

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ'NDE
2006-2019 YILLARI ARASINDA İZLENEN
AKUTLÖSEMİLİ ÇOCUK HASTALARIN
ATEŞLİ NÖTROPENİDÖNEMLERİNDE ÜRETİLEN
ETKENLER VE DİRENÇ ÖZELLİKLERİ**

DR. ELİF VELİBEYOĞLU SEVENGİL

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ

2020

1

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ'NDE
2006-2019 YILLARI ARASINDA İZLENEN
AKUTLÖSEMİLİ ÇOCUK HASTALARIN
ATEŞLİ NÖTROPENİDÖNEMLERİNDE ÜRETİLEN
ETKENLER VE DİRENÇ ÖZELLİKLERİ**

DR. ELİF VELİBEYOĞLU SEVENGİL

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. EMİN SAMİ ARISOY
TEZ EŞ DANIŞMANI: PROF. DR. NAZAN SARPER
TEZ EŞ DANIŞMANI: PROF. DR. EMİNE ZENGİN**

KOCAELİ

2020

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

TEŞEKKÜR	3
KISALTMALAR DİZELGESİ	4
1 GİRİŞ VE AMAÇ	7
2 GENEL BİLGİLER	9
2.1 Ateşli Nötropeni Tarihçesi	9
2.2 Ateşli Nötropeni Tanımı	9
2.3 Ateşli Nötropenide Enfeksiyona Eğilim	10
2.4 Ateşli Nötropenide Deneyimsel Sağaltım Tarihçesi	12
2.5 Ateşli Nötropenide Risk Etmenleri ve Kümeler	13
2.5.1 Yoğun bakıma alınma ölçütleri	15
2.5.2 Akut lenfoblastik lösemide risk kümeleri	17
2.5.3 Akut myeloid lösemide risk kümeleri	18
2.5.4 Kateter çıkarma endikasyonları	19
2.6 Nötropenili Hastalarda Enfeksiyon Odakları	19
2.6.1 Bakteremiler	19
2.6.2 Kateterle ilişkili enfeksiyonlar	19
2.6.3 Kulak, burun ve sinüs enfeksiyonları	21
2.6.4 Alt solunum dizgesi enfeksiyonları	21
2.6.5 Sindirim dizgesi enfeksiyonları	21
2.6.6 Üreme ve boşaltım dizgesi enfeksiyonları	22
2.6.7 Merkezi sinir dizgesi enfeksiyonları	22
2.6.8 Kalp-damar dizgesi enfeksiyonları	22
2.6.9 Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	23
2.7 Ateşli Nötropenili Hasta Değerlendirmesi	23
2.8 Ateşli Nötropenide Üretilen Etkenler	25

2.9	Ateşli Nötropenide Sağaltım	27
2.9.1	İlaçlar	27
2.9.2	Sağaltım seçimi	33
2.9.3	Sağaltımı sonlandırma.....	38
2.10	Kanser Hastalarında Covid-19	41
3	GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1	İstatistiksel Değerlendirme	43
4	BULGULAR	44
4.1	Genel bakış	44
4.2	Üretilen etkenler	50
4.3	Deneyimsel sağaltım seçimleri	54
4.4	Deneyimsel sağaltıma duyarlık ve direnç.....	54
5	TARTIŞMA	57
6	SONUÇLAR	62
7	ÖZET	64
8	İNGİLİZCE ÖZET	65
9	KAYNAKÇA	Error! Bookmark not defined.

TEŞEKKÜR

Bağımsızlık mücadelesinin ardından kurulan cumhuriyetimizde “muasır medeniyetler” düzeyine yükselebilmemiz için, çağdaş bilimsel çalışmalar yapmamızın önünü açan, ülkemizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk’e,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Emin Sami Arısoy’a,

Titiz çalışma biçimi ile mesleğimde her zaman örnek edindiğim, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Nazan Sarper’e,

Tezin konusuna öncülük eden, tez için poliklinik arşivini açan, çalışmalar sırasında destekte bulunan değerli hocam Prof. Dr. Emine Zengin’e,

Yaşamımın her anında yanımda olan ablam, annem ve babama,

Yaşamımı daha da güzelleştiren eşim ve kızıma,

Uzmanlık eğitimi sürecim boyunca kendilerinden birçok bilgi ve deneyim edindiğim değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi sürecim boyunca birlikte nice anılar biriktirdiğimiz, çok sevdiğim asistan arkadaşlarım ve intern doktor arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Dr. Elif Velibeyoğlu Sevengil

Temmuz 2020, Kocaeli

KISALTMALAR DİZELGESİ

ALL:	Akut lenfoblastik lösemi
AML:	Akut myeloid lösemi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
DNA:	Deoksiribonükleik asit
ESBL:	Genişlemiş yelpazeli beta-laktamaz (<i>Extended spectrum beta-lactamase</i>)
HKHT:	Hematopoetik kök hücre aktarımı (<i>transplantasyonu</i>)
HSV:	Herpes simpleks virüsü
IDSA:	Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)
IHS:	Bağışksal (<i>İmmün</i>) Baskılanmış Konak Derneği (<i>Immunocompromised Host Society</i>)
MASCC:	Çok Uluslu Kanser Destek Bakımı Derneği (<i>Multinational Association Supportive Care in Cancer</i>)
MNS:	Mutlak nötrofil sayısı
MRSA:	Metisiline dirençli (<i>rezistan</i>) <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA:	Metisiline duyarlı (<i>sensitif</i>) <i>Staphylococcus aureus</i>
PZT:	Polimeraz zincir tepkimesi
SVK:	Merkezi (<i>santral</i>) toplardamar (<i>ven</i>) kateteri
VRE:	Vankomisine dirençli (<i>rezistan</i>) enterokok
VZV:	Varisella zoster virüsü
USG:	Ultrasonografi

ÇİZİMLER DİZELGESİ

1. **Çizim.** Ateşli nötropeniye yaklaşım akış ağı²²24
2. **Çizim.** Deneyimsel sağaltıma başladıktan 2-4 gün sonrası için akış ağı²².40

ÇİZELGELER DİZELGESİ

- 1.**Çizelge.** Çok Uluslu Kanser Destek Bakımı Derneği'nin (MASCC) ateşli nötropeni hastalarındaki risk değerlendirme ölçeği..... 16
- 2.**Çizelge.** Değiştirilmiş Alexander kuralları, 18 yaş altı kanserli ateşli nötropeni hastalarındaki risk değerlendirme ölçeği..... 17
- 3.**Çizelge.** Nötropenili hastalarda enfeksiyon etkenleri⁵26
- 4.**Çizelge.** Bakteri karşıtı ilaçlar ve etki alanları.29
- 5.**Çizelge.** Mantar karşıtı ilaçlar ve etki alanları.....31
- 6.**Çizelge.** Virüs karşıtı ilaçlar ve etki alanları.33
- 7.**Çizelge.** Akut lösemili çocuk hastaların ve ateşli nötropenili atakların yıllara göre dağılımı.....44
- 8.**Çizelge.** Akut lösemili çocuk hastaların genel özelliklerinin dönemlere göre dağılımı. ...45
- 9.**Çizelge.** Ölüm nedenlerinin dönemlerdeki dağılımı.46
- 10.**Çizelge.** Enfeksiyonla ilişkili ölümler ve tüm ölümlerin dönemlerdeki dağılımı.46
- 11.**Çizelge.** Hasta başına düşen ateşli nötropeni atağı sayılarının tanılara göre dağılımı. ...47
- 12.**Çizelge.** Ateşli nötropenide tanı kümelerine göre tanı yaşları ve47
- 13.**Çizelge.** Enfeksiyon nedeniyle ilk yatışlardaki nedenlerin dağılımı.48
- 14.**Çizelge.** Hastaneye ateşli nötropeni nedeni bütün yatışların nedenlere göre dağılımı. .49
- 15.**Çizelge.** Akut lösemili çocuk hastarda kan kültüründeki üreme oranlarının dönemlere göre dağılımı.....50
- 16.**Çizelge.** Akut lösemili çocuk hastarda kateter kültüründeki üreme oranlarının dönemlere göre dağılımı.....50
- 17.**Çizelge.** Ateşli nötropeni ataklarında saptanan etkenlerin dönemlere göre dağılımı.51
- 18.**Çizelge.** Üreyen gram pozitif ve negatif bakterilerin dönemlere göre dağılımı.51
- 19.**Çizelge.** Saptanan etkenlerin dönemlere göre dağılımı.52
- 20.**Çizelge.** Kullanılan deneyimsel sağaltım seçimlerinin yıllara göre değişimi.54
- 21.**Çizelge.** Dönemlere göre piperasilin-tazobaktam duyarlılığı.....55

22.Çizelge. Dönemlere göre meropenem duyarlılığı.....	55
23.Çizelge. Dönemlere göre sefepim duyarlılığı.....	56



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalarında kimyasal sağaltım (*kemo-terapi*) ilaçlarının yoğun olarak kullanılmaya başlaması sonrasında, enfeksiyon önemli bir ölüm ve kalıcı sorun (*sekel*) nedeni olmuştur.¹ Kimyasal sağaltımın en önemli art sorunlarından (*komplikasyon*) biri ateşli nütropenidir.²

Mutlak nütrofil sayısı (MNS) <500/mm³ olan ya da MNS 500-1.000/mm³ arasında olup 24-48 saat içinde 500/mm³'ün altına inmesi beklenen hastalar nütropenili (nütropenik) sayılır.³

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), nütropeni eşliğinde, ateşin bir kez ağızdan 38,3 °C'nin üstüne çıkmasını ya da bir saatten uzun süren 38 °C ateşi, ateşli nütropeni olarak tanımlamaktadır.⁴ Ülkemizde yaygın olarak kullanılmakta olan "Pediatrik Febril Nütropeni Kılavuzu"nda, ülkemiz koşullarında en sık koltuk altından ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak ve IDSA'nın 2002'de yayımlanan ateşli nütropeni kılavuzu gibi uluslararası kılavuzlara uygunluk göstermesi açısından; ateşli nütropeni, ateşin koltuk altından bir kez 38 °C'nin üstünde olması ya da en az bir saat 37,5 °C'nin üstünde olması olarak tanımlanmıştır.⁵⁻⁶

Nütropenili hastalarda konak savunmasının yetersizliğinden dolayı bulgular genelde silik olmakta ve ateş tek bulgu olabilmektedir.⁷

Ateşli nütropeni, ölümü etkileyen önemli bir etmendir. Geçmiş yıllarda çocuk hastalarda ateşli nütropeniyle ilişkili ölüm oranı %90'ların üstündeyken, günümüzde ölüm oranlarının belirgin olarak azaldığı bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ateşli nütropeniyle ilişkili ölüm oranı %0,7 ile %3,9 arasında değişmektedir.⁸⁻⁹ Ölüm oranlarındaki düşme, bakım koşullarının iyileşmesi, destek sağaltımındaki olumlu gelişmeler, güçlü antibiyotik ve mantar karşıtı ilaçların kullanılmaya başlamasıyla açıklanmaktadır.¹⁰

Ateşli nütropeni olgularının %60-70'inde en iyi laboratuvar koşullarında bile etken gösterilememektedir.¹¹

Erken dönemde uygun antibiyotik sağaltımına başlanması hastalık ve ölümü azaltmaktadır. Bu nedenle etkenlerin sıklığının belirlenmesi ölüm oranlarını azaltma açısından önem taşımaktadır. Uygulanan kimyasal sağaltım yaklaşımında ateşli nütropenin daha sık geliştiği dönemlerin ortaya konulması, deneysel (*ampirik*)

antibiyotik kullanımı gibi yaklaşımların ölüm oranlarının azaltılmasına belirgin katkı sağladığı bildirilmektedir.¹⁰

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Koğuşu'nda 2006-2019 yılları arasında ateşli nötropeni tanısıyla yatırılarak sağaltımı sağlanan akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML) tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Değerlendirmede cinsiyet, tanı yaşı, lösemnin cinsi, lösemnin risk kümesi, yineleme (*nüks*) özellikleri, ölüm nedenleri, Down sendromu varlığı, katetere sahip olma durumu gibi bilgilerin yanı sıra, ateşli nötropeni durumunda başlanan deneyimsel antibiyotik sağaltımı, bu sağaltıma karşı gelişen direnç özellikleri, üretilen etkenler ve ateşli nötropenin olası nedenleri yer aldı. Böylece, etkenlerin sıklığı saptanarak en uygun deneyimsel sağaltım seçiminin belirlenmesi hedeflendi.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Ateşli Nötropeni Tarihçesi

1960'lı yılların ortalarında ilk kez yaygın kanserlerin sağaltımında kimyasal ilaçların başarılı olduğu görülmüş, bu durum birçok araştırmacıyı *sitotoksik* ilaçların dozunu artırarak çalışma yönünde yöreklendirmiştir. Ancak kısa sürede sitotoksik bileşiklerin etkisinin yalnızca kanser hücreleriyle sınırlı olmadığı anlaşılmış, enfeksiyonlar kimyasal sağaltımın en belirgin art sorunu olarak ortaya çıkmış, bu durum güçlü, geniş yelpazeli antibiyotiklerin bulunmadığı bir dönemde oldukça kaygı verici olmuştur.

Kanserin bütünüyle yok edilmesi başlıca amaç olduğundan, o yıllarda bu katı sitotoksik sağaltımların art sorunları göz ardı edilebiliyordu ve ortaya çıktıklarında da sağaltım açısından belirli bir akış ağı yoktu. Bu durum, Bodey'in, altta yatan hastalıkları düzelme aşamasındaki hastaların, nötropeni sırasında ağır bir enfeksiyon nedeniyle birden ve beklenmedik biçimde ölmesine dikkat çekmesine değin sürdü.¹² Birkaç yıl sonra, Schimpff ve arkadaşları, kan kültürü sonuçları beklenmeksizin erken başlanan mikrop karşıtı sağaltımın yaşam kurtarıcı olduğunu belirgin olarak göstermiş ve deneyimsel (*ampirik*) yaklaşım olarak adlandırılan bu durum, bakımın vazgeçilmez bir ilkesi olmuştur.¹³

2.2 Ateşli Nötropeni Tanımı

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olan ya da MNS $500-1.000/\text{mm}^3$ arasında olup 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi beklenen hastalar nötropenili olarak kabul edilir.³

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), nötropeni eşliğinde, ateşin bir kez ağızdan $38,3\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üstüne çıkmasını ya da bir saatten uzun süren $38\text{ }^\circ\text{C}$ ateşi, ateşli nötropeni olarak tanımlamaktadır.⁴ Ülkemizde yaygın olarak kullanılmakta olan "Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu"nda, ülkemiz koşullarında en sık koltuk altından ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak ve IDSA'nın 2002'de yayımlanan ateşli nötropeni kılavuzu gibi uluslararası kılavuzlara uygunluk göstermesi açısından; ateşli nötropeni, ateşin koltuk altından bir kez $38\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üstünde olması ya da en az bir saat $37,5\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üstünde olması olarak tanımlanmıştır.⁵⁻⁶

Nötropeniye ateşin eşlik ettiği durumlar ateşli nötropeni olarak adlandırılır. Kimyasal sağaltımla ilişkili nötropenisi ve ateşi olan hastalara, ateş normale dönmüşse, kan kültürü

negatif sonuçlanıp MNS 500/mm³'ün üstüne çıkana değin hastanede yatırılarak sağaltım uygulanmalıdır.¹⁴

Nötropenili hastalarda konak savunmasının yetersizliğinden dolayı bulgular genelde silik olmakta ve ateş tek bulgu olabilmektedir.⁷ Etkenler için giriş olanağı sağlayabilecek bütün bölgeler günlük olarak dikkatlice incelenmeli, bağışıklık baskılanmasının bireysel tipini ve evresini akılda tutarak, belirli bir düzenle laboratuvar ve görüntüleme araştırmalarının gerektiği unutulmamalıdır.¹⁵

2.3 Ateşli Nötropenide Enfeksiyona Eğilim

Nötropenin büyük bir konak savunma kusuru oluşu ilk kez Bodey tarafından 1966'da gösterilmiştir. Bodey, mutlak nötrofil sayısının 500-1.000/mm³'ün altına düşmesiyle şiddetli enfeksiyon sıklığı, antibiyotiklere harcanan gün sayısı ve ateş süresinin arttığını göstermiştir.¹²

Nötrofil sayısı 500-1.000/mm³'ün altına düşerse enfeksiyon sıklığı %14, 100/mm³'ün altına düşerse %24-60 olarak saptanmış; uzun süren nötropenin ve hızlı düşüş gösteren nötrofil sayısının, enfeksiyon sıklığını artırdığı gösterilmiştir.^{12,16}

Kolonize olan bağırsak mikroplarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için, nötropeni sırasında rektal beden sıcaklığı ölçümlerinden kaçınılmalıdır. Rektal ölçüm yapılan hastaların en az %75'inde daha sonra mikrobiyolojik ya da klinik olarak gösterilen enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon gelişmesinde başlıca risk unsurları düşük MNS ve uzamış nötropenili süreçtir.⁶

Kanser sağaltımı ya da alta yatan kötü doğallı (*malign*) hastalığa bağlı olarak mutlak nötrofil sayısının (MNS = *polimorfekerdekliakyuvar* + *band*) 1.000/mm³'ün altında olması "enfeksiyona yatkınlık yaratan nötropeni" olarak tanımlanmaktadır. Kimyasal sağaltım uygulandıktan sonra MNS'nin enfeksiyon riskini artıran düzeylere düşmesine dek geçen süre "olası nötropeni süresi" olarak tanımlanır.

Ateş nedeniyle başvuran kanserli bir hasta, başvuru anında olası nötropeni döneminde bulunuyorsa nötropenili olmasa bile ateşli nötropeni ilkelerine göre izlenmektedir. Beklenen nötropeni süresi, uygulanan kimyasal sağaltım ilaçlarına bağlı olarak değişmek üzere, son sağaltım döneminin (*kür*) ilk gününden itibaren MNS'nin en düşük düzeylerde saptanması beklenen gündür. Bu süre başlangıç dönemi gibi yoğun sağaltım alan hastalarda bir sonraki sağaltım döneminin (*kür*) başlangıcına kadar sürmektedir.¹⁷

Nötropeni ağırlık derecesine göre 3 kümeye ayrılmaktadır:

- a) Ağır nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$
- b) Orta derece nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $100 - 500/\text{mm}^3$
- c) Hafif nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $500-1.000/\text{mm}^3$

Nötropenin derinliği ve süresi enfeksiyon oluşumu için en önemli risk etmenleridir. Mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve ateşi yükselen hastalarda %50-80 enfeksiyon riski vardır. Özellikle MNS $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde ciddi enfeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok artmaktadır. Uzun süre nötropenili kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Yedi günden kısa süren nötropenilerde bakteri enfeksiyonları ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça mantar enfeksiyonlarının ortaya çıktığı görülmektedir. Üç haftadan uzun süre nötropenili kalan hastalarda kanıtli bir bakteri ya da mantar enfeksiyonu gelişme riski %100'e yaklaşır.

Enfeksiyon riski nötropeni derinliği ve süresinin yanı sıra başka etmenlere de bağlıdır. Birçok kanser karşıtı ilaç fagositik işlevleri bozar, doğrudan sitotoksik etkiyle hücrel ve humoral bağışıklığı baskılar, fiziksel savunma engellerini bozar. Uzun süreli kateter kullanımı, mikrop karşıtı sağaltımlara bağlı olarak hastanın iç kaynaklı mikro florasındaki kolonizasyon özelliklerinin değişmesi, önceki sağaltımlar, altta yatan hastalık, kök hücre aktarım tipi gibi etmenler de enfeksiyonlara yatkınlığı ve olası enfeksiyon etkenlerini belirleyici rol oynar.^{18,19}

Hastalığı yineleyen ve sağaltıma karşı hastalıklarında ilerleme gözlenen kanserli çocuklarda ateşli nötropeni riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Özdemir ve arkadaşlarının akut lenfoblastik lösemili çocuklar üzerine olan çalışmasında, literatürle uyumlu olarak ve beklendiği üzere, hastalığı yineleyen olgularda ateşli nötropeni sıklığı artmış bulunmuştur.²⁰

Ateşli nötropeni atakları, çocuk yaş diliminde çoğunlukla lösemi sağaltımının başlangıç (*indüksiyon*) ve pekiştirme (*konsolidasyon*) döneminde saptanır.²¹

Özetle enfeksiyona eğilimi artırdığı düşünülen etmenler²²:

- Altta yatan hastalık (kan kanserleri, ileri evre lenfomalar, ilerleyici hastalık ve *hematopoetik* kök hücre aktarımı yapılan hastalar en yüksek riskli kümeyi oluşturur)

- Sağaltımın çeşidi (doza bağımlı sağaltımlar, örneğin yüksek doz *sitarabin*, AML başlangıç aşaması sağaltımı ve *hematopoetik* kök hücre aktarımı)
- Nötropenin düzeyi ve süresi (derin nötropeni $<100/\text{mm}^3$, uzamış nötropeni >7 gündür.)
- Normal deri ve mukoza engeli bütünlüğünün bozulması
- Beslenme bozukluğu (*malnütrisyon*)
- Humoral bağışıklıktaki bozulmanın kapsüllü bakterilere karşı konağı savunmasız bırakması
- Hücresel bağışıklıktaki bozulmanın özellikle hücre içinde çoğalan çeşitli virüs, bakteri ve mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlaması
- Kolonize mikrobiyal flora
- Yabancı maddeler (örneğin merkezi toplardamar kateteri ya da *ventrikül-periton* bağlantısı (*şant*))

2.4 Ateşli Nötropenide Deneysel Sağaltım Tarihçesi

1960'ların sonları, 1970 ve 1980'lerde, havacıl gram-negatif çomaklar, nötropenili hastada enfeksiyona neden olan baskın etkeni. Schimpff'in nötropenide deneysel antibiyotik kullanımının yararı konusundaki dönüm noktası kabul edilebilecek çalışmasında, ateşin, olguların %64'ünde belgelenmiş bir enfeksiyonla ilişkili olduğu gösterilmişti.²³ O dönemde, havacıl gram-negatif çomaklar mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlarda, etkenlerin yaklaşık %60-80'ini oluşturuyordu ve *Pseudomonas aeruginosa* önde gelen etkeni. Üretilen gram pozitif etkenlerin başta geleniyse *Staphylococcus aureus*'du. Bütün merkezlerde havacıl gram negatif çomaklar baskın olduğundan, deneysel (ampirik) antibiyotik yaklaşımları geliştirildiğinde, havacıl gram negatif çomakların, özellikle *P. aeruginosa*'nın kapsanması zorunlu görülüyordu.²³

1980'lerin ortalarında, enfeksiyona neden olan bakteri dağılımı değişmeye başladı. Bakteremilerin %60-70'nde gram pozitif kokların üretilmeye başlamasıyla gram-pozitif enfeksiyonlarda sürekli bir artış gözlemlendi.²⁴ Koagülaz negatif stafilokoklar ve *S. aureus* baskın etkenlerdi.²⁵

Gram-negatiften gram-pozitif etkenlere olan bu değişimin neden olduğu belli değildir ve olasılıkla çok etmenlidir. Önemli noktalar arasında daha şiddetli mukozite neden olan yoğun kimyasal sağaltımlar, daha uzun nötropeni süresi, uzun süreli sağ *atriyum* kateterlerinin neredeyse çoğu hastada kullanımı, H₂ antagonistlerinin kullanımı ve gram

pozitif etkenlerin görece zayıf kapsama alanı olan koruyucu bakteri karşıtı ilaçların kullanımını sayılabilir.²⁶

2.5 Ateşli Nötropenide Risk Etmenleri ve Kümeler

Nötropenili hastada enfeksiyonun seyri çok hızlı ve ölümcül olabilir. İlk anda bakteri enfeksiyonuna bağlı ateşi, bakteri ve enfeksiyon dışı ateş nedenlerinden ayırmak çoğu kez mümkün olmamakta ve başlangıçta bakteremi ya da gizli bir bakteri enfeksiyonu bulunma olasılığı %10-24 arasında değişmektedir.¹⁸

Hastaların çoğunda (yaklaşık %60) ateşin nedeni açıklanamamaktadır. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, ateşli atakların %20-30'unda görülmektedir ve doku kaynaklı enfeksiyonların en sık görüldüğü yerler bağırsak yolu, akciğerler, deri ve yumuşak dokudur. Ateşli nötropeni olgularının, yalnızca %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken belgelenebilmektedir. Bakteremi çoğunlukla uzamış ya da derin (MNS<100/mm³) nötropeniyle giden ataklarda görülmektedir. Ateşli nötropenide %5-10 oranında enfeksiyon dışı nedenlerle (örneğin *sitarabin* gibi kimyasal ilaçlara yanıt olarak) ateş gelişmektedir.⁴

Ateşli nötropeni, lösemi olgularında sağaltımın kesilmesi (%13,3), doz gecikmesi (%13,3) ya da doz azaltımından (%5,3) sorumlu olabilmektedir.²⁷

Ateşli nötropenisi olan bütün çocuk hastalar, art sorun ve bakteri enfeksiyonları için aynı risk altında değildir. Bunun için risk öngörü (tahmin) dizelgeleri, özellikle erişkin hastalarda geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Risk öngörüsü; büyük maliyet tasarrufu, daha iyi kaynak kullanımı ve iyileştirilmiş bakım kalitesi ile sonuçlanmaktadır. Ancak oluşturulan risk öngörüsü örneklerinden ancak birkaçı çocuk hastalar için geçerlidir.²⁸

Phillips ve Lehrnbecher 2012'deki derlemelerinde, sekiz çalışma hakkında bilgi veren dokuz yayını incelemişler ve bu derleme, çocuklarda ateşli nötropeni atakları sırasında risk öngörüsü için oldukça geniş bir kural yelpazesi olduğunu göstermiştir.²⁹

Genel olarak ateşli nötropenide çocuklar için yüksek riskli kabul edilen durumlar:³⁰

1. MNS <100/mm³ olması
2. Beklenen nötropeni süresinin uzun olması (>10 gün)
3. Birincil hastalığın lösemi olması (özellikle başlangıç sağaltım aşamasında)
4. Hastalığın düzelme (*remisyon*) aşamasında olmaması

5. Hastanın yüksek doz kimyasal sağaltım alması
6. Ağır mukozit varlığı
7. Böbrek, kalp ve karaciğer işlev bozuklukları
8. Şok, kan basıncında düşüklük, solunum sıkıntısı ve bilinç değişikliği
9. Akciğer yangısı
10. Tiflit

Deneyimsel geniş yelpazeli antibiyotik sağaltımına en kısa sürede başlanması ve seyrek olgular dışında hastaların yatırılarak damar içi sağaltım yapılması en temel yaklaşımdır.^{3,31} Bu yaklaşım ateşli nötropeniye bağlı ölüm oranını %5'in altına indirmiştir.³²

Kimyasal sağaltım uygulanan hastaların büyük bir bölümünde ateşli nötropeni en az bir kez gözlenir. İlk ateşli nötropeni sonrası gelişen ikincil ataklarda hastada merkezi toplardamar kateteri bulunması, altta yatan hastalığın AML olması, sürgün görülmesi ve ilk ateşli nötropeni atağında yayılımcı aspergilloz gelişiminin riski artırdığı gözlenmiştir.³³

Kanserli hastalarda yatışlarda kullanılan geniş yelpazeli antibiyotikler hastaların florasını değiştirmektedir. Geniş yelpazeli antibiyotik sağaltımı alan ve uzamış nötropenisi olan hastalarda, özellikle kandida ve aspergillus gibi fırsatçı mantar enfeksiyon riskinin arttığı gözlemlenmiştir.³⁴

Virüsler içinde en önemlisi herpes virüs kümesidir. Herpes simpleks virüsüne (HSV) bağlı ağız çevresi deri ve mukoza lezyonları, yemek borusu yangısı; varisella zoster virüsüne (VZV) bağlı yaygın enfeksiyonlar görülebilir.³⁵

Yüksek doz kimyasal sağaltım ile kemik iliği ya da çevresel kök hücre aktarımı yapılan hastalarda ve başlangıç sağaltımı aşamasında olan lösemi hastalarında beklenen nötropeni süresi genellikle 15 günden uzundur ve yüksek riskli kabul edilmektedir.³⁶

Bir çalışmada merkezi toplardamar kateteri varlığı erken bakteremiyle ilişkilendirilememiştir.³⁷ Akut lösemili hastalarda merkezi toplardamar kateterlerinin takılmasının, çok yüksek bakteremi riski bulunan başlangıç sağaltımı aşamasından sonraya ertelenmesi bu bulguyu açıklayabilir.

Haeusler ve arkadaşlarının,³⁸ 2013'te çocuk onkoloji hastalarında dirençli gram negatif bakteremileri incelediği çalışmada, üç etmen özellikle riskli bulunmuştur: yüksek

yoğunluklu kimyasal sağaltım, hastaneye yatıktan en az 48 saat sonra başlayan enfeksiyon ve daha önce de dirençli gram negatif bakteri ile enfekte olmak. El-Mahallaway ve arkadaşları,³⁹ tarafından kanserli çocuk hastalarda yapılan çalışmada yoğunlaştırılmış kimyasal sağaltım, dirençli bakteremi için risk etkeni olarak saptanmamıştır.

Fisher ve arkadaşlarının,⁴⁰ yayılımcı mantar enfeksiyonlarına temel hazırlayan etmenleri 22 ayı yayından derleyen çalışmasında, kök hücre aktarımı yapılan kanserli çocuklarda, nötropeni süresi özellikle 10 günden 15 güne çıktığında risk belirgin artmaktadır.

Lenfopeni (lenfosit sayısının düşüklüğü) yayılımcı mantar enfeksiyonu için bir risk etmeni olarak değerlendirilmemiş, ancak yetişkin kök hücre aktarım hastalarında risk etmeni olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda lenfopeninin yayılımcı mantar enfeksiyonu riski üstündeki etkisinin araştırılması gerekmektedir. Nötropenin derinliği, önde gelen, daha önce sözü edilen bir risk etmenidir. Yüksek doz steroid kullanımı da yine yayılımcı mantar enfeksiyonu için bir risk etmenidir.⁴¹

2.5.1 Yoğun Bakıma Alınma Ölçütleri

Erişkin kanser hastalarında yüksek riskli hasta ve yoğun bakım risk ölçütleri, çocuk hastalara göre daha iyi tanımlanmıştır. Bu konuda Çok Uluslu Kanser Destek Bakımı Derneği'nin (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC*) ateşli nötropeni hastalarındaki risk değerlendirme ölçeği önemli yer tutmaktadır.⁴² Bu ölçek 16 yaşın üstündeki hastalarda kullanılabilir.³⁶

1.Çizelge. Çok Uluslu Kanser Destek Bakımı Derneği'nin* (MASCC) ateşli nütropeni hastalarındaki risk değerlendirme ölçeği.

Kategori	Puan
Hastanın bulgularının ağırlığı: -Bulgu yok ya da hafif : 5 -Bulgular orta ağırlıkta: 3 -Ağır bulgular: 0	0-5 arası
Kan basıncı düşüklüğü yok (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
Süregen (kronik) tıkaçıcı (obstrüktif) akciğer hastalığı (KOA) yok	4
Daha önce mantar enfeksiyonu geçirmemiş katı (solid) kanser ya da lenfoma	4
Ayaktan başvuran hasta	3
Su yitimi (dehidratasyon) yok	3
Yaş <60 yaş	2
Başvuru aşamasında her hasta için risk puanlaması hesaplanır. En yüksek alabileceği puan 26'dır. Toplam puan ≥ 21 ise hasta, ağır sepsis ve art sorun açısından düşük risk kümesindedir. Bu risk değerlendirme ölçeğinin pozitif öngörüsül değeri %91, özgüllük %68 ve duyarlılık %71 kabul edilir.	

*Çok Uluslu Kanser Destek Bakımı Derneği, *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)*

Erişkin kanser hastalarına göre çocuk kanserli hastaların yoğun bakıma alım ölçütleri ve yoğun bakımdaki izlemiyle ilgili çok az çalışma vardır. Kanserli çocuklar (<18 yaş) için tanımlanmış "değiştirilmiş (modifiye) Alexander kuralları", riskli ateşli nütropeni hastasını tanımlamada kullanılabilir. ⁴²

2.Çizelge. Değiştirilmiş *Alexander* kuralları, 18 yaş altı kanserli ateşli nötropeni hastalarındaki risk değerlendirme ölçeği.

Değiştirilmiş <i>Alexander</i> Kuralları
Aşağıdaki durumlarda hasta, sepsis için yüksek risk kümesindedir:
1. Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığı <ul style="list-style-type: none">- Akut myeloid lösemi sağaltımı- Burkitt lösemisi sağaltımı- Akut lenfoblastik lösemnin başlangıç aşaması (<i>indüksiyon</i>)- İlerleyici hastalık- Kemik iliği tutulumu ile yineleyen hastalık sağaltımı ya da
2. İzlemdeki klinik özelliklerinden herhangi birinin varlığı <ul style="list-style-type: none">- Kan basıncı düşüklüğü (yaşa ve cinsiyete göre <-2 SS)- Hızlı soluma ya da oksijenlenme <94- Akciğer grafisinde yeni değişiklik- Bilinç değişikliği- Ağır mukozit- Kusma ve karın ağrısı- Bölgesel enfeksiyon- Nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$

2.5.2 Akut Lenfoblastik Lösemide Risk Kümeleri

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalar BFM (*Berlin Frankfurt Munster*) yaklaşımına göre standart, orta ve yüksek risk kümesi olarak üçe ayrılır:⁴³

- 1) Standart risk kümesi (SR) için aşağıdaki ölçütlerin hepsi olmalıdır:
 - Başlangıç akyuvar sayısı $<20.000/\text{mm}^3$
 - ≥ 1 yaş ya da <6 yaş
 - Yedi günlük *prednizolon* sağaltımı sonrası sekizinci günde toplardamar kanında lösemik hücre sayısı $<1.000/\text{mm}^3$
 - T hücre immünolojisi göstermeyen
 - 33. günde tam düzelme sağlanan
 - t (9;22) ve t (4;11) olmayan olgular
- 2) Orta (*middle*) risk kümesi (OR, MR) için aşağıdaki ölçütlerden en az biri olmalıdır:

- Akyuvar sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$
- <1 yaş ya da ≥ 6 yaş
- T hücre immünolojisi gösteren olgular

Ayrıca aşağıdaki koşulların hepsine uymalıdır:

- Sekizinci günde toplardamar kanında lösemik hücre sayısı $<1.000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam düzelme sağlanan
- t (9;22) ve t (4;11) olmayan olgular

3) Yüksek (*High*) Risk Kümesi (YR, HR) için aşağıdaki ölçütlerden en az biri olmalıdır:

- Sekizinci günde toplardamar kanında lösemik hücre sayısı $>1.000 / \text{mm}^3$
- 33. günde tam düzelme sağlanamamış
- t (9;22), t (4;11) *translokasyon*larından birisi pozitif olan olgular

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yüksek riskli hastalarda, orta ve standart riskli hastalara göre ateşli nötropeni ataklarının daha çok görüldüğü saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.²⁰

2.5.3 Akut Myeloid Lösemide Risk Kümeleri

Akut myeloid lösemi tanılı hastalar da düşük, standart ve yüksek risk kümesi olarak üçe ayrılır:⁴⁴

- 1) Düşük risk:
 - inv(16) ya da t(16;16)
 - t(8;21)
 - t(15;17)
 - Down sendromu
- 2) Standart risk:
 - Düşük risk özelliklerinin olmaması
 - Yüksek risk özelliklerinin olmaması
- 3) Yüksek risk:
 - FLT3–iç (internal) tandem duplikasyonu
 - M6 ve M7 alt tipi
 - t(6;9)
 - Monozomi 7
 - Del-5q

- Sağaltıma-bağlı AML
- MDS/AML
- RAEB-T
- Birincil başlangıç sağaltımı başarısızlığı

2.5.4 Kateter ıkarma Endikasyonları

Bazı durumlarda damar içi sağaltım uygulamalarını oldukça kolaylaştıran kalıcı kateterlerden vazgeçmek durumunda kalınabilir.⁴⁵

- Deri altı tünel enfeksiyonu
- Kateter cep enfeksiyonu
- Aynı etkenle yineleyen enfeksiyon
- Antibiyotiklere yanıt vermeme (≥ 72 saat)
- Septik emboli ya da endokardit
- Septik Şok
- *S. aureus*, *P. aeruginosa*, mikobakteri ya da mantarların neden olduğu enfeksiyonlarda 14 günlük sağaltıma ek olarak çıkarılması önerilir.

2.6 Ntopenili Hastalarda Enfeksiyon Odakları

2.6.1 Bakteremiler

Bakteremi, bakterinin geçici olarak kanda bulunması; septisemi, bakterinin kanda etkin çoğalması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan belirtileri tanımlar. Ateşli ntopenili hastalarda %20-25 oranında bakteremi saptanmaktadır. Pizzo ve arkadařları⁴⁶ ocuk ve genç erişkin kanser hastalarının bakteremisinde, fizik muayenede ateş dışındaki enfeksiyon belirtilerinin %45 oranında saptandığını bildirmiştir. Akciğerler (%25), perianal sellülit (%10), sindirim dizgesi(%5) ve giderek artan oranda kateterler en sık bakteremi kaynakları olarak bildirilmektedir.

2.6.2 Kateterle ilişkilienfeksiyonlar

Toplardamar kateterlerinden kaynaklanan kan dolaşımı enfeksiyonlarının, kateterde bakteri kolonizasyonu ve kateterden geçen sıvının bulaşı olarak iki temel kaynağı vardır. Sonuçta etkenler kateterin i ve dış yüzeyinde yapışabildikleri yerde saklanır ve çoğalarak kan yoluyla yayılım gösterebilir. Bu etkenlerin çoğu girişim yerinden kateter hattı boyunca yerleşen deri etkenleri ya da giriş sırasında ya da günler içerisinde kateter haznesi

içerisinde çoğalan etkenlerdir. Enfekte bir alandan kateter yerleştirilen alana kan yoluyla yayılım da olasıdır. Kısa süreli yerleştirilen merkezi toplardamar kateteri, atardamar kateteri ve tünelsiz kateterlerde ortaya çıkan kan dolaşımı enfeksiyonlarının çoğu giriş yerindeki deriden kaynaklanmaktadır. Genellikle lümen dışı enfeksiyonlardır. Oysa hematoloji koşullarında kullanılan uzun süreli tünelli ve tünelsiz *Hickman/Broviac* tipi kateterler ile çevresel yerleştirilen merkezi kateterler ve portlarda gelişen enfeksiyonların hazneden ya da lümen içinden kaynaklandığı bildirilmektedir.⁴⁷

Merkezi toplardamar kateteri kullanımı özellikle çocuk hastalarda kimyasal sağaltım, kan ürünleri, damar içi beslenmenin uygulama kolaylıklarının yanı sıra kan örneklerinin alınmasında da kolaylık sağlamış, fiziksel ve ruhsal örselenmeyi azaltmıştır. Merkezi toplardamar kateterlerinin uygulama kolaylıkları yanında olumsuz yanları; kanserli nötropenili hastalarda kateterle ilişkili enfeksiyonlarda ölüm oranlarının yüksek olmasıdır. Kateter enfeksiyonlarının sıklığı kateter takılmasından sonraki ilk bir haftada yüksektir. Kateterle ilişkili enfeksiyonlara ilişkin tanımlar aşağıda verilmiştir.¹⁸

2.6.2.1 Kateterle ilişkili bakteremi

Kateterden elde edilen kan kültüründe mikrobiyolojik olarak belgelenen enfeksiyon olup çevresel kan kültüründe üreme saptanmamasıdır.

2.6.2.2 Kateter çıkış yeri enfeksiyonu

Kateterin yerleştirildiği <2cm bölgedeki yangı, duyarlılık ve/ya da pürülan akıntının klinik olarak saptanması ve bulguların antibiyotik ile gerilemesi, kateter çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

2.6.2.3 Kateter tünel enfeksiyonu

Tünelli bir kateterin giriş yerinden >2cm uzak bölgelerde, deri altındaki tünel boyunca kızarıklık, ağrı ve şişlik belirtilerinin olması olarak tanımlanır. Birlikte kan dolaşımı enfeksiyonu olabilir ama olması zorunlu değildir.⁴⁷

2.6.2.4 Kateter cep enfeksiyonu

Tamamı yerleştirili kateterin haznesi üstündeki deride duyarlılık, kızarıklık, endürasyon, bazen doku ölümlü olması ya da hazneyi içeren deri altı cepte pürülan akıntının olmasıdır. Eşlik eden kan dolaşımı enfeksiyonu olmamalıdır.⁴⁷

2.6.3 Kulak, burun ve sinüs enfeksiyonları

Ateşli nötropenili hastalarda kulak, burun ve sinüslerin muayenesi büyük önem taşır. Orta kulak enfeksiyonlarında klinik, nötropenin derecesine göre hafif timpanik yangı ile sınırlı olabileceği gibi ağrı, akıntı, ateş gibi ciddi belirtilere de yol açabilir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* gibi etkenler dışında orofarinks ve nazofarinkste yerleşmiş gram pozitif ve gram negatif etkenler de saptanabilmektedir. Uzamış nötropenide aspergillus, *Candida albicans*, *Mucormycosis* gibi etkenlerle mantar enfeksiyonlarına yatkınlık görülmektedir.¹⁸

2.6.4 Alt solunum dizgesi enfeksiyonları

Nötropenili hastalarda erken dönemde saptanan akciğer infiltrasyonları genellikle bakteri kaynaklıdır. Gram negatif bakteremilerde akciğer yangısı varlığında ilk 24-48 saatte ölüm oranı yüksektir. Uzun süre geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı, ateş ve iki haftadan uzun süren nötropenisi olan hastalarda ortaya çıkan akciğer infiltrasyonları mantara bağlı akciğer yangısını düşündürmelidir. Yaygın akciğer infiltrasyonuna yol açan etkenler arasında sık görülen, belirtisiz var olan kistlerin yeniden etkinleşmesiyle oluştuğu düşünülen *Pneumocystis jiroveci*'ye bağlı akciğer yangısıdır. Hastalarda ateş, öksürük, hızlı soluma, oksijen düşüklüğü bulguları saptanmakta, ancak genellikle dinleme bulgusu bulunmamaktadır.¹⁸

2.6.5 Sindirim dizgesi enfeksiyonları

2.6.5.1 Mukozit

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık görülen yüzeysel kandida enfeksiyonları derin yayılım için kaynak oluştururken, aynı zamanda ağrı ve yutma güçlüğü nedeniyle beslenme bozukluklarına yol açmaktadır. Klinik bulguları ağız mukozasında hafif kabarık, beyaz renkli, sınırları belirgin, birleşmeye eğilimli, boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye ulaşan plaklar biçimindedir.¹⁸

2.6.5.2 Yemek borusu yangısı (özefajit)

Nötropenili hastalarda enfeksiyona ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak yemek borusu yangısı gelişebilmektedir. Kimyasal sağaltım ilaçları mukozada hasara yol açarak, yemek borusu yangısına neden olmaktadır. Klinik bulgular yanıcı göğüs ağrısı ve yutma güçlüğüdür.¹⁸

2.6.5.3 Tiflit (Nötropenili Kolit)

Çekum ve çıkan kolonun doku ölümü ile oluşan bir durumdur. Sıklıkla uzun süre geniş yelpazeli antibiyotik kullanan lösemili nötropenili hastalarda görülmektedir. Etkenleri arasında *Clostridium* türleri gibi havacıl olmayan ve *P. aeruginosa* gibi gram negatif bakteriler rol oynamaktadır. Klinik bulgular, sağ alt kadranda ağrı, ateş, sürgün şeklinde ortaya çıkabilir. Karın ağrısı kortikosteroid alan hastalarda görülmeyebilir.¹⁸

2.6.6 Üreme ve boşaltım dizgesi enfeksiyonları

Nötropenili hastada ateş, idrar yaparken ağrı, sık idrara çıkma gibi belirtiler görülebilmektedir. Geniş yelpazeli antibiyotik kullanan hastalarda sıklıkla mantar kolonizasyonu görülmektedir.

İdrar örneği ve kültür alınması çok tartışılan bir konudur. Hastalar nötropenili oldukları için idrarda akyuvar görülmez. Küçük çocuklarda nitrit testinin güvenilir olmaması ayrı bir sorundur. Buna rağmen steril koşullarda orta akım idrar örneği alınmalı, inceleme ve kültür ekimi için laboratuvara gönderilmelidir.⁴⁸

İdrar yolu enfeksiyonları, belirti veren boşaltım dizgesi enfeksiyonu, belirti vermeyen bakteriüri ve boşaltım dizgesinin diğer enfeksiyonları alt kümelerine ayrılır. En sık etkenler *E. coli*, kandida türleri, enterokoklar, *P. aeruginosa* ve klebsiella türleridir. Sağlık hizmetiyle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarına yol açan bakterilerin çoğu hastanın bağırsak florasından kaynaklanır.⁴⁹

2.6.7 Merkezi sinir dizgesi enfeksiyonları

Ventrikül içi bağlantısı olan hastalarda merkezi sinir dizgesi enfeksiyon riski artmaktadır. Bağlantı (*şant*) enfeksiyonlarında, koagülaz negatif ve pozitif stafilokoklar, enterokoklar sık görülen etkenlerdendir. Hücresel bağışıklığı bozuk olan hastalarda *Listeria monocytogenes* gibi bakteriler, *Cryptococcus neoformans* gibi mantarlar görülebilmektedir. Ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği gibi klinik bulgular gözlenebilir.¹⁸

2.6.8 Kalp-damar dizgesi enfeksiyonları

Dış apseleri, kalp ilişkili sorunların bulunması enfeksiyona yatkınlık yaratan nedenlerdir. Kateterli hastalarda damar içi enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Enterokoklar, viridan streptokoklar, hemolitik streptokoklar, *S. aureus* gibi gram pozitif

bakteriler, gram negatif çomaklar ve mantarlar sık görülen etkenlerdir. Ateş, üşüme, titreme, halsizlik, gece terlemesi, kilo kaybı, kalpte üfürümler, dalak büyümesi gibi klinik bulgularla giden endokardit görülebilir.¹⁸

2.6.9 Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Deri enfeksiyonlarına en sık yol açan bakteriler *P. aeruginosa*, *Aeromonas hydrophilia*, *S. marcescens*'tir. Mantarlar arasında aspergillus, kandida, *Mucor*, *Cryptococcus* ve histoplazma türleri, virüs olarak ise daha çok CMV, HSV, VZV suçlanmaktadır.⁵⁰

2.7 Ateşli Nötropenili Hasta Değerlendirmesi

İlk muayene ve sorular şunları içermelidir:²²

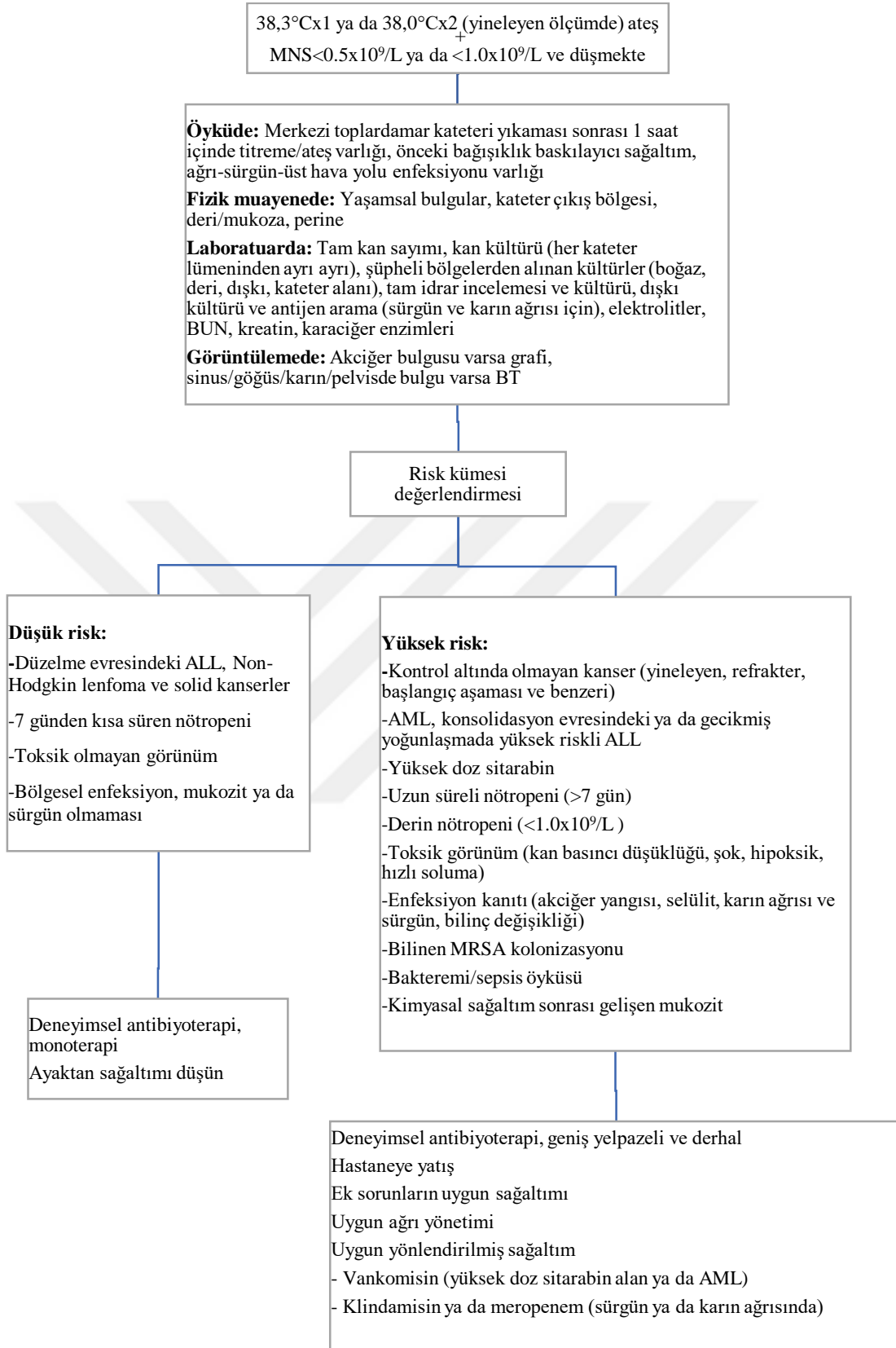
- Ateş yüksekliği (>39,0°C ciddi bakteri enfeksiyonu belirtisi olabilir)
- Merkezi kateter hattı yıkamasında sertlik ya da titreme varlığı
- Alınan kimyasal sağaltım ya da ışınım sağaltımı
- Aldığı ilaçlar (mikrop karşıtı koruyucu ve benzeri)
- Olası enfeksiyon teması (evde, okulda ya da yolculukta)
- Daha önceden belgelenmiş enfeksiyonları
- Ağız içi ve rektal mukoza, merkezi toplardamar kateteri ve çevresi, deri ve herhangi girişimsel işlemin uygulandığı alan özenle muayene edilmelidir.

İlk değerlendirme şunları içermelidir:²²

- Tam kan sayımı
- Biyokimya
- Merkezi toplardamar kateteri varlığında her lümeninden ayrı kan kültürü, kateter yok ise çevresel kan kültürü (≥1 ml kan örneği)
- Orta akım idrar kültürü (idrar yolu kateterizasyonu nötropenili hastalarda önerilmemektedir)
- Şüpheli deri, ağız-yutak ya da kateter çevresi varlığında lezyondan alınacak kültür ve Gram boyama

Ayrıntılı değerlendirme her hastada önerilmemekle birlikte şunları içerir:²²

- Çevresel kan kültürü (merkezi toplardamar kateteri kültürlerine ek olarak çevresel kan kültürleri, pozitifliğin zamanına bağlı olarak bakteremiye karşı merkezi



1.Çizim. Ateşli nötropeniye yaklaşım akış ağı²²

toplardamar kateteri enfeksiyonunu belirlemek için bir araç olarak düşünülebilse de bu önlemin ateşli nötropeni sağaltımına karar verme üstündeki etkisi belirsizdir.)

- Kanamalı hastada pıhtılaşma incelemeleri
- Akciğer grafisi (dinlemekle akciğer enfeksiyonu bulgusu olan hastalarda)
- Sinüs tomografisi (sinüs duyarlılığı olan hastalarda)
- *Endogastroduodenoskopi* (yemek borusu yangısı olan hastalarda)
- Dışkı kültürü ve dışkıda (rotavirüs, adenovirüs, *Clostridium difficile*) antijen testi (sürgünlü hastalarda)
- Beyin-omurilik sıvısı örnekleme seyrek olarak gerekmele birlikte merkezi sinir dizgesi bulguları olan hastalarda kanama, yer kaplayıcı lezyon gibi kafa içi basıncı artıran nedenler açısından bilgisayarlı tomografi
- Bedeninde *ventrikül-periton* bağlantısı (*şant*) ve benzeri yabancı cisim olan hastalarda seyrek gerekmele birlikte bağlantı sıvısından örnek

Hastalarda antibiyotik sağaltımı başlanmadan önce kültürler alınmış olmalıdır. Çoğu hastada merkezi toplardamar kateteri olduğu için kültür örneklerinin bütün lümenlerden ayrı ayrı gönderilmesi önemle vurgulanmaktadır.⁵¹

Çocuk ve erişkin kanserli hastalarda yapılan birçok çalışmada merkezi toplardamar kateterinden alınan kan kültüründe üreme yokken çevresel kan kültüründe üreme oluşu “gerçek bakteremi” olarak adlandırılmıştır. Bu nedenle başvuru anında merkezi toplardamar kateteriyle birlikte çevresel kan kültürünün de alınması önerilmektedir.²

Çevresel kan kültürlerinin değeri son yıllarda yapılan çalışmalarda araştırılmıştır.^{52,53} Merkezi toplardamar kateteri kültürleri negatif olduğunda yalnızca çevresel kan kültürü ile tespit edilen gerçek bakteremi olaylarının oranının güncellenmiş öngörüsü (tahmin) %12 olarak saptanmıştır.²

Yineleyen kan kültürleri, ateşi düştükten sonra yineleyen ya da önemli klinik değişiklik gözlemlenen hastalarda önerilmektedir.

2.8 Ateşli Nötropenide Üretilen Etkenler

Ateşli nötropeni hastalarındaki ataklar 3 temel başlıkta sınıflanmıştır:⁵⁴

1. Nedeni Bilinmeyen Ateş: Belirgin klinik ve mikrobiyolojik ek bulgu olmaksızın ateş.

3.Çizelge. Nötropenili hastalarda enfeksiyon etkenleri.⁵

Bakteriler:	
<u>Sık rastlanılanlar:</u>	<u>Seyrek rastlanılanlar:</u>
<u>Gram pozitif bakteriler</u>	Corynebacterium spp.
Staphylococcus aureus	Bacillus spp.
Koagülaz-negatif stafilokoklar	Clostridium difficile
Streptokoklar (alfa-hemolitik ve D kümesi)	Streptococcus bovis
Enterokoklar	Aeromonas
	Pleisiomonas
	Salmonella
	Campylobacter
<u>Gram negatif bakteriler:</u>	
Escherichia coli	Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.	Pseudomonas spp. (P. aeruginosa dışı)
Pseudomonas aeruginosa	Listeria monocytogenes
Enterobacter spp.	Acinetobacter spp.
	Stenotrophomonas maltophilia
	Mycobacterium spp.
<u>Havacıl olmayan bakteriler:</u>	
Peptostreptokoklar	
Clostridium spp.	
Bacteroides spp.	
Virüsler:	
<u>RNA virüsleri:</u>	<u>DNA virüsleri:</u>
İnfluenza	Herpes virüs kümesi
Parainfluenza	Sitomegalovirüs
Enterovirüsler	Epstein-Barr virüs
Kızamık	Adenovirüs
Hepatit A	Papovavirüs
Respiratuar sinsityal virüs	Hepatit B
Mantarlar ve parazitler:	
<u>Mantarlar:</u>	<u>Parazitler:</u>
Candida spp.	Toxoplasma gondii
C. albicans, C. krusei, C. tropicalis, C. glabrata	
Aspergillus spp.	
A. fumigatus, A. flavus	
Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum	
Alternaria, Fusarium, Trichosporon	
Pneumocystis jiroveci	

2. Klinik Enfeksiyon: Ateşle beraber enfeksiyona ilişkin tanısal işaretlerin bulunması (akciğer yangısı, perianal enfeksiyon gibi).

3. Mikrobiyoloji ile Kanıtlanmış Enfeksiyon: Ateşle birlikte hastalık yapıcı etkene ilişkin laboratuvar bulgusunun olmasıdır. Ayrıca tanımlanmış bölgesel enfeksiyon varlığı ya da bölgesel enfeksiyon olmaksızın kan kültüründe hastalık yapıcı etkenin üremesidir.

Ateşin kaynağı klinik ya da mikrobiyolojik olarak, nötropenili hastaların yalnızca %30-50'sinde belirlenebilmektedir.¹⁸

Son on yılda kültür üremelerindeki iki önemli değişiklik, gram negatif çomakların artan oranı ve hem gram negatif hem de gram pozitif etkenler arasındaki ilaç direncinin hızlı bir biçimde artmasıdır.^{38,55}

Özellikle direnç oranlarındaki bu değişiklikler, *Enterobacteriaceae*'de (karbapenemaz üretimi dahil geniş yelpazeli beta-laktamaz (ESBL) üretiminin artan tespiti ile), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli enterokoklarda (VRE) gözlenmiştir. Antibiyotiklerin aşırı ve gereksiz kullanımının sonucu olarak gram negatif çomak üremelerinin artarak süreceği öngörülebilmektedir.⁵⁶

2.9 Ateşli Nötropenide Sağaltım

2.9.1 İlaçlar

2.9.1.1 Bakteri karşıtı ilaçlar

Seftazidim: Üçüncü kuşak sefalosporinler içinde sefaperazonla birlikte *P. aeruginosa* etkinliği en iyi olan ilaçlardan olmakla birlikte diğerlerinin aksine gram pozitif etkinlikleri düşüktür. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) ateşli nötropenide deneysel antibiyotik kullanımı ile ilgili ilk ileriye dönük çalışmaları seftazidimin tekli ya da çoklu sağaltımlarını içerir.⁵⁷ Seftazidimin tek ilaçla sağaltımı da nötropenili ataklarda başarılı iken özellikle *nekrotizan gingivitis*, perianal selülit gibi havacıl olmayan etkenlerin beklendiği klinik durumlarda ve gram pozitif üremelerde daha çok değişiklik gerekmiştir. Bazı klinikler seftazidim tekli sağaltımını tercih ederken özellikle gram negatif ilaçlarla gelişen direnç nedeniyle diğer ilaçlar gibi (piperasillin-tazobaktam, sefepim) seftazidim-amikasin birlikteliği tercih edilmektedir.

Sefepim: Üçüncü kuşak sefalosporinlere göre daha iyi gram pozitif, *P. aeruginosa* dahil çok iyi gram negatif etkinliğe sahip ve beta-laktamazlara daha dayanıklı dördüncü kuşak

bir sefalosporindir. Seftazidim gibi enterokok türlerine etkisi yoktur. Sefepimle ilişkili ensefalopati özellikle böbrek işlevleri bozuk hastalarda yüksek dozlarda kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁸ Seftazidim gibi hem tekli hem de birlikte sağaltımda ateşli nötropenili ataklarda deneyimsel olarak kullanılmaktadır. Han ve ark.⁵⁹ çocuk kanser hastalarının ateşli nötropeni ataklarını incelediği çalışmasında genişletilmiş yelpazeli beta-laktamaz (ESBL) üreten *E. coli* ve *K. pneumonia*'nın %66,7'si sefepime duyarlı iken aminoglikozitle birlikte kullanıldığında duyarlılık %90,5'e çıkmaktadır.

Piperasilin-tazobaktam: Gram pozitif, negatif havacıl ve havacıl olmayan bakterilere etkilidir. Gram negatif etkinliği seftazidimden daha iyidir. Literatürde aminoglikozitle birlikte ya da tek başına kullanılması ile ilişkili pek çok çalışma bildirilmektedir. Lösemili çocukların 72 ateşli nötropenili atağında tek başına ve amikasinle kullanımı karşılaştırılmış, çalışmada sağaltım başarıları ve değiştirilme oranları benzer bulunmuştur.⁶⁰ Yine İtalya çalışmasında⁶¹ üretilen etkenlerin %27'si piperasilin-tazobaktam dirençli iken amikasinle kullanıldığında oran %6'ya düşmektedir. ESBL etkenlerin ise %52,4'ü tekli kullanımına duyarlı iken aminoglikozit ile kullanımı duyarlılığı %96,7'ye çıkarmaktadır.⁵⁹

Karbapenemler: Günümüzde kullanımda olan en geniş bakteri karşıtı etkiye sahip, bakteri hücre duvarı sentezini bozarak bakteri öldürücü etki gösteren antibiyotik sınıfıdır. Bu kümeden imipenem ve meropenem ateşli nötropenili hastaların sağaltımında kullanılmaktadır. Gram pozitiflerden hemolitik streptokoklar, *S. pneumonia*, metisilin duyarlı stafilokoklar ve penisilin duyarlı *E. faecium*'a etkili iken gram negatiflerden *Enterobacteriaceae* türleri, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, beta-laktamaz yapan *H. influenzae*, *N. gonorrhoea*, *M. aviumintracellulare* türlerine etkilidirler. Meropenem gram negatiflere, imipenem ise gram pozitiflere daha etkilidir. Her iki ilaç da havacıl olmayan bakterilerden *B. fragilis*, *Clostridium* (*C. difficile* hariç) ve *Fusobacterium* türlerine etkilidirler.⁶² Erişkin ve çocukların deneyimsel mikrop karşıtı sağaltımlarında imipenem ve seftazidimi karşılaştıran çalışmada⁶³ imipenemde de seftazidim kadar değişiklik yapıldığı ama havacıl olmayan değişikliğe gerek kalmadığı bildirilmektedir. Çocuklarda imipenemin özellikle merkezi sinir dizgesi sorunu olanlarda nöbet eşikini düşürmesi nedeniyle meropenem daha yaygın kullanılmaktadır. Hem tekli sağaltımda hem birliktelik sağaltımında etkilidir. Castagnola ve arkadaşlarının⁶¹ kanserli çocuk hastaları incelediği çalışmasında gram negatif etkenlerin %12'sinin meropeneme dirençli olduğu ve amikasinle kullanıldığında bu oranın %5'e düştüğü bildirilmiştir.

4.Çizelge. Bakteri karşıtı ilaçlar ve etki alanları.

Bakteri karşıtı İlaç ⁶⁴	Etkili olduğu bakteriler
Seftazidim	Enterik bakteriler, bazı gram pozitif havacıl bakteriler
Sefepim	Enterik bakteriler, gram pozitif havacıl bakteriler
İmipenem	<i>P. aeruginosa</i> ve enterokokları da içeren gram negatif, gram pozitif havacıl etkinliği ve havacıl olmayan etkinliği çok iyi
Meropenem	<i>P. aeruginosa</i> ve enterokokları da içeren gram negatif, gram pozitif havacıl etkinliği ve havacıl olmayan etkinliği çok iyi
Piperasilin-tazobaktam	<i>P. aeruginosa</i> , bazı enterobakter ve <i>Serratia</i> türlerini içeren havacıl bakteriler ve havacıl olmayanlar
Vankomisin	Gram pozitif bakteriler
Teikoplanin	Gram pozitif bakteriler
Linezolid	Penisilin ve sefalosporinlere dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i> , VRE ve MRSA'yı içeren yaygın gram pozitif etkinlik
Kolistin	<i>E. coli</i> ve klebsiella türleri (ESBL+ dahil) ve enterobakter alt tipleri
Trimetoprim-sülfametoksazol	<i>P. jiroveci</i> , <i>S. maltophilia</i> ve <i>B. cephalica</i> dahil pek çok gram negatif ve gram pozitif bakteri
Amikasin	MSSA, <i>S. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , klebsiella, enterobakter ve <i>Serratia</i> alt kümeleri
Klaritromisin	MSSA, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>
Azitromisin	MSSA, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>
Siprofloksasin	Havacıl gram negatif bakteriler, <i>P. aeruginosa</i> ve stafilokoklar

Glikopeptidler: Yalnızca gram pozitiflere etkili hücre duvar sentezini bozan enterokoklar hariç bakteri öldürücü ilaçlardır. Hem vankomisin hem de teikoplanin ülkemizde klinik kullanımdadır. *Peptidoglikan* sentezinin beta-laktamlardan farklı olması nedeniyle beta laktamaz direncinden etkilenmezken, sitoplazmik membran geçirgenliğini değiştirip RNA sentezini bozduğu için direnç gelişimi çok seyrekdir.⁶⁵ Bununla birlikte son yıllarda artmış kullanımına bağlı vankomisin dirençli enterokoklar (VRE; *E. faecium*, *E. faecalis*), vankomisin orta duyarlı ve dirençli *S. aureus* (MRSA) hematoloji-onkoloji ve

aktarım koşullarının bir sorunu olarak giderek artmaktadır. Ateşli nötropenili hastaların deneyimsel sağaltımında glikopeptidler her hastada önerilmez. Vankomisin hızlı verilmesine bağlı histamin salınımını uyararak anafilaksiye neden olmaktadır. Damar yoluyla verilmiş süresi 2 saate uzadığında bu yan etki önlenmektedir. Böbrek yetmezliği ve işitme bozukluğu vankomisine bağlı diğer yan etkilerdendir ancak teikoplanin ile görülmez.

Florokinolonlar: Nükleik asit yapımını bozan bu yapay ilaçlar havacıl gram negatif ve pozitif etkilidirler. Siprofloksasin, *P. aeruginosa* etkinliği en yüksek olanıdır. Nötropenili hastalarda gram negatif etkinlik için deneyimsel sağaltımda aminoglikozitlere ek seçenek olarak kullanılır. Eklem hasarı nedeniyle çocuklarda kullanımı sınırlı iken Hanpel ve ark.⁶⁶ çalışmasında 1700'den çok çocuk hastada siprofloksasin sağaltımına bağlı çok az geçici artrit saptanmıştır. Özellikle hematolojik kanserlerin başlangıç sağaltımı dönemi ve yoğun kimyasal sağaltım ile hematopoetik kök hücre aktarımlarında siprofloksasin koruyucu olarak kullanılmaktadır.

Linezolid: *Oksazolidin* sınıfından protein sentez bozucudur. Halen VRE, MRSA ve beta-laktam dirençli *S. pneumonia* dahil dirençli gram pozitif kokların sağaltımında kullanılmaktadır. Kanserli hastaların dirençli gram pozitif enfeksiyonlarında etkili bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.⁶⁷ İki haftadan daha uzun kullanımda geçici kemik iliği baskılanması (trombositopeni, anemi ve nötropeni) ile *periferik* ve optik nöropatiye neden olabilir.

2.9.1.2 Mantar karşıtı ilaçlar

Amfoterisin B: Küf ve filamentoz mantarlara etkili olan ilaç, mantarın hücre zarındaki ergosterol ile birleşip zar geçirgenliğini bozarak etki gösterir. Erişkinlerden farklı olarak 3 ay - 9 yaş arası çocuklarda dağılım ve bedenden hızlı atılımı nedeniyle daha yüksek dozları kolaylıkla tolere edilebilir. Etkili bir öncesi-sağaltımla ateş, halsizlik, titreme, bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi verilmiş sırasında görülen yan etkiler önlenmektedir. İlacın kullanımında sınırlılığa neden olan en önemli yan etkisi tübüler ve glomerüler böbrek hasarıdır. Daha sonra geliştirilen üç yağ içerikli formun (lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleks ve amfoterisin B kolloid dağılımlı) böbrek hasarı yan etkileri klasik formdan çok daha azdır.⁶⁴

Flukonazol: Hem ağızdan hem damar içi biçimleri kanserli hastaların mantar enfeksiyonlarından kandida türleri ve *Cryptococcus neoformans* sağaltım ve koruyucu

sağaltımında kullanılmaktadır. Çocuklardaki yarı ömrü az olduğundan günde iki uygulama uygundur. Böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Bütün azollerde olduğu gibi siklosporin, warfarin gibi bazı ilaçların bedende yıkımını etkilemektedir.⁶⁴

İtrakonazol: Flukonazole göre yarı ömrü daha uzun ve etki yelpazesi daha geniştir. Kandida, aspergillus ve *Trichosporan* türleri ile *C. neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitis*, *Coccidioides immitis* ve *Paracoccidioides brasiliensis*'e etkilidir. Ağızdan kullanımında yararlanım, asit ve normal mide pH ile daha iyidir.⁶⁴

5.Çizelge. Mantar karşıtı ilaçlar ve etki alanları.

Mantar karşıtı İlaçlar ⁶⁴	Etkili olduğu mantarlar
Flukonazol	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>B. dermatitis</i> , <i>Coccidioides immitis</i>
İtrakonazol	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>B. dermatitis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Mucorlar</i>
Posakonazol	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i>
Vorikonazol	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>B. dermatitis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Mucorlar</i> , <i>Fusarium</i> türleri
Lipozomal Amfoterisin B	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>B. dermatitis</i> , <i>Coccidioides immitis</i>
Kaspofungin	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. neoformans</i>
Mikafungin	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. neoformans</i>

Vorikonazol: Flukonazole bir alfa-metil kümesi eklenerek küf ve mayalara karşı etkinliği artırılmıştır. İtrakonazole ek olarak *Fusarium* türleri, *Scedosporium apiospermum* ve *Zygomycetes* 'e etkilidir. Ağızdan ya da damar içi kullanım kolaylığı vardır. Bütün

dokulara, özellikle beyin-omurilik sıvısı ve akciğere geçişi iyi olan ilacın yıkımı karaciğerde sitokrom P-450 ile olmaktadır. Çocuklarda, erişkinlere göre daha yüksek dozlar gerekir. Klasik amfoterisin ile karşılaştırılan geniş uluslararası çalışmada özellikle yayılımcı aspergillusların sağaltımında %22 daha çok sağ kalım elde edilmiş.⁶⁸ Karaciğer hasarı yapması, görme bozuklukları (halüsinasyon, bulanık görme, ışık korkusu vb.) ve döküntü en sık yan etkileridir.

Posakonazol: Yalnızca ağızdan kullanımı olan ve günde üç kere uygulanan ilaç kullanım iznini 13 yaş ve üzeri bağışıklığı baskılanmış hastaların yayılımcı aspergilloz ve kandida enfeksiyonlarının koruyucu sağaltımı için almıştır. Ayrıca *Zygomycetes* için kurtarma sağaltımında kullanılır. İtrakonazol gibi asit pH ilacın emilimini artırır. Ateşli nötropenide deneysel kullanımda yeri yoktur.⁶⁴

Kaspofungin: Yarı yapay bir ekinokandindir. Azol dirençli kandidalar da dahil olmak üzere kandida türlerine ve aspergilluslara etkilidir. Yayılımcı kandidada etkinliği klasik amfoterisin ile benzerdir. Çocuklarda az çalışma olmakla birlikte yenidoğanların inatçı kandidemi, endokardit ve meningoensefalitinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

2.9.1.3 Virüs karşıtı İlaçlar

Asiklovir: Herpes simpleks virüsü (HSV) ve Varisella zoster virüsü (VZV) koruyucu sağaltımında yaygın kullanılan ilk virüs karşıtı ilaçtır. Herpes virüsün DNA sentezini durdurarak etki eder. Bağışıklığı bozuk hastalardaki Herpes virüs tip 1 ve 2 birincil enfeksiyonları ve yeniden enfekte olma durumlarında sağaltımda kullanılır.

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının sağaltımında etkili değildir ama yeniden enfekte olma durumunu engellemede *hematopoetik* kök hücre aktarım hastalarında koruyucu sağaltımda kullanılır. Böbrek hasarı en önemli yan etkisidir. Asiklovirin valin esterli analogu valasiklovirin ağızdan yararlanımı daha yüksektir ve HKHT hastalarında CMV'nin yeniden enfekte etme durumunu engellemek amacıyla kullanıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁰

Gansiklovir: HSV, VZV ve CMV için güçlü etkisi olmasına rağmen kemik iliği baskılanmasına neden olduğu için koruyucu sağaltımda değil, direkt sağaltımda kullanılır. Yayılımcı CMV enfeksiyonlarının (kolit, akciğer yangısı, hepatit ve retinit) sağaltımında en az 2-4 hafta kullanılıp daha sonra klinik bulguların düzelmesi ya da CMV

antijeni/PCR'nın negatifleşmesine göre sonlandırılır. Ağızdan biçimi olan valgansiklovir idame sağaltımında kullanılır.

Foskarnet: Herpes virüslerin DNA polimerazını bozarak etkisini gösterir. Asiklovir ve gansiklovire dirençli CMV, HSV, VZV enfeksiyonlarında kullanılır. Böbrek hasarı en önemli yan etkisidir.⁶⁴

6.Çizelge. Virüs karşıtı ilaçlar ve etki alanları.

Virüs karşıtı İlaçlar ⁶⁴	Etkili olduğu virüsler
Asiklovir	HSV, VZV
Gansiklovir	CMV, HSV, VZV, HHV-6
Foskarnet	HSV, VZV, CMV (asiklovire direnç durumunda)
Valgansiklovir	CMV, HSV, VZV
Sidofovir	CMV, HSV, VZV, adenovirüs, BK ve JC polyoma virüsleri

2.9.2 Sağaltım Seçimi

Klinik açıdan durağan durumdaki çocuk hastada ateşli nötropeni geliştiği zaman psödomonas karşıtı penisilinle tekli sağaltım, psödomonas karşıtı 4. kuşak sefalosporinle tekli sağaltım ya da psödomonas karşıtı karbapenem uygun görülmektedir. Antibiyotik seçimi hastanın genel durumuna göre yapılmalıdır. Örneğin kan basıncı dengesizliği olan bir hastada ikinci bir gram negatif ilaç (örn: aminoglikozit) ve geniş yelpazeli bir gram pozitif etkili ilaç (örn: vankomisin) eklenmesi gerekebilir. Bölgesel gram pozitif enfeksiyonu (selülit ya da merkezi toplardamar kateteri tünel enfeksiyonu gibi) olan hastalarda geniş yelpazeli gram pozitif etkili bir ilacın deneyimsel sağaltıma eklenmesi de yerinde olacaktır.¹

Genel olarak, çocuk hematoloji-onkoloji merkezlerinde deneyimsel antibiyotik sağaltımında gram pozitif ve gram negatif etkenleri kapsayan, psödomonaslara etkili geniş yelpazeli bir ilaç seçilmektedir. Bu amaçla psödomonaslara etkili bir penisilin, sefalosporin ya da karbapenem, bazı gram negatif etkenlere karşı olası eş etkinliği ve sağaltım sırasında direnç gelişimini en aza indirmek gibi amaçlarla bir aminoglikozitle birlikte kullanılabilir.⁷¹

Son yıllarda ateşli nötropenisi olan çocuk hastalarda dördüncü kuşak sefalosporinler, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kümesi ilaçların tekli olarak kullanımlarının ikili sağaltım seçeneklerine eşdeğer sağaltım başarısı oranları sağladığı gösterilmiştir.⁷¹⁻⁷³

Tek ilaçlı sağaltımların uygulanmasında, ilaç maliyeti ve bedende yapabileceği hasarın azaltılması amaçlanmaktadır. Bununla birlikte, deneyimsel antibiyotik seçiminde en ideal yöntem, her merkezin kendi koşullarında saptadığı enfeksiyon verileri, üreyen bakteriler ve görülme sıklıkları ile antibiyotik direnç özelliklerine uygun ilaç seçimidir.^{18,71,74-76}

Deneyimsel antibiyotik sağaltımı seçimlerinde genişletme ve daraltma yöntemleri de uygulanabilir. Genişletme yönteminde sağaltımda kullanılacak antibiyotikler *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosayı* kapsayacak biçimde planlanır. Hastanın kliniğinin bozulması durumunda ya da kültürlerindeki üremelere göre antibiyotikler genişletilir (genişletme yöntemi). Daraltma yönteminde ise sağaltım doğrudan dirençli bakterileri de kapsayacak biçimde başlanır ve hastanın klinik durumuna göre ya da kültürlerindeki üremelere göre daha dar yelpazeli antibiyotiklere geçilir.⁷⁷

Antibiyotik seçiminde iki psödomonas karşıtı m1, bir psödomonas karşıtı + bir aminoglikozit ya da tek ilaç olarak karbapenem ya da bir psödomonas karşıtı m1 tartışması oldukça netleşmiştir. Eşlik eden ciddi durumlar yoksa tek ilaç olarak psödomonas karşıtı sefalosporin, geniş yelpazeli penisilin ya da karbapenem başlanabilir. Psödomonas karşıtı sefalosporin olarak sefepim tercih edilmelidir. Seftazidim son yıllarda biraz geride kalmıştır. Penisilin olarak piperasilin-tazobaktam ya da tikarsilin-klavulanik asit tercih edilebilir. Karbapenem olarak meropenem ya da imipenem verilir.

Dirençli gram negatif bakteri öngörülüyorsa yukarıda sözü edilen psödomonas karşıtı ilaçlar ikili olarak başlanır ya da tek psödomonas karşıtı + aminoglikozit sağaltımına geçilir. Sepsis ya da septik şok varlığında aminoglikozitli sağaltım tercih edilmektedir.^{4,48,78}

Her hastada deneyimsel glikopeptid (vankomisin ya da teikoplanin) önerilmez. Bu ilaçlar durumu iyi olmayan ya da gram pozitif enfeksiyon bulguları olan hastalar için daha uygundur. İtalyan Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği bu ilaçları kateter, deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları ile ciddi mukozit varlığında önermektedir.⁷⁹

IDSA son güncellemesine göre glikopeptid içeren sağaltım şu durumlarda önerilir:⁴

- Ağır sepsis bulgusu (kan basıncı düzensizliği gibi)

- Radyolojik olarak gösterilmiş akciğer yangısı
- Gram pozitif kan kültürü üremesi
- Klinik olarak kateterle ilişkili enfeksiyon şüphesi
- Herhangi bir bölgedeki deri ya da yumuşak doku enfeksiyonu
- MRSA ya da penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*
- Ağır mukozit varlığı

Seftriakson, çocuk hastalar üzerine yapılan bazı düşük riskli ateşli nütropeni çalışmalarında iyi sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, etkenlerin %1'inden fazlasında *P. auroginosanın* saptandığı merkezlerde önerilmez.⁸⁰

Daha önceden ateşli nütropeni ataklarında alışılmış sağaltım, hastaneye yatış ve geniş yelpazeli antibiyotiklerle yapılmaktaydı. Geniş yelpazeli beta-laktam antibiyotik ve amikasinin birlikte kullanımı, nütropenili kanser hastalarında gram negatif bakterilere karşı etkinliği ve direnç azlığı nedeniyle genel sağaltım yaklaşımıydı. Ancak seftazidim, sefepim ve karbapenem gibi geniş yelpazeli antibiyotiklerle yapılan tekli sağaltımın da en az ikili/üçlü sağaltım kadar etkili, daha az maliyetli ve yan etki bakımından daha güvenli olduğu bulundu. Bu konu üzerine hastanemiz Çocuk Hematoloji koğuşunda daha önce yapılan çalışmada⁶⁰ sağaltım başarısı açısından anlamlı fark bulunmamış, hatta amikasinle kullanımın böbrek hasarı yönünden tehlikeli olduğu belirtilmiştir.

Hastanemizde Çocuk Hematoloji-Onkoloji koğuşlarında yapılan başka bir çalışmada ateşli nütropeni atağında sefepim ya da piperasilin-tazobaktam kullanımı değerlendirilmiş, anlamlı fark bulunamamıştır.⁷²

Töret ve arkadaşlarının çalışmasında ise kanserli çocuk hastalarda tekli sağaltımın atakların %32'sinde yeterli olduğu belirlenirken, atakların %68'inde iki ya da daha çok antibiyotik ve bazı ataklarda deneysel başlanan antibiyotiklerin değiştirilmesi gerekmiştir.²¹

2013'te yayınlanan önemli bir incelemede ateşli nütropenide beta-laktamlar ile yapılan tekli sağaltım ve beta-laktamların amikasin ile kullanımı arasında anlamlı fark gösterilememiştir.⁸¹ Yıldırım ve arkadaşları çocuk ALL ve AML hastalarında piperasilin-tazobaktam + amikasin ve karbapenemleri karşılaştırmışlar, sağaltım başarısı açısından fark görmemişlerdir.⁸²

Karaman ve arkadaşları 2012 yılında kanserli çocuk hastaları inceledikleri çalışmada tek başına kullanılmak üzere piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sülbaktamı karşılaştırmışlar ve ateşli nötropenin ilk sağaltımında her iki ilacı da güvenilirlik ve başarı açısından eşit bulmuşlardır.⁸³ Aynı yıl Demirkaya ve arkadaşları kanserli çocuk hastaları inceledikleri çalışmada piperasilin-tazobaktam + amikasin ve sefoperazon-sülbaktam + amikasin karşılaştırmış, her iki sağaltım seçeneğini de eşit derecede etkili ve güvenli bulmuşlardır.⁸⁴ Demir ve arkadaşları katı tümör ve lenfomalı çocuk hastalarda sefoperazon-sülbaktam ile karbapenemleri tekli kullanımda bütün çocukluk çağı kanserlerinde karşılaştırmış ancak yine anlamlı bir fark saptamamışlardır.⁸⁵

Çocuklar ve erişkinlere yönelik kılavuzlarda ortak karar, genel durumu iyi olan hastada tek başına ateşin, sağaltımı değiştirmek ya da genişletmek için bir neden olmadığı yönündedir. Elbette genel durum izleminin yakın gözlemlenmesi mutlaka gereklidir. Klinik durumdaki değişiklikler (kan basıncında düşme ya da solunum sıkıntısı gibi) sağaltımı genişletme ya da değiştirme kararını verdirtir. Bir mikrobun ateş kaynağı olduğu düşünülen hastalarda mikrop karşıtı sağaltım belirlenen etkeni hedefleyecek biçimde değiştirilmelidir. Yüksek riskli ateş ve nötropenin ilk sağaltımı için uygun geniş etki kapsamının korunmasının gerekli olup olmadığı ya da hasta hala nötropenili iken antibiyotik seçimine odaklanmanın mümkün olup olmadığı açık değildir. Deneysel sağaltımın sürmesi halinde geniş etki kapsamını korumak ve deneysel sağaltımın kesilmesine yönelik ölçütler karşılandığında sağaltımı daraltmak uygun bir yaklaşım olacaktır.¹

Erişkinler için geçerli kılavuzlarda, ısrarla süren ya da yineleyen ateşte 4-7 günde nötropeni de sürüyorsa deneysel mantar karşıtı sağaltım önerilmektedir. Çocuklar için oluşturulan kılavuzlarda da ateşli nötropeni 96 saat sürerse deneysel mantar karşıtı sağaltım gündeme gelmektedir.¹

İlaça dirençli etkenlerin neden olduğu yayılımcı mantar enfeksiyonları, ağır bağışıklık baskılayıcı kanseri olan hastalarda büyük bir tehdittir. Koruyucu ya da deneysel sağaltımlar direnç gelişiminde büyük bir itici güç olan mantar karşıtı ilaçlara uzun süreli maruz kalma ile sonuçlanmaktadır. Uzun süreli kateter kullanımı, bazı mantar karşıtı ilaçların doğrusal olmayan farmakokinetiği, nötropeni, yoğun bağışıklık baskılanmasının farklı biçimleri ve ilaç hasarı direnç gelişimine katkıda bulunan diğer etmenlerdir. Benzer kimyasal yapılara ve etki mekanizmalarına sahip tarımsal ve endüstriyel mantar ilaçlarının

yaygın kullanımı, dört kıtadan bildirilen bazı ilaca dirençli mantarlar, özellikle azole dayanıklı aspergillus türleri için çevresel kaynakların gelişmesine neden olmaktadır. Dirençli tiplerin çoğunda bulunan TR34/L98H mutasyonu, bu direncin çevresel kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. *Candida auris* gibi doğal dirençli yeni mantarların ortaya çıkması, yeni bir halk sağlığı sorunudur.

Mantar karşıtı ilaç direncinin en yaygın mekanizması, hücre içi ilaç derişimini azaltan hücre dışına atım pompalarının uyarılmasıdır. Diğer direnç mekanizmaları arasında ilaç hedefinin aşırı ifadesi (*ekspresyonu*), tükenmesi ya da değişmesi bulunmaktadır. Moleküler yöntemlerin kullanımı ile dirence neden olan genlerin ya da mutasyonların saptanması, bazı olgularda daha iyi klinik ön görü sağlayabilir. Dirençli mantar enfeksiyonlarına yönelik sağaltım seçenekleri sınırlıdır ve yeni mekanizmalara sahip ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.⁸⁶

Uzunca bir süre ateş ve nötropeni için deneyimsel mantar karşıtı ilaç başlanması yaklaşımı, yayılımcı mantar enfeksiyonu olmadığı zamanlarda gereksiz maliyet nedeni olarak görülmüştür. Bu sağaltıma başlarken önleyici bakış açısıyla kanda mantar belirteçleri ya da çeşitli görüntülemeler (USG/BT) kullanılabilir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda koruyucu levofloksasin uygulanmasının ateşli nötropeni gelişimi ve buna bağlı ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak çocuk hastalarda kısıtlı çalışma vardır.¹

Hastanemizde çocuk AML hastalarında başlangıç sağaltımı aşamasında koruyucu olarak piperasilin-tazobaktam ya da sefepim ve vorikonazol uygulanmasının enfeksiyon ilişkili ölüm oranlarını azaltabileceği öngörülmüştür.⁸⁷

Lösemi hastaları ve kök hücre aktarım hastalarında çoğul dirençli bakterilerin (özellikle karbapenemlere) üremesi, geriye kalan tek sağaltım seçeneği olarak yeni ilaçların kullanımına yol açar. Bunlar arasında kolistin/polimiksin B, tigesiklin, fosfomisin ve çeşitli gram pozitif karşıtı ilaçlar bulunur. Ancak lösemili hastalarda bu ilaçların kullanımına ilişkin veriler yetersizdir.⁸⁸

Son yıllarda düşük riskli hastalar için ağızdan ya da damar içi sağaltımla ayaktan izlem oldukça desteklenmektedir. Çocuklara yönelik yapılan çalışmalarda erken taburculuk ile süren yatış arasında güvenilirlik açısından da anlamlı fark bulunmamıştır. Her ne kadar az sayıda hasta üzerine olsa da ağızdan antibiyotik sağaltımı hakkında ileri dönük yapılan bu

çalışmalar destekleyici bulunmuştur. Buna ek olarak, düşük riskli ateşli nötropenili hastaların ayaktan sağaltımı, yatan hasta yönetiminin aksine sağlık maliyetlerinde büyük bir azalma ile ilişkilidir. Hem hastalar hem de aileler, ev ortamının fiziksel aktivite, benlik saygısı ve aile aktiviteleri üstünde olumlu bir etkiye sahip olduğunu bildirmesine rağmen, bazı aileler nötropeni atakları için yatarak sağaltım almayı daha etkili bulmuştur.¹

Toronto'da Cheng ve arkadaşları kanserli çocuk hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi için dört farklı ateşli nötropeni yönetimi (bütün sağaltımı hastanede yatarak almak, erken taburculuk, poliklinikte ağızdan ya da poliklinikte damar içi sağaltım almak) seçeneğine göre aileler ve hastalar arasındaki seçimi araştırmışlar; ayaktan damar içi sağaltım almak ve erken taburculuk, bütün sağaltımı hastanede yatarak almak ya da poliklinikte ağızdan sağaltım almaya göre yaşam kalitesi bakımından daha iyi bulunmuştur.⁸⁹

Ayaktan hasta sağaltımının hasta ve ailenin yaşam kalitesini artıracaklarını gösteren çalışmalarda ailelerin çoğu, çocuklarının ateşli nötropenilerini hastane ortamı dışında yönetme konusunda kaygı duymaktadırlar.⁹⁰

2.9.3 Sağaltımı Sonlandırma

Ateşli nötropeni için kanıta dayalı, çocuk hastalara yönelik kılavuzlar;⁷⁸ hastanın en az 24 saat boyunca ateşsiz, kan kültürünün en az 48 saattir üremesiz ve kemik iliği iyileşmesi kanıtına sahip olması gerektiğinden söz eder. Nötrofil sayısı, kemik iliği iyileşmesinin bir işareti olarak da kullanılır. Önceki çalışmalar, nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ ile taburcu edilen hastaların, 7 günden uzun süren nötropeni durumunda bile, enfeksiyon açısından artmış risk altında olmadığını göstermiştir. Ayrıca, bu öneriye uymanın, gereksiz sağlık hizmeti kullanımını ve hastane bulaşını azaltma olasılığı vardır.⁹¹

Başlangıçtaki deneyimsel sağaltımın başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede enfeksiyon etkeni üretilebilirse, sağaltım uygun biçimde değiştirilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş yelpazeli, psödomonas karşıtı sağaltımın etki alanı daraltılmamalıdır. Bunun gerekçesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden çok etkenle bakteremi gelişme olasılığının var olmasıdır.

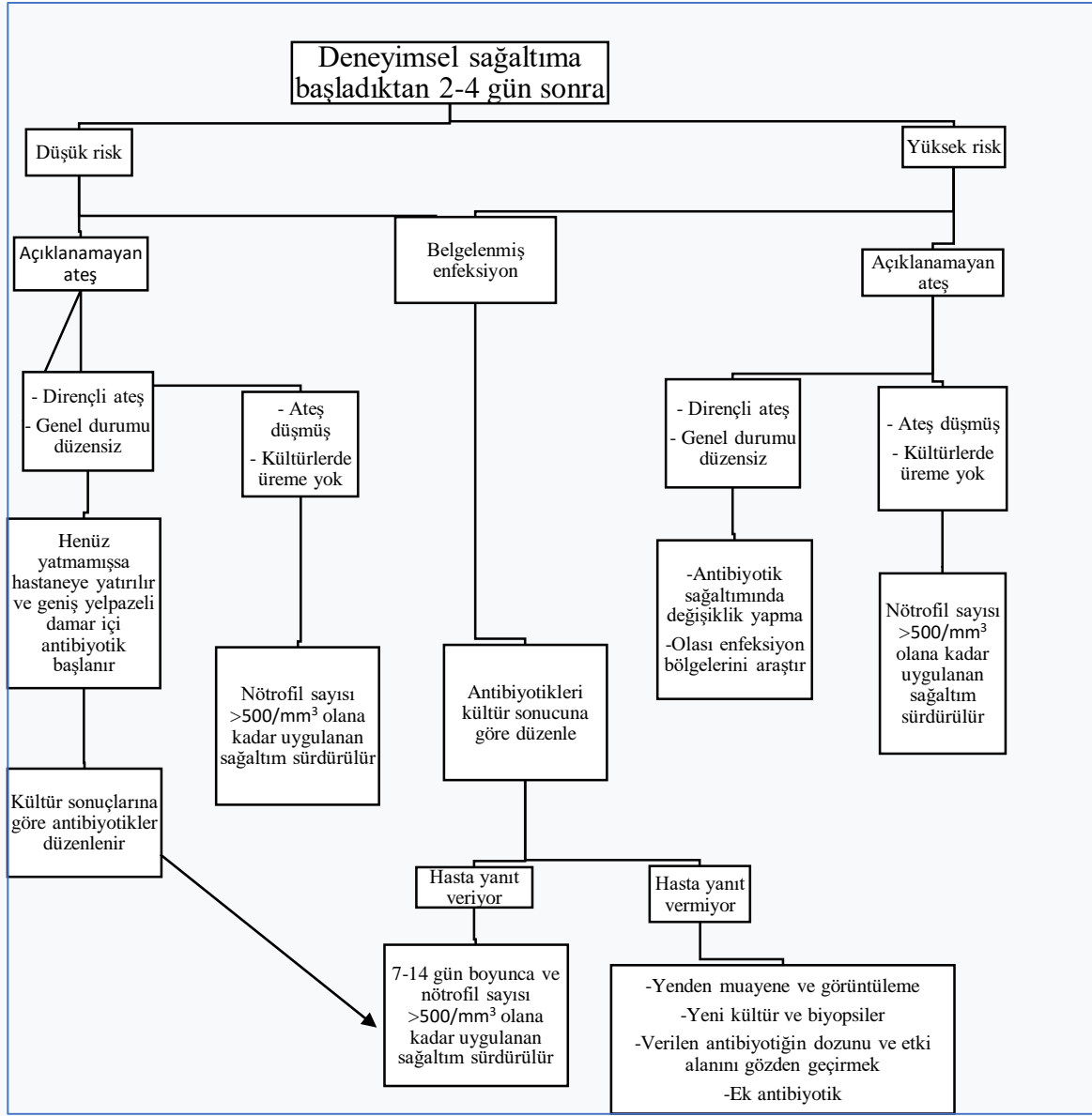
İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda sağaltım: Etkenin üretilmediği, ancak hastanın ateşinin düşüp genel durumunda düzelme saptanan ve nötropenisi düzelme yolunda olan, diğer bir deyişle düşük risk sınıflamasına geçen hastalarda damar içi antibiyotikler sonlandırılarak yerine ağızdan siprofloksasin ve amoksisilin-klavulonik asit sağaltımına

başlanabilir.⁹² Çocuk yaş kümesinde bu iki antibiyotik yerine bir üçüncü kuşak sefalosporin olan sefiksim kullanılabilir. Bu dönemde hasta taburcu da edilebilir ancak bu hastaların gerekli olduğunda kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Ateşsiz olan hasta hala yüksek risk kümesinin özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması durumunda bu hastalarda toplam 7-10 gün olmak üzere başlangıçtaki damar içi sağaltım sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise damar içi sağaltımın süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar ($>500/\text{mm}^3$) uzatılır.

72. saatte ateşi süren hastalarda sağaltım: İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı sağaltım yedinci güne kadar sürdürülür. Bu dönemde hasta olası enfeksiyon etkenlerini saptamak için yeniden değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda 3-5. günde başlangıçtaki deneyimsel sağaltımda değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozit almayan hastalarda sağaltıma bu antibiyotiğin eklenmesi, başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türeviden verilmesi şeklinde de olabilir. Başlangıç sağaltımında deneyimsel glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde gram pozitif bakteri üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir. Öte yandan 72. saatin sonunda gram pozitif bir etken saptanmadan, yalnızca ateşin sürmesi gerekçesiyle, sağaltıma deneyimsel glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.⁵

Daha önce yapılan iki çalışmada, sağaltımın nötrofil sayısının yükselmesinden önce sonlandırılmasının bakteri enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranlarını artırmadığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar düşük bakteri enfeksiyonu riski olan çocuk hastalar üzerinedir. Birçok ileriye ya da geriye dönük çalışmada, uzun süreli nötropenisi olan hematolojik kanser hastalarında nötropeni sürüyorken sağaltımın sonlandırılması, yineleyen ateşe neden olabilmekle birlikte, antibiyotik sağaltımının yeniden başlaması halinde ölüm oranının artmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak ECIL-4 önerisi⁸⁸, nötropeni sürse bile ateş sona erdiyse sağaltımı sonlandırmak olmuştur. Ancak ateş ve baktereminin sık yinelemesinden dolayı bunu etik bulmayan hekimler de vardır. Aguilar-Guisado ve arkadaşları, 2017'de yaptıkları çalışmada hematolojik kanserli ve yüksek riskli ateşli nötropenisi olan, mikrobiyolojik belgelenme olmayıp ateşi süren ancak klinik açıdan iyi

durumdaki hastalarda nötrofil sayısının normale dönmesini beklemeden sağaltımın sonlandırılmasını desteklemiştir.⁹³



2.Çizim. Deneyimsel sağaltıma başladıktan 2-4 gün sonrası için akış ağı.²²

Beş gün boyunca ateş belirtisi olmadığında, sağaltım değişimine gerek duyulmadığında, kültürde üretilen etkenler yeni alınan kültürlerde üremediğinde, hastanın kliniği ve laboratuvar değerleri iyileştiğinde ve antibiyotik sağaltımının sonlandırılmasından sonraki ilk yedi günde yineleme olmadığında sağaltım başarılı kabul edilir.⁹⁴

Mantar karşıtı sağaltımın sonlandırılma zamanı hakkında fikir birliğine varılamamıştır. Bazı araştırmacılar nütropeni düzelene kadar sağaltımı sürdürüp öyle sonlandırmayı

önerirken bazıları ise sonlandırmadan önce tomografi kontrolü yapmanın daha güvenli olduğunu savunmaktadır. Henüz net bir fikir birliğine varılamamıştır.¹

2.10 Kanser Hastalarında Covid-19

Her ne kadar çalışmamızın ana başlığından uzak olsa da dünyamızın şundaki durumunu, bir pandemi sürecinde yaşıyor oluşumuzu göz ardı edemeyiz. Çin ve dünyanın geri kalanı şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak bilinen yeni bir *Betacoronavirus* salgını yaşıyor.

Kanserli hastalar hem kanserleri hem de kimyasal sağaltım ya da cerrahinin neden olduğu bağışıklık baskılanmaları nedeniyle kansersiz bireylere göre enfeksiyona daha duyarlıdır. Bu nedenle, bu hastalar artmış COVID-19 riski altında olabilir ve hastalığın ilerleyişi daha kötü olabilir. Bu konuda erişkin hastalar üzerine Çin’de yapılan güncel bir araştırmada⁹⁵ 18’i kanser hastası olan 1590 hasta incelenmiş, COVID-19 enfeksiyonunun kanserli hastalarda çok daha ciddi ve öldürücü ilerlediği gözlemlenmiştir.

Bu nedenle, bu COVID-19 krizinde ve gelecekteki ciddi bulaşıcı hastalık saldırılarında kanser hastaları için üç ana yöntem önerilmiştir. İlk olarak, yerel salgın olan bölgelerde kimyasal sağaltımın ya da durağan haldeki kanser için cerrahinin kasıtlı olarak ertelenmesi düşünülmelidir. İkinci olarak, kanser ve kanserden kurtulan hastalar için daha güçlü kişisel koruma önlemleri alınmalıdır. Üçüncüsü, kanser hastaları SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunda daha yoğun gözetim ya da sağaltım düşünülmelidir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Hematolojisi Bilim Dalları tarafından, Aralık 2006 - Aralık 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML) tanısıyla izlenen çocuk hastalara ilişkin verilerin geriye dönük olarak değerlendirilmesiyle yapıldı.

Verilere, hasta dosyaları ve hastanenin bilgi kayıt dizgesi (HUY ve *Nucleus*) kapsamındaki tıbbi bilgi kayıtları, hemşire gözlemleri, laboratuvar inceleme sonuçları, görüntüleme sonuçları, çıkış özetleri ve benzeri diğer kayıt belgeleri incelenerek ulaşıldı.

Hastanemizin çocuk hematoloji koğuşunda 2006-2019 yılları arasında yeni tanı almış ALL, AML, bu hastaların yinelemesi ve az sayıda lösemi hastasının kök hücre aktarımı nedeniyle yatışlarındaki 1.118 ateşli nötropeni dönemi geriye dönük olarak çalışmaya alındı.

Hastalarda mutlak nötrofil sayısının (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olması ya da $500-1.000/\text{mm}^3$ arasında olup 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesinin beklenmesi, ayrıca beden sıcaklığının koltuk altından bir kez $38\text{ }^\circ\text{C}$ 'den yüksek ya da en az bir saat $37,5\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üstünde olması ateşli nötropeni olarak nitelendi.

Araştırma kapsamındaki hastalar yaş, cinsiyet, tanı yaşı, tanı tarihi, tanı (ALL, AML, yineleyen ALL, yineleyen AML), risk kümesi (SR, MR, HR), ölüm, yineleme özellikleri, Down sendromu varlığı, kateter varlığı durumlarına göre ayrılarak incelendi. Hastaların ateşli nötropeni dönemlerinde alınan kan, kateter, idrar ve diğer kültür incelemeleri değerlendirildi. Hastalara uygulanan sağaltım ve yanıt durumu incelendi.

Hastaların ateşli nötropeni dönemi başvurusunda, enfeksiyon odağı yönünden, özellikle kulak, burun, sinüs, üst ve alt solunum yolu, sindirim dizgesi, üreme ve boşaltım dizgesi, merkezi sinir dizgesi ve merkezi toplardamar kateterine ilişkin fizik inceleme bulguları kaydedildi. Ayrıca tam kan sayımı ve biyokimya incelemeleri ve kan kültürü (çevresel toplardamar ve varsa merkezi toplardamar kateterinden) için kan örneği ve varsa fizik incelemede enfeksiyon odağı olduğu düşünülen yerlerden ek örnekler alındı. Sürgün olan hastalarda dışkıda antijen testleri ile rotavirüs, adenovirüs taramalarının sonuçları kaydedildi. Az sayıda hastada CMV kopya sayısı da kaydedildi. Bazı hastalarda, bulgularına göre idrar kültürü ve görüntüleme istendi.

Tanı kümeleri ALL, AML, yineleyen ALL ve yineleyen AML olarak bölümlendi. Ayrıca her tanı kümesi de standart risk (SR), orta risk (MR), yüksek risk (HR) olarak üç risk alt kümesine ayrıldı.

Hastaların izlem dönemi (Aralık 2006 - Aralık 2019) boyunca hastalık yapıcı (*patojen*) etkenlerin dağılımı ve deneysel (*ampirik*) olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç özelliklerinde olabilecek değişikliklerin daha iyi belirlenebilmesi amacıyla, izlem süresi üç döneme (2006-2010, 2011-2014, 2015-2019) ayrılarak incelendi.

3.1 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, *IBM SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)* paket programıyla yapıldı. Normal dağılıma uygunluk *Shapiro Wilk* testiyle değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (25-75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi.

Kümeler arasındaki farklılık araştırılırken, normal dağılımlı olmayan sayısal değişkenler için *Kruskal Wallis* tek yönlü *varyans analizi* ve *Dunn's* çoklu karşılaştırma testi, kategorik değişkenler için *Fisher kıkare*, *Yates kıkare*, *Pearson kıkare* ve *Monte Carlo kıkare testi* kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler *Spearman korelasyon analizi* ile belirlendi. Deneysel antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarının dönemlere göre karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. İki yönlü varsayımların incelenmesinde $p < 0.05$ değeri istatistiksel önemlilik için yeterli sayıldı.

4 BULGULAR

4.1 Genel bakış

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi çocuk hematolojisi koğuşunda 2006-2019 yılları arasında yeni tanı ALL, AML hastası olan 274, yineleyen ALL, yineleyen AML hastası olan 36 hasta olmak üzere kimyasal sağaltım almakta olan 310 hastanın 1.118 ateşli nötropeni dönemi geriye dönük olarak incelendi. Hastaların izlem dönemi boyunca etkenlerin dağılımı ve deneysel (*ampirik*) olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç özelliklerinde olabilecek değişikliklerin daha iyi belirlenebilmesi amacıyla izlem süresi üç döneme ayrılarak incelendi (7. çizelge).

7.Çizelge. Akut lösemili çocuk hastaların ve ateşli nötropenili atakların yıllara göre dağılımı.

Dönemler	Yıl aralığı	Hasta sayısı n(%)	Ateşli nötropeni dönemi sayısı n (%)
1	2006-2010	108 (34,8)	375 (33,5)
2	2011-2014	117 (37,8)	403 (36)
3	2015-2019	85 (27,4)	340 (30,5)
Toplam	2006-2019	310 (100)	1.118 (100)

Hastalara ilişkin özellikler, tanıları (ALL, AML, yineleyen ALL ve yineleyen AML) ve sağaltım dönemlerine göre karşılaştırıldı (8. çizelge).

Çalışmadaki üç dönem arasında yaş, cinsiyet, kateterli hasta sayısı, Down sendromu tanıli hasta sayısı, ateşli nötropeni nedenli hastane yatışı sayısı, tanı kümelerine göre dağılım, risk kümelerine göre dağılım istatistiksel olarak benzerdi. Yineleyen hastalar dışlandığında başlangıç sağaltımı (*indüksiyon*) evresi ölüm oranı açısından dönemler arasında (p) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Son dönemde başlangıç sağaltımı evresi ölümü gözlenmedi (8. çizelge).

8.Çizelge. Akut lösemili çocuk hastaların genel özelliklerinin dönemlere göre dağılımı.

Genel özellikler	1. dönem n=108 Ortanca (25-75 p) n (%)	2. dönem n=117 Ortanca (25-75 p) n (%)	3. dönem n=85 Ortanca (25-75 p) n (%)	p
Tam yaşı (ay)	68 (41-137,5)	66 (28-138)	59 (35-137,5)	0,683
Hasta başına ateşli nötropeni sayısı	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-5)	0,057
Cinsiyet				0,160
Erkek	66 (61,1)	60 (51,3)	54 (63,5)	
Kız	42 (38,9)	57 (48,7)	31 (36,5)	
Erkek/kız	1,57	1,05	1,74	
Kateteri olan hasta sayısı	90 (83,3)	97 (82,9)	76 (89,4)	0,384
Down sendromu olan hasta sayısı	6 (5,6)	6 (5,1)	5 (5,9)	1,000
Tamlar				0,257
ALL	73 (67,6)	81 (69,2)	65 (76,5)	
AML	21 (19,4)	18 (15,4)	16 (18,8)	
Y-ALL	11 (10,2)	11 (9,4)	3 (3,5)	
Y-AML	3 (2,8)	7 (6)	1 (1,2)	
Risk kümeleri				0,747
SR	31 (28,7)	34 (29,1)	24 (28,2)	
OR	64 (59,3)	62 (53)	46 (54,1)	
YR	13 (12)	21 (17,9)	15 (17,6)	
Yeni tanı hastalarda başlangıç sağaltım evresinde ölen hasta sayısı	5/94 (5,3)	6/99 (6)	0/81 (0)	0,076

Y-ALL: Yineleyen ALL, Y-AML: Yineleyen AML, SR: Standart risk, OR: Orta risk, YR:

Yüksek risk

Bütün ölümler nedenleri ve sağaltımın hangi evresinde gerçekleştiğinden bağımsız olarak incelendiğinde dönemler arasında istatistiksel anlamlılıkta farklılık saptanmadı (9. çizelge).

9.Çizelge. Ölüm nedenlerinin dönemlerdeki dağılımı.

Ölüm nedeni	1. dönem (n=108) n (%)	2. dönem (n=117) n (%)	3. dönem (n=85) n (%)	Toplam (n=310) n (%)	p
Toksosite	0 (0)	4 (3,4)	1 (1,2)	5 (1,6)	0,066
Enfeksiyon	12 (11,1)	11 (9,4)	3 (3,5)	26 (8,3)	
Yanıtız (Refrakter) hastalık	9 (8,3)	4 (3,4)	3 (3,5)	16 (5,2)	
Bütün ölümler toplamı	21 (19,4)	19 (16,2)	7 (8,2)	47 (15,1)	

Enfeksiyon ilişkili ölüm sayıları açısından, dönemler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (10. çizelge).

10.Çizelge. Enfeksiyonla ilişkili ölümler ve tüm ölümlerin dönemlerdeki dağılımı.

Toplam ölüm sayısı	1. dönem (n=21) n (%)	2.dönem (n=19) n (%)	3.dönem (n=7) n (%)	Toplam (n=47) n (%)	p
Enfeksiyon ilişkili ölüm sayısı	12 (57,1)	11 (57,8)	3 (42,8)	26 (55,3)	0,197

Yeni tanı ölümler ayrı olarak incelendiğinde, 219 akut lenfoblastik lösemili hastanın 1'ini toksisite, 14'ünü enfeksiyon, 1'ini ise refrakter hastalık nedeni, 55 akut myeloid lösemili hastanın 3'ünü toksisite, 6'sını enfeksiyon, 1'ini refrakter hastalık nedeni kaybettik. Ölüm sayılarının düşük olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Yeni tanı lösemili hastalarda genel ölüm oranı %9,4, enfeksiyon nedeni ölüm oranı %7,2 saptandı.

Hastaların 12'sinde ateşli nötropeni nedeniyle hastaneye yatış gözlenmedi. Diğer hastaların tanılarına göre toplam atak sayıları 11. çizelgede gösterilmiştir. ALL'de sürdürme (*idame*) dönemi öncesinde yaklaşık 7-8 ay süreyle sağaltım verilirken, AML'de bu süre yaklaşık 3-4 aydır.

11.Çizelge. Hasta başına düşen ateşli nötropeni atağı sayılarının tanılara göre dağılımı.

Ateşli nötropeni dönem (atak) sayısı	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ALL	24	39	43	51	21	11	8	9	3	2
AML	2	3	20	12	12	4	-	-	-	-
Yineleyen ALL	1	4	4	6	2	1	2	-	1	2
Yineleyen AML	2	3	1	3	2	-	-	-	-	-
Toplam	29	49	68	72	37	16	10	9	4	4

Ateşli nötropeni nedenli hastane yatışları tanılara göre incelendiğinde, ALL ve yineleyen ALL hastalarında ateşli nötropeni dönemi (*atak*) sıklığının, AML ve yineleyen AML hastalarına göre yüksek olduğu görüldü (11. çizelge).

12.Çizelge. Ateşli nötropenide tanı kümelerine göre tanı yaşları ve ateşli nötropeni atak sayısı.

Tanı	Tanı yaşı (ay) Ortanca (25-75 p)	Hasta başına atak sayısı Ortanca (25-75 p)
ALL	55 (35-115)	3 (2-4)
AML	84 (35-156)	4 (3-5)
Yineleyen-ALL	96 (77-164,5)	4 (2-5,5)
Yineleyen-AML	146 (95-168)	3 (2-4)

Lösemili hastalar tanı ya da yineleme sırasında kötü doğallı (*malignite*) ilişkili ateş ile de gelebildiklerinden bu dönemdeki ateşli nötropeni atakları ayrıca değerlendirildi. Ateşli nötropeni ataklarının %72,8'inde ateş odağı klinik ve mikrobiyolojik olarak saptanamadı (13. çizelge).

13.Çizelge. Enfeksiyon nedeniyle ilk yatışlardaki nedenlerin dağılımı.

İlk ateşli nütropeni klinik tanılar	(n=298) n (%)
Nedeni bilinmeyen ateş	129 (43)
Hastalık ateşi	88 (29,5)
Sepsis	24 (8)
Akciğer yangısı	19 (6,3)
Bakteremi	9 (3)
İdrar yolu enfeksiyonu	7 (2,3)
Apse	7 (2,3)
Selülit	4 (1,3)
Mukozit	3 (1)
Tiflit	3 (1)
Sürgün	2 (0,6)
Kateter enfeksiyonu	2 (0,6)
Yemek borusu yangısı	1 (0,3)

Ateşli nütropeni nedeniyle hastaneye yatırılarak sağaltım verilen 310 hastanın 1.118 ateşli nütropeni döneminin 596'sında (%53,5), odağı belirlenemeyen ateş saptandı. Hastalık ateşi ya da çoğunlukla *sitarabine* bağlı olduğu düşünülen ve özellikle sağaltımın erken döneminde görülen ilaç ateşi, 96 (%8,5) ateşli nütropeni dönemine yol açan neden olarak belirlendi.

Bakteremi 25 (%2,2) ateşli nütropeni döneminde saptanırken, klinik bulguların da eşlik etmesiyle, sepsis 91 (%8,1) dönemde tanımlandı. Akciğer yangısı (*pnömoni*), iki ateşli nütropeni döneminde tiflit ya da idrar yolu enfeksiyonuna eşlik etmek üzere 84 (%7,5) kez gözlemlendi. İdrar yolu enfeksiyonu, ikisi akciğer yangısı ya da mukozite eşlik etmek üzere 73 (%6,5), kateter enfeksiyonu 49 (%4,3) kez görüldü.

Ateşli nütropeni dönemlerinde deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, 8 kez apse, 15 kez selülit, 5 kez yara yeri enfeksiyonu, 1 kez zona olmak üzere 29 (%2,6) kez; sindirim dizgesi enfeksiyonları, 1 kez bağırsak tıkanması (*ileus*), 4 kez yemek borusu yangısı (*özefajit*), biri akciğer yangısına eşlik etmek üzere 15 kez tiflit, 17 kez sürgün olmak üzere

70 (%6,2) kez gözlemlendi. Ayrıca biri idrar yolu enfeksiyonuna eşlik etmek üzere 33 (%2,9) kez de mukozit saptandı (14. çizelge).

14.Çizelge. Hastaneye ateşli nötropeni nedenli bütün yatışların nedenlere göre dağılımı.

Klinik tanı	Ateşli nötropeni atak sayısı n=1118
Akciğer yangısı	82
Apse	8
Bakteremi	25
Boğaz enfeksiyonu (farenjit)	3
Hastalık - ilaç ateşi	96
HSV ensefaliti	1
Bağırsak tıkanması (ileus)	1
İdrar yolu enfeksiyonu	71
İdrar yolu enfeksiyonu + akciğer yangısı	1
Kateter enfeksiyonu	49
Mukozit	32
Mukozit + idrar yolu enfeksiyonu	1
Nedeni bilinmeyen ateş	596
Selülit	15
Sepsis	91
Beyin apsesi + kalpte vejetasyon + aspergillom	1
Sürgün	17
Tiflit	14
Orta kulak enfeksiyonu	1
Tiflit + akciğer yangısı	1
Vena kava inferiorda trombüs	1
Yara yeri enfeksiyonu	5
Yemek borusu yangısı	4
Zona zoster	2
Toplam	1118

Bazı hastalarda aynı anda birden çok ateş odağı vardı.

4.2 Üretilen etkenler

Akut lösemili çocuk hastalarda ateşli nötropeni ataklarında kan kültürlerindeki üreme oranlarının dönemlere göre dağılımı 15. çizelgede gösterilmiştir. Yıl dönemleri arasında, kan kültürlerinde etken üremesi oranlarında görülen farklılık -ve artış- istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

15.Çizelge. Akut lösemili çocuk hastalarda kan kültürlerindeki üreme oranlarının dönemlere göre dağılımı.

Kan kültürü	1. dönem (n=804) n (%)	2. dönem (n=754) n (%)	3. dönem (n=379) n (%)	Toplam (n=1.937) n (%)	p
Üreme	43 (5,3)	72 (9,5)	67 (17,6)	182 (9,3)	0,001

Akut lösemili çocuk hastalarda ateşli nötropeni ataklarında kateter kültürlerindeki üreme oranlarının dönemlere göre dağılımı 16. çizelgede gösterilmiştir. Yıl dönemleri arasında, kateter kültürlerinde etken üremesi oranlarında görülen farklılık -ve artış- istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$).

16.Çizelge. Akut lösemili çocuk hastalarda kateter kültürlerindeki üreme oranlarının dönemlere göre dağılımı.

Kateter kültürü	1. dönem (n=467) n (%)	2.dönem (n=533) n (%)	3.dönem (n=264) n (%)	Toplam (n=1.264) n (%)	p
Üreme	34 (7,2)	53 (9,9)	49 (18,5)	136 (10,7)	0,006

Kan ve kateter dışında, idrar ve diğer yerlerden üretilen etkenler de göz önüne alındığında, toplam üreme olan örnek sayısı 334 olmakla birlikte, üremelerin bir bölümü aynı hastadaki çoğul üremelerden kaynaklanmıştır. 17. çizelgede bütün bu üremelerin dönemlere göre dağılımı gösterilmektedir. Bin yüz on sekiz ateşli nötropeni döneminde, kan, kateter, idrar ve diğer kültür örneklerinde, klinik olarak anlamlı toplam 303 (%27,1) üreme olduğu belirlendi. Dönemlere göre ataklardaki üreme oranlarındaki artış anlamlıydı.

17.Çizelge. Ateşli nötropeni ataklarında saptanan etkenlerin dönemlere göre dağılımı.

	1. dönem (n=375)	2. dönem (n=403)	3. dönem (n=340)	Toplam (n=1.118)	p
Kan, kateter, idrar, diğer	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Üreme	76 (20)	111 (27,5)	116 (34,1)	303 (27,1)	0,004

Üreyen bakterilerin gram pozitif ve negatifliklerine göre dönemler arasında dağılımı 18. çizelgede gösterilmiştir. Ateşli nötropeni etkeni olarak her dönemde ve toplamda en sık görülen etkenlerin gram negatif bakteriler, ikinci sıklıkta görülen etkenlerin gram pozitif bakteriler olduğu belirlendi. Üretilen etkenlerin dağılımı açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

18.Çizelge. Üreyen gram pozitif ve negatif bakterilerin dönemlere göre dağılımı.

Etken kümeleri	1. dönem (n=78)	2. dönem (n=106)	3. dönem (n=113)	Toplam (n=297)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Gram pozitif bakteri	22 (28,2)	30 (28,4)	38 (33,7)	90 (30,3)	0,633
Gram negatif bakteri	56 (71,8)	76 (71,6)	75 (66,3)	207 (69,7)	

Dönemlerin tamamında 5 (%1) kez virüs (adenovirüs, rotavirüs, CMV), 4 (%0,8) kez havacıl olmayan bakteri (*Clostridium difficile*), 18 (%5,3) kez de küf ve maya mantarı (*Aspergillus* türleri, *kandida* türleri, *Pneumocystis jirovecii*, *Saprochaete capitata*) saptandı (19. çizelge).

Gram pozitif bakteri üremesinin olduğu 90 kültür örneğinde önde gelen etken, koagülaz negatif stafilocoklar başta olmak üzere stafilocoklardı (49, %54,4). Gram negatif bakteri üremesinin olduğu 207 örnekteyse *E. coli* (95, %45,8) önde gelen etkendi (19. çizelge).

19.Çizelge. Saptanan etkenlerin dönemlere göre dağılımı.

Ateşli nötropeni sayısı	1. dönem (n=375)	2. dönem (n=403)	3. dönem (n=340)	Toplam (n=1.118)
Etkenler	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gram pozitif bakteriler				
<i>Bacillus anthracis</i>	1	-	-	1
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	1	1
<i>Bacillus spp.</i>	-	-	3	3
<i>Bacillus thuringiensis</i>	-	-	1	1
<i>Enterococcus aeruginosa</i>	-	1	-	1
<i>Enterococcus faecium</i>	4	3	4	11
<i>Enterococcus galinarum</i>	-	-	1	1
<i>Micrococcus luteus</i>	1	4	1	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3	1	5
<i>Staphylococcus auricularis</i>	-	-	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	8	16	34
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	2	4	8
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-	1	1
<i>Streptococcus alactolyticus</i>	-	1	-	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1	4	3	8
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	-	-	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	4	-	6
Gram negatif bakteriler				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	4	4
<i>Acinetobacter iwofii</i>	1	-	-	1
<i>Acinetobacter junii</i>	1	-	-	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	-	-	1	1
<i>Citrobacter farmerii</i>	-	-	1	1
<i>Citrobacter youngae</i>	-	1	-	1
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	-	1	-	1
<i>Escherichia coli</i>	26	35	34	95
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	5	1	9
ESBL(+) <i>E. coli</i>	1	2	4	7

ESBL(+) <i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	1	3	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	2	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	18	15	45
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	-	-	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	4	6
<i>Proteus vulgaris</i>	2	-	-	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8	12	24
<i>Pseudomonas mendocina</i>	-	1	-	1
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	-	-	1
<i>Pseudomonas putida</i>	1	-	-	1
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	1	0	2
<i>Ralstonia picketti</i>	-	-	1	1
<i>Salmonella enteritidis</i>	-	-	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	-	-	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	3	3
Havacıl olmayan bakteriler				
<i>Clostridium difficile</i>	-	3	1	4
Virüsler				
Adenovirüs	-	1	-	1
Rotavirüs	-	3	-	3
Sitomegalovirüs	1	-	-	1
Mantarlar				
<i>Aspergillus spp.</i>	-	1	-	1
<i>Candida albicans</i>	-	1	3	4
<i>Candida guilemondi</i>	1	1	-	2
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1	-	4
<i>Candida spherica</i>	-	-	1	1
<i>Candida spp.</i>	2	-	-	2
<i>Candida tropicalis</i>	2	-	-	2
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	-	-	1	1
<i>Saprochaete capitata</i>	-	-	1	1
TOPLAM	87	117	130	334

4.3 Deneyimsel sağaltım seçimleri

Hastanemizin ocuk hematoloji koğuşunda 2006-2019 yılları arasında ateşli ntropeni nedeniyle yatırılan hastalarda, başvuru sırasında ilk kullanılan deneyimsel (*ampirik*) sağaltım seçenekleri dokuz ayrı küme oluşturuyordu (22. Çizelge). Özellikle son yıllarda kullanımının artmasına bağlı olarak sefepim bütün dönemlerde başlangış sağaltımında en çok (%49,1) yeğlenen antibiyotikti. Piperasilin-tazobaktam, daha önceki yıllardaki daha sık kullanımına bağlı olarak ikinci (%38,1), meropenem üçüncü sıklıkta (%4,7) kullanılmıştı (22. Çizelge). Az sayıda hastada, bu antibiyotikler aminoglikozitlerle birlikte kullanılmakla birlikte, ağırlıkla tek olarak kullanımları yeğlenmişti.

20.Çizelge. Kullanılan deneyimsel sağaltım seçimlerinin yıllara göre değişimi.

Sağaltım kümeleri	1. dönem (n=375) n (%)	2. dönem (n=403) n (%)	3. dönem (n=340) n (%)	Toplam (n=1.118) n (%)
Seftazidim	-	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,2)
Seftazidim + aminoglikozit	9 (2,4)	1 (0,2)	-	10 (0,9)
Piperasilin-tazobaktam	185 (49,3)	213 (52,8)	28 (8,2)	426 (38,1)
Piperasilin-tazobaktam + aminoglikozit	19 (5)	4 (1)	-	23 (0,2)
Meropenem	9 (2,4)	13 (3,2)	31 (9,1)	53 (4,7)
Meropenem + aminoglikozit	4 (1)	8 (2)	5 (1,4)	17 (1,5)
Sefepim	130 (34,6)	152 (37,7)	267 (78,5)	549 (49,1)
Sefepim + aminoglikozit	6 (1,6)	1 (0,2)	2 (0,5)	9 (0,8)
Diğer	8 (2,1)	8 (2)	2 (0,5)	28 (2,5)

4.4 Deneyimsel sağaltıma duyarlılık ve direnç

Etkenin gösterilebildiği ateşli ntropeni dönemlerinde, kültürlerde üretilen etkenlerin antibiyotiklere duyarlılığı, duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak incelendi.

Seftazidim, bütün yıl dönemlerinde kullanılmadığı, yalnızca  ateşli ntropeni döneminde kullanıldığı için, yıl dönemleri arasında seftazidim açısından karşılaştırma yapılamadı.

Dönemler arası istatistiksel karşılaştırma, sık kullanılan antibiyotikler olan piperasilin-tazobaktam, meropenem ve sefepim için yapıldı.

21.Çizelge. Dönemlere göre piperasilin-tazobaktam duyarlığı.

Piperasilin-tazobaktam		1.dönem (n=38) n (%)	2.dönem (n=55) n (%)	3.dönem (n=14) n (%)	Toplam (n=107) n (%)
	Duyarlı	14 (36,8)	32 (58,1)	7 (50)	53 (49,6)
	Orta duyarlı	15 (39,5)	11 (20,1)	-	26 (24,3)
	Dirençli	9 (23,7)	12 (21,8)	7 (50)	28 (26,1)
1-2. dönem arası direnç	p= 0,079				
1-3. dönem arası direnç	p= 0,017				
2-3. dönem arası direnç	p= 0,043				

Antibiyoqram sonuçlarına göre piperasilin-tazobaktam duyarlığı, dönemler dikkate alınarak 21. çizelgede gösterilmiştir. Yıllar içindeki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bütün dönemler için, piperasilin-tazobaktama karşı görülen direnç 107 kullanımda 28 (%26,1) olarak saptandı.

22.Çizelge. Dönemlere göre meropenem duyarlığı.

Meropenem		1.dönem (n=3) n (%)	2.dönem (n=6) n (%)	3.dönem (n=14) n (%)	Toplam (n=23) n (%)
	Duyarlı	2 (66,6)	3 (50)	10 (71,4)	15 (65,2)
	Orta duyarlı	-	1 (16,6)	2 (14,2)	3 (13)
	Dirençli	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (14,2)	5 (21,7)
1-2. dönem arası direnç	p= 1,000				
1-3. dönem arası direnç	p= 1,000				
2-3. dönem arası direnç	p= 0,780				

Antibiyoqram sonuçlarına göre meropenem duyarlığı, dönemler dikkate alınarak 22. çizelgede gösterilmiştir. Dönemler arası karşılaştırmada meropeneme karşı görülen direnç

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, yıllara göre değişen direnç yoktu. Bütün dönemler için, meropeneme karşı görülen direnç 23 kullanımda 5 (%21,7) olarak saptandı.

23.Çizelge. Dönemlere göre sefepim duyarlılığı.

Sefepim		1. dönem (n=22) n (%)	2. dönem (n=46) n (%)	3. dönem (n=100) n (%)	Toplam (n=168) n (%)
	Duyarlı	13 (59)	16 (34,7)	33 (33)	62 (36,9)
	Orta duyarlı	5 (22,7)	12 (26)	20 (20)	37 (22)
	Dirençli	4 (18,1)	18 (39,1)	47 (47)	69 (41)
1-2. dönem arası direnç	p= 0,138				
1-3. dönem arası direnç	p= 0,037				
2-3. dönem arası direnç	p= 0,613				

Antibiogram sonuçlarına göre sefepim duyarlılığı, dönemler dikkate alınarak 23. çizelgede gösterilmiştir. Yıllar içindeki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bütün dönemler için, sefepime karşı görülen direnç 168 kullanımda 69 (%41) olarak saptandı.

5 TARTIŞMA

Kanserli çocuklarda kullanılan kimyasal sağaltım ilaçları bağışıklığı baskıladığı için çocuklarda ateşli nötropeni ölümcül art sorunlardan biri durumuna gelmiştir. Nötropenili hastada enfeksiyonun ateş dışındaki bulguları seyrekdir. Ateş, enfeksiyonun ilk ve tek bulgusu olabilir. Ateşin kaynağı klinik ya da mikrobiyolojik olarak, nötropenili hastaların yalnızca %30-50'sinde belirlenebilmektedir.¹⁸

Nötropenili ateşli olguların %60-70'inde en iyi laboratuvar koşullarında bile etken gösterilememektedir.¹¹ Çalışmamızda toplam üreme sayısı 334 olmakla birlikte, bu üremelerin bazısı çoğul üremeydi. Bin yüz on sekiz ateşli nötropeni döneminde 303 anlamlı üreme (%27,1) kaydedildi. Bu üremeler kan, kateter, idrar ve diğer yerlerden alınan kültürlerde saptanmıştı. Dört ve beş yıllık dönemlere bölünen çalışmamızda 2006-2010 yılları arasında %20, 2011-2014 yılları arasında %27,5 ve 2015-2019 yılları arasında %34,1 üreme olduğu belirlenmiştir. 2006-2019 yılları arasında 310 hastanın 1.118 ateşli nötropeni döneminin 596'sında (%53,5) ateş odağı belirlenememiş; bu durum nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirilmiştir.

Ülkemizde yapılan ateşli nötropeni çalışmalarında nedeni bilinmeyen ateş sıklığı %15-50, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon sıklığı %28-36,5, kan kültürü pozitiflik oranı ise %12 ile %32,4 arasında değişmektedir.^{8,96-98} Ülkemizde 24 merkezin katıldığı 829 ateşli nötropeni atağının irdelendiği çalışmada %32 atakta kültür üremesi saptanırken, %21 oranda bakteremi saptanmıştır.⁹⁹ Aslan ve arkadaşlarının çocuk onkoloji hastalarıyla yaptığı çalışmasında ise 811 atak incelemiş ve yalnızca %28'inde kan kültüründe bir etken belirlenmiştir.¹⁰⁰ Özdemir ve arkadaşlarının akut lenfoblastik lösemili 96 çocuk hastada yaptığı çalışmada ise bütün ateşli nötropeni ataklarının %59'unun "nedeni açıklanamayan ateş" olduğu saptanmıştır.²⁰ Akçay ve arkadaşlarının çocuk hematoloji-onkoloji hastalarından alınan 650 örneğin incelediği çalışmada kan kültürlerinde %7,3 anlamlı üreme görölmüştür.¹⁰¹ Bulgularımız ateşli nötropenide kültür pozitifliği oranı ve nedeni bilinmeyen ateş yönünden ülkemizdeki diğer çalışma sonuçları ile benzerdir.

Çalışmamızda, kültürlerde 297 kez bakteri üremesi saptandı. Bu üremelerin %30,3'ü gram pozitif bakteriydi. Önde gelen etkenler başta koagölaz negatifler (%54,4) olmak üzere stafilokoklardı. Üremelerin %69,6'u ise gram negatif bakterilerdi. Önde gelen etken (%45,8) *E. coli* idi. Üç dönemde de gram negatif bakteriler en sık üretilen etkeni. Gram pozitif ve negatif bakteriler açısından dönemlere göre üretilen etkenlerin dağılımı

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ülkemizden ve yurtdışından yapılan yayınlarda, çalışmamıza benzer olarak gram negatif etkenlerin daha sık olduğunu belirtenlerin yanı sıra, gram pozitif etkenleri daha sık saptayan çalışmalar da vardır.

Ülkemizde 829 ateşli nötropeni atağın incelendiği çok merkezli çalışma⁹⁹ ile Aslan ve arkadaşlarının çocuk onkoloji hastalarından alınan 811 örneğin incelendiği¹⁰⁰ çalışmasında gram pozitif bakteri üremesi daha çok görülmüştür. Akçay ve arkadaşlarının çocuk hematoloji-onkoloji hastalarından alınan 650 örneğin incelediği¹⁰¹ çalışmada üremelerin %70'i gram pozitif bakteriler olarak sonuçlanmış; en sık koagülaz negatif stafilocoklar (%25), *Klebsiella pneumoniae* (%17,3), *E. coli* (%15,3) ve enterokoklar (%15,3) saptanmıştır. Yurtsever ve arkadaşlarının çocuk hematoloji hastaları üzerine olan¹⁰² çalışmasında incelenen 196 üremenin %51'i gram pozitif kok, %41'i gram negatif çomak olarak tanımlanmıştır, bu çalışmada en sık üretilen gram pozitif bakteri *S. aureus*, en sık üretilen gram negatif bakteri *E. coli* olarak saptanmıştır.

Gudiol ve arkadaşlarının erişkin kanser hastalarının 555 atağını¹⁰³ ve Töret ve arkadaşlarının çocuk hematoloji-onkoloji hastalarının 131 atağını incelediği²¹ çalışmalarda ise gram negatif bakteri üremesi daha çok saptanmıştır. Kar ve arkadaşlarının çocuk hematoloji-onkoloji hastalarının 200 atağını incelediği çalışmasında kan kültürlerinde %47,2 gram negatif, %38,2 gram pozitif, %9,1 mantar saptanmış; gram negatif etkenler içerisinde en sık görülenler klebsiella türleri (%30,8), gram pozitif etkenler içerisinde en sık görülenler stafilocok türleri (%85,7) olmuştur.⁸

Özdemir ve arkadaşlarının akut lenfoblastik lösemili çocukların 299 atağını incelediği çalışmada üreme olan hastalarda da %86'sı bakteri (%50 gram pozitif, %50 gram negatif), %8'i virüs enfeksiyonu ve %6'sı mantar enfeksiyonu olarak bulunmuş. En sık gram pozitif etken koagülaz negatif stafilocok, en sık gram negatif etken ise *E. coli* olarak saptanmıştır.²⁰

Çalışmamızda dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim, geniş yelpazeli penisilinlerden piperasilin-tazobaktam ve karbapenem kümesinden meropenemi dönemler arası direnç farklılıkları yönünden karşılaştırdık ve sefepim kullanımında %41,0, piperasilin-tazobaktam kullanımında %26,1, meropenem kullanımında %21,7 direnç saptadık. Sefepime 2006-2010 yılları arası %18,1, 2011-2014 yılları arası %39,1 ve 2015-2019 yılları arası %47 oranında direnç belirlendi. Piperasilin-tazobaktama 2006-2010 yılları arası %32,1, 2011-2014 yılları arası %21,8 ve 2015-2019 yılları arası %50,0

oranında direnç belirlendi. Meropeneme 2006-2010 yılları arası %33,3, 2011-2014 yılları arası %33,3 ve 2015-2019 yılları arası %14,2 oranında direnç belirlendi. Üreme sayıları yüksek olmasa da sefepim ve piperasilin-tazobaktama karşı yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı direnç artışı saptandı. Hastanemizde 2006 yılında lösemili ve tümörlü çocuklarda yapılan çalışmada ateşli nütropeni ataklarında sefepim ya da piperasilin-tazobaktam kullanımı değerlendirilmiş, sağaltım başarısı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.⁷²

Yurtsever ve arkadaşlarının çocuk hematoloji hastaları üzerine olan¹⁰² çalışmasında 196 üremede sefepime %41, piperasilin-tazobaktama %30, imipeneme %21 oranında direnç saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada karbapeneme dirençli etkenlerin artmaya başladığı ve bunların da daha çok hastane kaynaklı çoklu dirençli gram negatif bakteriler olduğu göze çarpmaktadır.

Önceleri ateşli nütropeni ataklarında geniş yelpazeli beta-laktam antibiyotik ve amikasinin birlikte kullanımı, nütropenili kanser hastalarında gram negatif bakterilere karşı etkinliği ve gelişen direnç azlığı nedeniyle genel sağaltım yaklaşımıydı. Daha sonra seftazidim, sefepim ve karbapenem gibi geniş yelpazeli antibiyotiklerle yapılan tekli sağaltımın da en az ikili/üçlü sağaltım kadar etkili olduğu gözlemlendi. Hastanemiz Çocuk Hematoloji koğuşunda daha önce yapılan çalışmada piperasilin-tazobaktamın tekli kullanımı ile aminoglikozitle birlikte kullanımı arasında sağaltım başarısı açısından anlamlı fark bulunmamış, hatta amikasinle kullanımın yan etkileri ve maliyeti arttırdığı belirtilmiştir.⁶⁰ Çocuk hastalarda dördüncü kuşak sefalosporinler, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kümesi ilaçların tekli olarak kullanımlarının ikili sağaltım seçeneklerine eşdeğer sağaltım başarısı oranları sağladığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir.⁷¹⁻⁷³

Töret ve arkadaşlarının²¹ çocuk hematoloji-onkoloji hastalarının 131 atağını incelediği çalışmada ise tekli sağaltımın atakların %32'sinde yeterli olduğu belirlenirken, atakların %68'inde iki ya da daha çok antibiyotik ve bazı ataklarda deneyimsel başlanan antibiyotiklerin değiştirilmesi gerekmiştir. 2013'te yayınlanan, 1983-2012 yılları arasında 71 çalışmanın incelendiği önemli bir derlemede ateşli nütropenide beta-laktamlar ile yapılan tekli sağaltım ve beta-laktamların aminoglikozitlerle kullanımı arasında anlamlı fark gösterilememiştir.⁸¹ Yıldırım ve arkadaşları⁸² akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloid lösemi tanılı çocuk hastalarda 87 atağın inceledikleri çalışmada piperasilin-tazobaktam + amikasin ve karbapenemleri karşılaştırmışlar, sağaltım başarısı açısından fark görmemişlerdir.

Karaman ve arkadaşları 2012 yılında çocuk hematoloji-onkoloji hastalarının 102 atağını inceledikleri çalışmada⁸³ tek başına kullanılmak üzere piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sülbaktamı karşılaştırmışlar ve ateşli nötropenin ilk sağaltımında her iki ilacı da güvenilirlik ve başarı açısından eşit bulmuşlardır. Aynı yıl Demirkaya ve arkadaşları⁸⁴ piperasilin-tazobaktam + amikasin ve sefoperazon-sülbaktam + amikasin karşılaştırmış, her iki sağaltım seçeneğini de eşit derecede etkili ve güvenli bulmuşlardır. Demir ve arkadaşları çocuk onkoloji hastalarının 116 ateşli nötropeni atağını incelemişler⁸⁵, sefoperazon-sülbaktam ile karbapenemleri tekli kullanımda bütün çocukluk çağı kanserlerinde karşılaştırmış ancak yine anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Son on yılda kültür üremelerindeki iki önemli değişiklik, gram negatif çomakların artan oranı ve etkenler arasındaki ilaç direncinin hızlı bir biçimde artmasıdır.^{38,55} Çalışmamız da bu durumu destekler nitelikteydi.

Çalışmamızda akut lenfoblastik lösemideki ateşli nötropeni dönemi sayısı akut myeloid lösemidekinden fazlaydı. Bunun olasılıkla sağaltım süresinden kaynaklandığı düşünüldü. ALL'de sürdürme (*idame*) dönemi öncesinde yaklaşık 7-8 ay süreyle yoğun sağaltım verilirken, AML'de bu süre yaklaşık 3-4 aydır. Daha uzun süre kimyasal sağaltım almak, daha sık hastane yatışı ve daha uzun süre bağışıklık baskılanmasına yol açmaktadır.

Hastalarımızın tanı aldıktan sonraki ilk ateşli nötropeni dönemlerinde görece daha az kateter enfeksiyonu saptadık. Bunun nedeni olasılıkla çoğu hastanın ilk ateşli nötropeni nedenli hastane yatışında kalıcı kateterin henüz yerleştirilmemiş olmasıdır. Kateter yerleştirilmesini daha riskli bir dönem olan başlangıç (indüksiyon) sağaltım evresi sonrasına erteliyor oluşumuz bu bulguyu açıklayabilir.

Hastanemizde 2006-2019 yılları arasında akut lösemili çocuk hastaların ateşli nötropeni ataklarında enfeksiyon ilişkili ölüm oranını %15,1 olarak saptadık. Hastaların 2006-2010 yılları arasında %11,1, 2011-2014 yılları arasında %9,4'ü, 2015-2019 yılları arasında %3,5'i ve toplamda %8,4'ü enfeksiyon nedenli yitirildi. Enfeksiyon ölümü açısından dönemler arası istatistiksel fark saptanmadı. Bu ataklar hastalık yinelemesi olan lösemili çocukları da içermekteydi. Yeni tanı lösemili hastalarda genel ölüm oranı %9,4, enfeksiyon nedenli ölüm oranı %7,2 saptandı.

Hematolojik kanserler en riskli ateşli nötropeni hastalarıdır. Hastaların daha iyi koşullarda, (tek yataklı, HEPA filtreleri odalar) izlenme olanağına kavuşabilmesi,

eğitimlerle aile ve çalışanların el temizliğine göstereceği özenin arttırılması enfeksiyonları azaltabilir.

Çalışmamızda ateşli ntrogenlerde üreme oranları diğer merkezlerde de olduğu gibi düşüktür. Gram negatif üremeler gram pozitiflerden fazladır. Yıllar içerisinde deneyimsel sağaltımda kullanılan piperasilin- tazobaktam ve sefepime direnç artmaktadır. Ateşli ntrogenili ataklar lösemili çocuklarda ciddi bir ölüm nedenini oluşturmaktadır.



6 SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki ataklar 2006-2010, 2011-2014 ve 2015-2019 yılları arasında üç döneme ayrılarak incelendi.
2. Çalışmamızda 1, 2 ve 3. dönemdeki hasta sayıları sırasıyla 108 (%34,8), 117 (%37,7) ve 85'ti (%27,4). Bu hastaların %70,6'sı akut lenfoblastik lösemi, %17,7'si akut myeloid lösemi, %8'i yineleyen akut lenfoblastik lösemi, %3,5'i yineleyen akut myeloid lösemi tanılıydı.
3. Hastaların %3,5'i başlangıç sağaltımı (*indüksiyon*) aşamasında yitirildi.
4. Hastaların 1, 2 ve 3. dönemde sırasıyla %11,1, %9,4, %3,5'i; toplamda %8,4'ü enfeksiyon nedeniyle yitirildi. Enfeksiyon ölümü açısından dönemler arası istatistiksel fark saptanmadı.
5. Çalışmamızın üç dönemi arasında yaş, ateşli nötropeni nedeniyle hastane yatışı sayısı, cinsiyet, kateterli hasta, Down sendromu tanılı hasta, tanıların dağılımı, risk kümelerinin dağılımı ve başlangıç sağaltımı aşaması (*indüksiyon*) ölümü açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
6. Çalışmamızda %53,5 nedeni bilinmeyen ateş, %9,2 sindirim dizgesi enfeksiyonu, %8,5 hastalık ya da ilaç ateşi, %8,1 sepsis, %2,2 bakteremi, %7,5 akciğer yangısı, %6,5 idrar yolu enfeksiyonu, %4,3 kateter enfeksiyonu, %2,5 deri ve yumuşak doku enfeksiyonu saptandı.
7. Kan kültürlerinin 1, 2 ve 3. dönemde sırasıyla %5,3, %9,5, %17,6'sında; toplamda %9,3'ünde üreme saptandı. Kateter kültürlerinin 1, 2 ve 3. dönemde sırasıyla %7,2, %9,9, %18,5'inde; toplamda %10,7'sinde üreme saptandı. İstatistiksel olarak dönemleri karşılaştırıldığında kan ve kateter kültürlerinde etken üretme oranlarındaki artış anlamlı kabul edildi.
8. Çalışmamızın 1, 2 ve 3. döneminde sırasıyla %20, %27,5, %34,1, toplamda %27,1'inde etken saptandı.
9. Kültürlerde %26,9 gram pozitif bakteri üremesi, %61,9 gram negatif bakteri üremesi saptandı. Gram pozitif bakteri üremelerinde önde gelen (%54,4) etken, koagülaz negatif stafilokoklardı. Gram negatif bakteri üremelerinde önde gelen (%45,8) etken *E.coli* idi. Dönemlere göre üretilen etkenlerin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
10. Çalışmamızda 1, 2 ve 3. Dönemde, sırasıyla, piperasilin-tazobaktama %32,1, %21,8, %50,0 ve toplamda %26,1; meropeneme %33,3, %33,3, %14,2 ve toplamda

%21,7; sefepime %18,1, %39,1, %47,0 ve toplamda %41,0 direnç saptandı.

Piperasilin-tazobaktama ve sefepime karşı yıllar içindeki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



7 ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut lösemi tanısıyla izlenen çocuk hastalarda ateşli nötropeni dönemlerinde üretilen etkenler ve antibiyotiklere direnç özelliklerinin çalışma dönemindeki yıllara göre değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma dönemi 2006-2019 yılları arasını kapsamaktadır. Akut lösemi tanısıyla tedavi edilen çocuk hastaların ateşli nötropeni atakları sırasında üretilen etkenler ve bu etkenlerin direnç özelliklerine ait kayıtlar geriye dönük olarak değerlendirildi, başka merkez ve toplumlara ilişkin verilerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 310 hastanın 1118 ateşli nötropeni atağı, yıllar içindeki üç döneme ayrılarak değerlendirildi. 2006-2010 yılları arasında 108 hastada atak sayısı toplamda 375, hasta başına ortanca atak sayısı 3 (2-4), enfeksiyon nedeniyle ölüm %11,1 hastada saptandı. Ateşli nötropeni ataklarının %20'sinde üreme saptandı. Bu üremelerin çoğu (%71,7) gram negatif bakterilerdi. En sık üreyen etken *E. coli* idi. Piperasilin-tazobaktama, meropeneme ve sefepime direnç oranı sırasıyla %32,1, %33,3 ve %18,1 olarak saptandı. 2011-2014 yılları arasında 117 hastada atak sayısı toplamda 403, ortancası 3 (2-4), enfeksiyon nedeniyle ölüm %9,4 hastada saptandı. Ateşli nötropeni ataklarının %27,5'inde üreme saptandı. Bu üremelerin çoğu (%71,6) gram negatif bakterilerdi. Önde gelen etken *E. coli* olarak saptandı. Piperasilin-tazobaktama, meropeneme ve sefepime direnç oranı sırasıyla %21,8, %33,3 ve %39,1 olarak saptandı. 2015-2019 yılları arasında 85 hastada atak sayısı toplamda 340, hasta başına ortanca atak sayısı 4 (3-5), enfeksiyon nedeniyle ölüm oranı %3,5 olarak saptandı. Ateşli nötropeni ataklarının %34,1'inde üreme saptandı. Bu üremelerin çoğu (%66,3) gram negatif bakterilerdi. Piperasilin-tazobaktama, meropeneme ve sefepime sırasıyla %50, %14,2 ve %47 oranında direnç saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın tamamında 1118 ateşli nötropeni olgusunda %27,1 üreme saptandı. Üç çalışma döneminde, üretilen etkenlerin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. En sık üretilen etkenler gram negatif bakterilerdi. Piperasilin-tazobaktama ve sefepime karşı yıllar içinde direnç oranında artış saptanırken, meropeneme karşı saptanmadı.

Anahtar sözcükler: Ateşli nötropeni, Kocaeli, antibiyotik direnci.

8 İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and Aim: We aimed to evaluate the shift of isolated pathogens and their resistance patterns to antimicrobial drugs in febrile neutropenic attacks throughout study years in pediatric patients with acute leukemia.

Materials and Methods: Study period is from 2006 to 2019. Data of the isolated pathogens and their resistance patterns in febrile neutropenic attacks of children with acute leukemia were evaluated retrospectively and compared with data from other centers and communities.

Results: 1118 febrile neutropenia attack of 310 patients were evaluated in three periods to see the change over the years. In the years 2006-2010, total number of attacks were 375, the median number of attacks per patient were 3 (2-4) and infection-related mortality was 11.1 percent. In 20% of the febrile neutropenia attacks a pathogen was isolated. Most of the isolated pathogens were (71.7%) gram-negative bacteria. The most frequently isolated pathogen was *E. coli*. Resistance rate to piperacillin-tazobactam, meropenem and cefepim was 32.1%, 33.3%, and 18.1%, respectively. In the years 2011-2014, total number of attacks were 403, the median attacks per patient were 3 (2-4) and infection-related mortality was 9.4 percent. Pathogen was isolated in 27.5% of the febrile neutropenia attacks. Most of these isolates were (71.6%) gram-negative bacteria. The most frequently isolated pathogen was *E. coli*. Resistance rates to piperacillin-tazobactam, meropenem and sefepim were 21.8%, 33.3% and 39.1%, respectively. In the years 2015-2019, total number of attacks were 340, the median number of attacks per patient were 4 (3-5) and infection-related mortality was 3.5%. A pathogen was isolated in 34.1% of the febrile neutropenia attacks. Most of these isolates (66.3%) were gram-negative bacteria. The most frequently isolated pathogen was *E. coli*. Resistance rate to piperacillin-tazobactam, meropenem and cefepim was 50%, 14.2% , and 47%, respectively.

Conclusion: Throughout the study, a bacterial pathogen was isolated in 27.1% of the 1118 febrile neutropenia attacks. No statistically significant difference was found between the distribution of isolated pathogens in three study periods. The most frequently isolated pathogens were gram negative bacteremia. There was an increase in resistance rate to piperacillin-tazobactam and cefepime whereas no increase in resistance rate was detected to meropenem over the years.

Key Words: Febrile neutropenia, Kocaeli, resistance to antibiotics.



9 KAYNAKÇA

1. Fisher BT, Sung L. The febrile neutropenic patient. Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan SL, Steinbach W, Hotez PJ (ed). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8. basım. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2019:657-664.
2. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. *J Clin Oncol*. 2017;35:2082-2094.
3. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. *Br J Haematol*. 1997;99:580-588.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-e93.
5. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N ve ark. Febril nötropenide tanımlar ve tanı yöntemleri. *Flora*. 2004;9.1:1-6.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-751.
7. Palazzi DL. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia: the importance of risk stratification. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:887-890.
8. Kar YD, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatri Ars*. 2017;52:213-220.
9. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7958-7966.

10. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25:385-392.
11. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328:1323-1332.
12. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-340.
13. Pauw, BE. Destekleyici Bakımın Yararı: Kanserli hastaların daha iyi tıbbi bakımı için esaslar. Akova M, Akan H (ed). *Febril Nötropeni.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2010:3-7.
14. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:S54-S63.
15. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agent.* 2000;16:173-176.
16. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2017;24:46-53.
17. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, et al. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient: report of a consensus panel. *J Infect Dis.* 1990;161:397-401.
18. Ardura MI, Koh AY. Evaluation and management of documented infections. Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 7.basım. 2015;40:1029-1046.
19. Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:521-526.
20. Özdemir N, Koç B, Kantarcıoğlu S, Kuruoğlu S, Celkan T. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda ateşli nötropeni: tek merkez sonuçları. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51:79-86.

21. Töret E, Karapınar TH, Bulut M ve ark. Kanserli çocuklarda febril nötropeni ataklarının incelenmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2019;10:6-9.
22. Agrawal AK, Feusner J. Supportive care of patients with cancer. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD (ed). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6.basım. London: Elsevier. 2016:620-656.
23. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1971;284:1061-1065.
24. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29:490-494.
25. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis*. 1997;25:247-259.
26. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:457-482.
27. Badr M, Hassan T, Sakr H, et al. Chemotherapy-induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. *Mol Clin Oncol*. 2016;3:300-306.
28. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:53-59.
29. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2012;7:e38300.
30. Talcott J, Siegel R, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10:316-322.

31. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. Risk stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:2167-2172.
32. Maxwell RR, Egan-Sherry D, Gill JB, Roth ME. Management of chemotherapy induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26700.
33. Azap A, Yılmaz Bozkurt G, Kurt Yüksel M ve ark. Secondary infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Turk J Hematol*. 2012;29:254-258.
34. Michaels MG. Infections in immunocompromised persons. Kliegman RM, St.Geme JW III, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21.basım. 2020:1403-1410.
35. Castagnola V. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1998;102:879-888.
36. Kebudi R. Ateşli nötropenik çocuklarda risk sınıflaması. Kebudi R. Ankara: 9.Febril Nötropeni Simpozyumu Kitabı, 2010:17-26.
37. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:e114-e119.
38. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, et al. Antibiotic-resistant gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients-risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:723-726.
39. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:283-288.
40. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher, et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7:191-198.

41. Hol JA, Wolfs TFW, Bierings MB, et al. Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:95-101.
42. Demircioğlu F. Febril n6topenide yoğun bakım hastası. 6ren H, Karakaş Z, G6neş AM (ed). *T6rk Pediatrik Hematoloji Derneği Eğitim Serisi - Pediatrik Febril N6tropeni.* İstanbul:Galenos Yayınevi. 2016:316-324.
43. M6ricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008;111:4477-4489.
44. Anak S, Uysalol E. Akut miyeloid l6semi (AML). *Çocuk Dergisi.* 2012;12:153-158.
45. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.
46. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore).* 1982;61:153-165.
47. Boğa C. Kateterli hasta. Akova M, Akan H (ed). *Febril N6tropeni.* Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi. 2010;2:171-188.
48. Henry M, Sung L. Supportive care in pediatric oncology: oncologic emergencies and management of fever and neutropenia. *Pediatr Clin.* 2015;62:27-46.
49. Bakır M. Pediatrik hastalarda nozokomiyal infeksiyon kontrol6. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* 2003;7:90-99.
50. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7:937-960.

51. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, Thomas R, Ravindranath Y. How many sources should be cultured for the diagnosis of a blood stream infection in children with cancer? *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:416-424.
52. Handrup MM, Moller JK, Rutkjaer C, Schroder H. Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:99-102.
53. Rodriguez L, Ethier MC, Phillips B, Lehrnbecher T, Doyle J, Sung L. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2012;20:3261-3267.
54. Haeusler GM, Thursky KA, Slavin MA, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. *EClinicalMedicine*. 2020;18:100220 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993576/>).
55. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014;68:321-331.
56. Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *Br J Haematol*. 2016;172:497-511.
57. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1986;315:552-558.
58. Lam S, Gomolin IH. Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1169-1174.
59. Han SB, Jung SW, Bae EY, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in febrile neutropenic children. *Microb Drug Resist*. 2015;21:244-251.
60. Zengin E, Sarper N, Cakı Kılıç S. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:311-320.

61. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. Antibiotic susceptibility of gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol.* 2015;10:357-365.
62. Doi Y, Chambers HF. Other β -lactam antibiotics. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (ed). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8. basım. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015:293-297.
63. Freifeld AG, Walsch T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol.* 1995;13:165-176.
64. Zengin, E. Febril nötropenide kullanılan antibiyotik, antifungal ve antiviral ajanların dozları ve yan etkileri. Ören H, Karakaş Z, Güneş AM (ed). *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Eğitim Serisi - Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul:Galenos Yayınevi. 2016;1:157-165.
65. Murray BE, Arias CA, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), lipopeptides (daptomycin), and lipoglycopeptides (telavancin). Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (ed). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8. basım. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015:377-400.
66. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:127-129.
67. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, Meagher AK. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol.* 2003;14:795-801.
68. Herbrecht R. Invasive fungal infections group of the european organisation for research and treatment of cancer and the global aspergillus study group: voriconazole versus

amphotericin b for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Eng J Med.* 2002;347:408-415.

69. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1093-1097.

70. Ljungman P, de La Camara R, Milpied, et al. Valacyclovir International Bone Marrow Transplant Study Group Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood.* 2002;99:3050-3056.

71. Çorapçioğlu F, Sarper N. Cefepime versus cetazidime + amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: A prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22:59-70.

72. Çorapçioğlu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:177-186.

73. Çorapçioğlu F, Sarialioğlu F, Olgun N, Mutafoğlu Uysal K. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:533-541.

74. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, 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. *J Clin Oncol.* 2004;22:3784-3789.

75. Anoop P, Anjay MA. Febrile neutropenia: transition towards a risk-directed approach. *Arch Dis Child.* 2007;92:467-468.

76. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer.* 2007;109:2572-2579.

77. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1:37-43.

78. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30:4427-4438.
79. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. 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). *Ann Hematol.* 2014;93:1083-1095.
80. Kebudi R, Kızılocak H. Febrile neutropenia in children with cancer: approach to diagnosis and treatment. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14:204-209.
81. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K. Beta-lactam versus beta-lactam + aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD003038.
82. Yıldırım I, Aytaç S, Ceyhan M, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25:291-299.
83. Karaman S, Vural S, Yıldırım Y, Emecen M, Erdem E, Kebudi R. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:579-583.
84. Demirkaya M, Çelebi S, Sevinir B, Hacımustafaoğlu M. Randomized comparison of piperacillin–tazobactam plus amikacin versus cefoperazone-sulbactam plus amikacin for management of febrile neutropenia in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30:141-148.
85. Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28:299-310.
86. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas NV. Invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: emergence of resistant pathogens and new antifungal therapies. *Turk J Hematol.* 2018;35:1-11.

87. Zengin E, Sarper N, Aylan Gelen S, et al. High infection-related mortality in pediatric acute myeloid leukemia without preventive antibiotics and antifungals: Retrospective cohort study of a single center from a middle-income country. *Turk J Hematol.* 2017;34:340-344.
88. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica.* 2013;98:1836-1847.
89. Cheng A, Teuffel O, Ethier MC, et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer.* 2011;105:606-611.
90. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1427-1433.
91. Campbell ME, Friedman DL, Dulek DE, Zhao Z, Huang Y, Esbenshade AJ. Safety of discharge for children with cancer and febrile neutropenia off antibiotics using absolute neutrophil count threshold values as a surrogate marker for adequate bone marrow recovery. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e26875.
92. Brack E, Bodmer N, Simon A, et al. First day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:423-430.
93. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martin-Pena A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia: an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e573-e583.
94. Köse D, Emiroğlu M, Köksal Y. High-risk febrile neutropenia and its management in children with solid tumors and lymphoma. *Turk J Med Sci.* 2015;45:655-662.

95. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21:335-337.
96. Güneş D, Mutafoğlu K, Çetinkaya H, Arslan H, Çakır D, Olgun N. Febrile neutropenic episodes in children with lymphoma and malignant solid tumors. *J Ped Inf (Çocuk Enf Derg).* 2010;4:1-8.
97. Baysallar M, Üsküdar Güçlü A, Şenses Z, Kaptan K, Ataerğın S, Başustaoğlu AC. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility profile in blood cultures of patients with febrile neutropenia. *Gulhane Med J.* 2007;49:168-72.
98. Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2016;58:47-53.
99. Kebudi R, Vural S, Gürler N, Anak S, (tüm katılan merkezler adına). Febril nötropenik kanserli çocuklarda klinik ve mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonlar ve infeksiyon etkenleri. *Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Merkezlerinde Febril Nötropeni Tanı ve Tedavi Uygulamaları, Çalışmaları ve Sonuçları Kitabı.* İstanbul: İstanbul Üniversitesi. 2004;100-105.
100. Aslan S, Çıtak EÇ, Yis R, Değirmenci S, Arman D. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of bloodstream infections in children with febrile neutropenia: experience of single center in southeast of Turkey. *Indian J Microbiol.* 2012;52:203-208.
101. Akçay A, Türel Ö, Tuğcu D ve ark. Çocuk hematoloji-onkoloji hastalarına ait klinik örneklerden izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST).* 2011;3:68-73.
102. Yurtsever SG, Çeken N, Payzın B. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Nobel Med.* 2011;7:74-78.

103. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:474-479.

