" Prediction Rule for Pediatric Oncology Patients Presenting With Fever and Neutropenia. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 (5): 1012-1019
24. Lalami Y, Paesmans M, Muanza F et al. Can We Predict The Duration of Chemotherapy-Induced Neutropenia in Febrile Neutropenic

- Patients, Focusing on Regimen-Specific Risk Factors? A Retrospective Analysis. *Annals of Oncology* 2006; 17 (3): 507-514
25. Paganini H, Gomez S, Ruvinsky S et al. Outpatient, Sequential, Parenteral-Oral Antibiotic Therapy for Lower Risk Febrile Neutropenia in Children With Malignant Disease. *Cancer* 2003; 97: 1775-1780
 26. Montemurro F, Gallicchio M, Aglietta M. Prevention and treatment of febrile neutropenia. *Tumori* 1997; 83 (2): 15-19
 27. Arifin H, Ai C.L, Lee C.L, Abdullah W.A. Cefepime monotherapy for treatment of febrile neutropenia in children. *J Pediatr Child Health* 2006; 42 (12): 781-784
 28. Chuang Y, Hung I, Yang C.P et al. Cefepime Versus Ceftazidime as Empiric Monotherapy for Fever And Neutropenia in Children With Cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 203-209
 29. Renoult E, Buteau C, Turgeon N et al. Is Routine Chest Radiography Necessary for The Initial Evaluation of Fever in Neutropenic Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 224-228
 30. Persson L, Engervall P, Magnuson A et al. Use of Inflammatory Markers for Early Detection of Bacteraemia in Patients With Febrile Neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 365-371
 31. Mullen C.A, Petropoulos D, Roberts W.M et al. Outpatient Treatment of Fever and Neutropenia for Low Risk Pediatric Cancer Patients. *Cancer* 1999; 86: 126-134
 32. Alexander S.W, Wande K.C, Hibberd PL, Parsons S.K. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (1): 38-42
 33. Nachman J.B, Honig G.R. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease: an analysis of 158 episodes. *Cancer* 1980; 45(2): 407-412
 34. Ammann R.A, Hirt A, Luthy A.R, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (1): 61-67
 35. Paganini H, Bologna R, Debbag R et al. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15 (5): 405-413
 36. Lucas K.G, Brown A.E, Armstrong D, Chapman D, Heler G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at

- low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77 (4): 791-798
37. Leong D.C, Kinlay S, Ackland S, Bonaventure A, Stewart J.F. Low-risk febrile neutropenia in a medical oncology unit. *Aust N Z J Med* 1997; 27 (4): 403-407
 38. Gala P.S, Cardesa S.T, Garcia G.J.J et al. Bacteraemia risk criteria in the pediatric febrile neutropenic cancer patient. *Clin transl Oncol* 2005; 7 (4): 165-168
 39. Santolaya M.E. Febrile neutropenia in the child with cancer. Current concepts about risk assessment and selective management. *Rev Med Chil* 2001; 129 (12): 1449-1454
 40. Chayakulkeeree M, Thamlikkul V. Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (3): 212-223
 41. Klastersky J, Paesmans M, Edward B et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 (16): 3038-3051
 42. Shenep J.L, Flynn P.M, Baker D.K et al. Oral Cefixime Is Similar to Continued Intravenous Antibiotics in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Children with Cancer. *Clinical Infectious Disease* 2001; 32: 36-43
 43. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P et al. Microbiological Spectrum and Susceptibility Patterns of Pathogens Causing Bacteraemia in Pediatric Febrile Neutropenic Oncology Patients: Comparison Between Two Consecutive Time Periods with Use of Different Antibiotic Treatment Protocols. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005; 25: 469-473
 44. Viscoli C, Vernier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Disease* 2005; 40: 240-245
 45. Santolaya M.E, Alvarez A.M, Aviles C.L et al. Early Hospital Discharge Followed by Outpatient Management Versus Continued Hospitalization of Children with Cancer, Fever, and Neutropenia at Low Risk for Invasive Bacterial Infection. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (18): 3784-3789
 46. Aksoylar S, Çetingül N, Kantar M ve ark. Meropenem plus amikasin versus piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for

high-risk febrile neutropenia in children. *Pediatric Hematology ve Oncology* 2001; 21: 115-123

47. Pizzo PA. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Fourth Edition: Philadelphia: 2002. 1239
48. Bodey GP, Buckley M, Sahte YS et al. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996;64:328-40
49. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328 (18): 1323-1332
50. Oppenheim BA. The changing pattern of infections in neutropenic patients. *N Antimicrob Chemother* 1998;41:7-12
51. Swertloff JN, Filler SG, Edwards JE. Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993;17 (2):457-67
52. Freifeld A, Maschigianni D, Walsh T et al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-311
53. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY et al. Fever and infection in leukemic patients: A study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978;41: 1610-1622
54. Wehl G, Allererger F, Heitger A et al. Trends in infection morbidity in a pediatric oncology ward, 1986-1995. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:336-343

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın, planlama, yürütme, değerlendirme safhalarında ve her zaman her konuda bana destek olan tez danıőmanın Doç. Dr. Betül Sevinir'e, destek ve katkılarından dolayı Uzm. Dr. Metin Demirkaya'ya, asistanlık eğitimim boyunca yetiőmemde emeiği geçen tüm hocalarıma, yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı çalıőanlarına ve bugüne kadar hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

24.02.1978 tarihinde Bulgaristan'da doğdum. İlk öğrenimimi Bulgaristan'da, orta ve lise öğrenimimi sırasıyla Lüleburgaz Atatürk Orta Okulu ve Bursa Yıldırım Beyazıt Lisesi'nde tamamladım. 1995 – 2001 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi bitirdim. 12.11.2001 tarihinde Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim. Evliyim ve bir çocuk babasıyım.