



Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda ateşli nötropeni: tek merkez sonuçları

Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience

Nihal Özdemir¹, Gülen Tüysüz¹, Nigar Çelik², Leman Yantrı¹, Ethem Erginöz³, Hilmi Apak¹, Alp Özkan¹, İnci Yıldız¹, Tiraje Celkan¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Lösemili çocuklarda uygulanan yoğun kemoterapinin, yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyonu ateşli nötropenidir. Çalışmanın amacı akut lenfoblastik lösemi tanısıyla tedavi alan çocuklarda, ateşli nötropeni ataklarının klinik özelliklerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya merkezimizde Ocak 1995-Aralık 2010 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi nedeniyle kemoterapi uygulanan 96 çocuk alındı. Hasta dosyalarından geriye dönük olarak demografik bilgiler, tedavi özellikleri, hastalık yineleme ve ateşli nötropeni sıklıkları, risk etmenleri, kültür sonuçları ve seyir değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda birincil ve yineleyen hastalık tedavileri sırasında görülen toplam 299 ateşli nötropeni atağı değerlendirildi. Ateşli nötropeni sıklığı yıllara göre değerlendirildiğinde; 2000 yılından sonra tedavi edilen hastalarda, 2000 yılından önce tedavi edilenlerden daha fazla ateşli nötropeni atağı olduğu görüldü. Tanı sonrası birincil tedavi ve yineleyen hastalık tedavisi sırasında geçirilen ateşli nötropeni atak sıklığı karşılaştırıldığında, yineleyen hastalık tedavisinde daha çok ateşli nötropeni atağı olduğu görüldü. Tüm ateşli nötropeni ataklarının %59'u nedeni açıklanamayan ateşti. Tedavileri boyunca 75 hastada ateşli nötropeni sırasında 80 üreme oldu; %86'sı bakteriyel (%50 gram pozitif, %50 gram negatif), %8'i viral enfeksiyon ve %6'sı mantar enfeksiyonuydu. *Koagülaz negatif stafilokok* (n=17) en sık gram pozitif etkeni; *E. Coli* (n=17) en sık üretilen gram negatif bakteriydi.

Çıkarımlar: Bu çalışmada yıllar içinde ateşli nötropeni sıklığında bir artış olduğu saptandı. Bu artış 2004 yılından sonra daha belirgin idi. Tedavi yoğunluklarında yapılan artışlar sağkalımı düzeltirken beraberinde enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır. Hematoloji Onkoloji birimlerinin kendi ateşli nötropeni sonuçlarını yıllar içinde değerlendirmesi, erken ve başarılı tedavide yol gösterici olacaktır.

(Turk Pediatri Ars 2016; 51: 79-86)

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, ateşli nötropeni, çocuk

Abstract

Aim: An important life-threatening complication of intensive chemotherapy administered in children with leukemia is febrile neutropenia. The objective of this study was to evaluate the clinical features and consequences of febrile neutropenia attacks in children who were treated for acute lymphoblastic leukemia.

Material and Methods: Eighty-six children who received chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in our center between January 1995 and December 2010 were included in the study. The data related with demographic characteristics, treatment features, relapse and febrile neutropenia incidences, risk factors, culture results and prognosis were retrospectively evaluated from the patients' files.

Results: A total of two hundred ninety nine febrile neutropenia attacks observed in the patients included in the study during initial treatment and relapse treatment were evaluated. When the incidence of febrile neutropenia was evaluated by years, it was observed that the patients treated after the year of 2000 had statistically significantly more febrile neutropenia attacks compared to the patients treated before the year of 2000. When the incidences of febrile neutropenia during initial treatment after the diagnosis and during relapse treatment were compared, it was observed that more febrile neutropenia attacks occurred during relapse treatment. Fifty nine percent of all febrile neutropenia attacks were fever of unknown origin. Eighty microorganism grew in culture during febrile neutropenia throughout treatment in 75 patients; 86% were bacterial infections (50% gram positive and 50% gram negative), 8% were viral infections and 6% were fungal infections. *Coagulase negative staphylococcus* (n=17) was the most frequent gram positive pathogen; *E. Coli* (n=17) was the most commonly grown gram negative pathogen.

Conclusions: In this study, it was found that an increase in the incidence of febrile neutropenia occurred in years. Increments in treatment intensities increase the incidence of febrile neutropenia while improving survival. Evaluation of febrile neutropenia results by hematology-oncology units in years will be directive in early and successful treatment. (Turk Pediatri Ars 2016; 51: 79-86)

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, child, febrile neutropenia

Giriş

Kanser tedavisinde gelişmeler, kemoterapi protokollerinin yoğunlaştırılması ve kök hücre aktarımı tedavileri ile birlikte kanserli çocuklarda hastalısız yaşam oranları belirgin olarak artmıştır. Kanserli çocuklarda uygulanan yoğun kemoterapinin, yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyonu ateşli nötropenidir. Onkolojik bir acil olan ateşli nötropenin erken ve etkili tedaviyle ortadan kaldırılması hastalık ve ölümü azaltır (1). Ateşli nötropeni ataklarının etiolojisinde etkili olan mikroorganizmaların sıklığı açısından ülkeler, bölgeler ve merkezler arasında farklılıklar görülebilmektedir (2).

Bu çalışmada, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1995-Aralık 2010 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla birincil ve yineleyen hastalık tedavi için kemoterapi uygulanan çocuklarda ateşli nötropeni ataklarının klinik özellikleri, risk etmenleri ve seyirleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu çalışmanın sonuçlarının, ateşli nötropeni ataklarında yaşamsal önem taşıyan tedavilerin uygun şekilde başlanması yön gösterici olacağı düşünüldü.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya CTF Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında Ocak 1995-Aralık 2010 yılları arasında kemoterapi uygulanan ve dosya bilgileri tam olan yaşları 1-18 arasında 96 ALL tanılı çocuk dahil edildi. Bir yaşından küçük hastalar farklı bir protokolle tedavi edildiklerinden (süt çocuğu ALL protokolü) çalışma dışında tutuldu. Hasta dosyalarından geriye dönük olarak demografik bilgiler, tedavi risk grupları, tedavi özellikleri, hastalığın yineleyip yinelemediği, ateşli nötropeni sıklığı, ateşli nötropeni etkenleri, invaziv mantar enfeksiyonları, kültür sonuçları ve hastalık seyirleri değerlendirildi.

Lösemi tedavisi

Merkezimizde ALL hastalarının tedavisinde BFM (Berlin Frankfurt Münster) protokolü ilk kez 1989 yılında uygulanmaya başlandı. İlk kullanılan BFM protokolü modifiye ALL-BFM 81 protokolüdür. Ağustos 1990'da değiştirilmiş ALL-BFM 90 protokolünün uygulamasına geçildi. Ocak 2000'de ALL-BFM 95 protokolü değiştirilerek hazırlanan Türk ALL-BFM 2000 (TRALL-BFM 2000) protokolü kullanılmaya başlandı. Ardında 2004-2010 yılları arasında uyarlanmamış ALL-BFM 95 protokolüne geçildi.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalar BFM protokolüne göre standart, orta ve yüksek risk grubu olarak üç

grupta sınıflandı (3). Gruplandırılmada lökosit sayısı, yaş, sekizinci günde periferik kandaki lösemik hücre sayısı, 33. gün kemik iliği yanıtı ve riskli kromozom değişiklikleri temel alındı. Moleküler genetik çalışmalar 1996 yılından sonra yapılabildi.

Standart Risk Grubu (SRG) için aşağıdaki ölçütlerin hepsi olmalıdır.

Başlangıç lökosit sayısı $<20\ 000 /\text{mm}^3$ ve

Yaşı ≥ 1 yaş ya da <6 yaş ve

Yedi günlük prednizolon tedavisi sonrası sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı

$<1\ 000/\text{mm}^3$ ve

T-hücre immünolojisi göstermeyen ve

33. günde tam düzelleme sağlanan ve

t (9;22) ve t (4;11) olmayan olgular.

Orta Risk Grubu (ORG) için aşağıdaki ölçütlerden en az biri olmalıdır.

Lökosit $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ ya da

<1 yaş ya da ≥ 6 yaş ya da

T-hücre immünolojisi gösteren olgular.

Ayrıca aşağıdaki koşulların hepsine uymalıdır.

Sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1\ 000/\text{mm}^3$ ve

33. günde tam düzelleme sağlanan ve

t (9;22) ve t (4;11) olmayan olgular.

Yüksek Risk Grubu (YRG) için aşağıdaki ölçütlerden en az biri olmalıdır.

Sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $>1\ 000 /\text{mm}^3$ ya da

33. günde tam düzelleme sağlanamamış ya da

t (9;22), t (4;11) translokasyonlarından birisi pozitif olan olgular.

Ateşli nötropeni

Bu çalışmada ateşli nötropeni, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olan ya da MNS $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 24-48 saat içerisinde MNS'nin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda ateşin, koltuk altından bir kez $>38^\circ\text{C}$ ya da en az bir saat süreyle $>37,5^\circ\text{C}$ olması olarak tanımlandı (4).

İnvaziv mantar enfeksiyonları 2008 yılında düzenlenen ölçütlere göre "şüpheli", "olası" ve "kanıtlanmış" olarak üç gruba sınıflandırıldı (5). Kanıtlanmış enfeksiyon, biyopsi ya da iğne aspirasyonu ile dokuda mantar gösteril-

mesi olarak kabul edildi. Olası ve şüpheli enfeksiyonların tanımlanması için bazı klinik ve mikrobiyolojik ölçütler kullanıldı. Bu ölçütler konakçı etmenleri, hastalıkla ilgili klinik belirti ve bulgular, kültür, direkt bakı ve antijen testleri gibi tanısal testleri içermekteydi. "Olası" enfeksiyonlar, özgül görüntüleme bulguları yanında serolojik testlerin pozitif olduğu enfeksiyonlardır. Olası invaziv mantar enfeksiyonu tanımlaması için bir konakçı etmen, bir klinik ve bir de mikolojik etmen gereklidir. Mikolojik ölçütü olmayan ancak konakçı ve klinik ölçütleri olan hastalar şüpheli mantar enfeksiyonu olarak sınıflandırıldı (5). Bu çalışmada da bu sınıflandırılma kullanıldı.

Antimikrobiyal ve koruyucu tedavi

Tüm hastalara tedavi başından itibaren koruyucu tedavi olarak trimetoprim-sulfametoksazol ve asiklovir verildi. Kliniğimizde ateşli nötropenik hastalarda kullanılan ampirik "körlemesine" antibiyotikler yıllar içinde değişiklik gösterdi. Berlin Frankfurt Münster protokollerinin kullanıma girmesinden 1999 yılına kadar ateşli nötropeni tedavisinde piperasilin, sefazolin ve netilmisin ya da sefoperazon/sulbaktam, netilmisin ya da imipenem/silastatin birlikte dönüşümlü olarak kullanıldı. Bin dokuz yüz doksan dokuz-2001 yılları arasında seftazidim-amikasin; 2001-2003 yılları arasında piperasilin-tazobaktam; 2004-2008 yıllarında sefoperazon/sulbaktam-amikasin ve 2008 yılından sonra seftazidim-amikasin ya da imipenem o dönemdeki enfeksiyon etkenleri ve duyarlılıkları değerlendirilerek yeğlendi.

İstatistiksel çözümleme

Çalışmada elde edilen sayısal değişkenler normal dağılıyor ise ortalama±standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca değer olarak, kategorik değişkenler ise yüzde ile ifade edildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında iki grup olması durumunda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup olması durumunda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık Ki-kare testi ile değerlendirildi. Çalışmadaki istatistiksel çözümler için SPSS (Statistical Packager For Social Sciences) for Windows 15 programı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (03.08.2010-23400).

Bulgular

Hastalar

Çalışmaya yaşları bir ile 18 yaş arasında olan (ortalama yaş= 5,9 ±3,7 yıl) 96 ALL hastası alındı. Hastaların de-

mografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalar tedavi aldıkları protokollerin özelliklerine göre üç tarih aralığında değerlendirildiğinde; 13 hastanın uyarlanmamış ALL-BFM 90, 13 hastanın TRALL-BFM 2000 protokolü ve 70 hastanın 2004 yılından sonra uyarlanmamış ALL-BFM 95 protokolü ile tedavi edilmiş olduğu görüldü. Hastaların 61'i tedavi sırasında merkezi sinir sistemi koruyucu tedavisi için radyoterapi almıştı. Hastaların tedaviye yanıtları ve seyirleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	n (%)
Erkek	50 (52,1)
Kız	46 (47,9)
Yaş	n (%)
1-6 yaş	62 (64,5)
>6 yaş	34 (35,5)
Risk Grubu	n (%)
SRG	32 (33,3)
ORG	56 (58,3)
YRG	8 (8,3)

SRG: standart risk grubu; ORG: orta risk grubu; YRG: yüksek risk grubu

Tablo 2. Hastaların tedaviye yanıtları ve seyirleri

Steroid yanıtı	n (%)
Var	91 (94,8)
Yok	5 (5,2)
33. gün kemik iliği	n (%)
M1 (<5 blast)	95 (98,9)
M2 (5-25 blast)	1 (1,0)
M3 (>25 blast)	0 (0,0)
Prognoz	n (%)
Tam yanıt	81 (84,4)
Yineleme	15 (15,6)
Kemik iliği	9 (9,4)
Testis	3 (3,1)
MSS	1 (1,0)
Kemik iliği ve testis	1 (1,0)
Kemik iliği ve MSS	1 (1,0)
İkinci yineleme	2 (2,0)
Ölüm	9 (9,4)
Mantar enfeksiyonu	4 (4,2)
Ateşli nötropeni	2 (2,0)
Lösemi	2 (2,0)
İkincil tümör (beyin tümörü)	1 (1,0)

MSS: merkezi sinir sistemi

Tablo 3. Risk gruplarına göre ateşli nötropeni ve mantar enfeksiyonu sıklığı

	SRG (n=32)	ORG (n=56)	YRG (n=8)	p
Ateşli nötropeni (ortalama±SS)	2,5±1,43	2,2±1,43	4,0±2,39	0,066*
Mantar enfeksiyonu (n, %)	4; %12,5	6; %10,7	2; %25	0,52**

SRG: standart risk grubu; ORG: orta risk grubu; YRG: yüksek risk grubu

*SRG ve ORG hastalar YRG hastalarla Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır.

**SRG ve ORG hastalar YRG hastalarla Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. Tedavi yıllarına göre ateşli nötropeni ve mantar enfeksiyonu sıklığı

	1990-2000 (n=13)	2000-2010 (n=83)	p
Ateşli nötropeni (ortalama±SS)	1,1±1,06	2,6±1,56	<0,05*
Mantar enfeksiyonu (n, %)	2; %15,4	10; %12,0	0,73**

*Mann-Whitney U testi

**Ki kare testi

Ateşli nötropeni

Hastaların birincil tedavileri sırasında toplam 245, hasta başına ortalama 2,5±1,58 (aralık=0-8) ateşli nötropeni atağı olduğu görüldü. Sekiz hasta hiç ateşli nötropeni geçirmeden tedavisini tamamlamıştı, bu hastaların hepsi SRG ya da ORG tedavi grubundaydı. Hastaların cinsiyetlerine göre ateşli nötropeni sıklıklarına bakıldığında erkeklerde ortalama 2,2±1,52, kızlarda ise 2,7±1,62 ateşli nötropeni atağı vardı. Ateşli nötropeni sıklığı açısından kızlar ve erkekler arasında fark yoktu (p=0,1). Hastaların risk gruplarına göre ateşli nötropeni sıklıklarına bakıldığında; yüksek risk grubu hastalarda SRG ve ORG hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha fazla ateşli nötropeni atağı saptandı (p=0,066) (Tablo 3). Hastaların tedavi edildikleri yıl aralıklarına göre ateşli nötropeni sıklıklarına bakıldığında; 2000 yılından sonra tedavi edilen hastalarda, 2000 yılından önce tedavi edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla ateşli nötropeni atağı olduğu saptandı (p≤0,05) (Tablo 4).

Yineleyen hastalığı olan 15 hastanın yineleyen hastalık tedavisi sırasında geçirdikleri 54 ateşli nötropeni atağı değerlendirildi. Hastalar ortalama 3,6±1,88 (aralık: 1-8) nötropenik ateş atağı geçirmişlerdi. Yineleyen hastalık tedavisi sırasında ve tanı sonrası birincil tedavisi sırasında geçirilen ateşli nötropeni atak sayıları karşılaştırıldığında, yineleyen hastalık tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok ateşli nötropeni atağı geçirildiği saptandı (p≤0,05).

Tüm ateşli nötropeni ataklarının %59'u (n=177/299) nedeni açıklanamayan ateşti. Altmış-altı atakta (%22)

enfeksiyon odağı klinik olarak tanımlandı (bakteriyemi dışında); 25 hastada akciğer (%38), 19 hastada sindirim sistemi (%29), 12 hastada idrar yolu (%18), altı hastada kulak burun boğaz ya da diş (%9), üç hastada cilt ve yumuşak doku (%4,5) ve bir hastada menenjit (%1,5) enfeksiyonu olduğu belirlendi. Akciğer enfeksiyonu görülen hastaların beşinde mantar pnömonisi, birinde atipik pnömoni ve birinde viral bronşiolit saptandı; diğerlerinde özgül olmayan akciğer enfeksiyonu vardı. Sindirim sistemi enfeksiyonlarına bakıldığında; 10 hastada akut gastroenterit, üç hastada karaciğer ve dalakta mantar enfeksiyonu, iki hastada tiflit, bir hastada dalak absesi, bir hastada Candida özofajiti, bir hastada apandisit ve bir hastada safra kesesi enfeksiyonu olduğu belirlendi. Tedavileri boyunca 75 hastada ateşli nötropeni sırasında 80 üreme oldu. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonların %86'sı (n=69) bakteriyel, %8'i (n= 6) viral ve %6'sı (n=5) mantar enfeksiyonuydu. Üremelerin %60'ı kanda, %16'sı idrarda, %7'si port kateterinde, %5'i balgamda, %4'ü dokuda (biyopsi) ve %3'ü dışkıda idi. Enfeksiyon etkenleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Mantar enfeksiyonları

Doksan altı hastanın sekizinde (%8,3) birincil tedavi sırasında mantar enfeksiyonu saptandı. Mantar enfeksiyonları kanıt durumlarına göre değerlendirildiğinde; dördü kanıtlanmış, ikisi olası ve ikisi ise şüpheli mantar enfeksiyonuydu. Mantar enfeksiyonlarının bir hastada akciğerde, bir hastada hem karaciğer hem de dalakta, bir hastada paranazal sinüste, bir hastada akciğer, karaciğer ve dalakta, bir hastada akciğer ve damakta, bir hastada kanda, bir hastada akciğer, karaciğer ve yemek borusunda ve bir hastada akciğer, paranzal sinüs ve yemek borusunda olduğu görüldü. Üç hastada *Candida albicans*, bir hastada alt grup tiplendirmesi yapılamayan *Aspergillus* ve *Mucor* üretildi. Antifungal tedavide iki hastada tekli ve altı hastada ikili tedavi kullanıldı. Dört hastaya granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi verildi. Hastalığı yineleyen 15 hastanın ise dördünde (%26,6) mantar enfeksiyonu saptandı. Kanıt derecesine göre hepsi şüpheli enfeksiyondu. Birincil tedavi sıra-

Tablo 5. Hastalarda üretilen enfeksiyon etkenleri

Etken	n
Bakteriler	69
Gram pozitif	35
Stafilokoklar:	23
<i>Koagulaz (-) stafilokok</i>	17
MRSA	4
MRSA	2
Streptokoklar:	10
<i>α-hemolitik streptokok</i>	4
<i>S. pneumoniae</i>	2
<i>S. mitis</i>	1
Diğer	3
Enterokoklar	1
<i>Corynebacterium fermentas</i>	1
Gram negatif:	34
<i>Escherichia coli:</i>	17
GSBL (-)	14
GSBL (+)	3
<i>Klebsiella spp.</i>	6
GSBL (-)	4
GSBL (+)	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
<i>Flavobacterium</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Aeromonas</i>	1
<i>Haemophilus influenza</i>	1
<i>Haemophilus parainfluenza</i>	1
<i>Providencia</i>	1
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1
<i>Salmonella</i>	1
Virüsler	6
<i>H1N1 influenza virüsü</i>	2
RSV	1
<i>Rota virüsü</i>	1
<i>Herpes virüsü</i>	1
<i>Adenovirüs</i>	1
Mantarlar	5
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Aspergillus spp.</i>	1
<i>Mucor spp.</i>	1

GSBL: geniş spektrumlu β-laktamaz; MDSA: metisilin-dirençli (stafilokok aureus); MHSA: metisilin hassas (stafilokok aureus); RSV: respiratuar sinsiyal virüs

sında mantar enfeksiyonu görülen hastalardan hiçbiri kaybedilmedi. Yineleyen hastalık tedavisi sırasında invaziv mantar enfeksiyonu geçiren dört hastanın hepsi kaybedildi ve hastaların hiçbirinde ALL düzelmemişti.

Risk gruplarına göre mantar enfeksiyonları sıklığına bakıldığında; yüksek risk grubundan hastalarda invaziv mantar enfeksiyonu sıklığı daha fazlaydı ancak, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3). Hastaların tedavi edildikleri yıl aralıklarına göre mantar enfeksiyonu sıklıklarına bakıldığında; tüm mantar enfeksiyonlarının (n=12); %83'ünün (n=10) 2004 yılından sonra olduğu görüldü ancak, 10 yıllık tarih aralıkları karşılaştırıldığında sıklık açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4). Hastaların ölüm nedenlerine bakıldığında; en sık ölüm nedenlerinin mantar enfeksiyonları ve ateşli nötropeni olduğu saptandı (Tablo 2).

Tartışma

Çocukluk çağının en sık kanseri olan ALL tedavisinde yıllar içindeki gelişmeler ile tedavi başarı oranları %80'lere ulaşmıştır. En büyük gelişme destek tedavilerinde gerçekleşse de, lösemi olgularında halen en önemli ölüm nedeni ateşli nötropenidir. Daha yüksek doz kemoterapi kullanılan ve kök hücre aktarımı yapılan olguların özellikle riskli olduğu bilinmektedir (3-5). Bu çalışmada yüksek riskli hastalarda orta ve standart riskli hastalara göre ateşli nötropeni ataklarının daha fazla görüldüğü saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum hastaların gruplara eşit olarak dağılmamasına bağlandı. Yine bu çalışmada yıllar içinde ateşli nötropeni ataklarında bir artış olduğu gösterildi. Bu artış 2004 yılından sonra daha belirgin hale gelmekteydi. Son 10 yılda özellikle tedavi protokollerinin yoğunlaşmasının ateşli nötropeni ataklarının artışında rolü olabileceği düşünüldü. Artan hasta sayısı, değişen hastane florası, yatan hasta servisindeki yapısal değişiklikler ve hasta bakımı gibi çok farklı etmenlerin de ateşli nötropeni sıklığında etkisi olabilir, ancak bu etmenler bu çalışmada araştırılmadı (6). Bunlar dışında yineleyen hastalık ve tedaviye karşın hastalıklarında ilerleme gözlenen kanserli çocuklarda ateşli nötropeni riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ve beklendiği üzere hastalığı yineleyen olgularda ateşli nötropeni sıklığı artmış bulundu (6-9).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan çocuklarda geniş etkili antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ve özellikle körlemesine tedavi ile bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ölüm azalmış ancak, fırsatçı mantar enfeksiyonlarında artış saptanmıştır (10-12). Otopsi bulgularına göre hematolojik maliniteli olguların %50'sinde invaziv mantar enfeksiyonları vardır (10, 11). Ateşli nötropenik hastalarda mantarlar sadece sıklıklarının artmasıyla değil, değişen direnç örüntüleri, artan çeşitlilikleri ve tedavi seçenekle-

rinin kısıtlı olduğu şiddetli enfeksiyonlara yol açmaları nedeniyle de önem kazanan mikroorganizmalardır (12-15). Son yıllarda kanser hastalarında mantar enfeksiyonlarının sıklıkla saptanmasının nedenleri arasında mikolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler, yoğun kemoterapötik ve steroid uygulamaları, uzun süren nötropeni, geniş etkili antibiyotik ve venöz kateter kullanımı sayılabilir (16-18). Bu çalışmaya alınan tüm hastaların sekizinde (%8,3) tanı sonrası birincil tedavi sırasında mantar enfeksiyonu görüldü. Hastalığı yineleyen olgularda ise yineleyen hastalık tedavileri sırasında invaziv mantar enfeksiyon sıklığı %26,6 olarak bulundu. Hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde standart ve orta risk grubu hastaların %10-12'si, yüksek risk grubunda yer alan hastaların ise %25'inde mantar enfeksiyonu saptandı. Risk grupları arasında mantar enfeksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ancak, fark saptanmamasında yine grup başına düşen hasta sayısının yetersiz olmasının etkili olduğu düşünüldü. Hastaların tedavi edildikleri yıl aralıklarına göre mantar enfeksiyonu sıklığına bakıldığında, tüm mantar enfeksiyonlarının %83'ünün tedavi yoğunluğunun arttığı 2004 yılından sonra görüldüğü belirlendi ancak, yine tarih aralıkları karşılaştırıldığında 10'ar yıllık sıklıklar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hammond ve ark. (19) yaptığı çalışmada erişkin lösemi hastalarında invaziv mantar enfeksiyonları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalığı tam düzelmeyen hastalarda mantar enfeksiyonu riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada nötropeni süresinin mantar enfeksiyonu sıklığını arttırdığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 12 mantar enfeksiyonu olan hasta değerlendirildiğinde; bu hastaların dördünde lösemnin düzelmediği ve hepsinde nötrofil sayısının 500'ün altında olduğu saptandı. Kesin olarak kanıtlanmış mantar enfeksiyonlarının sayıca azlığı, bu hastalarda mantar enfeksiyonlarının saptanmasında yeni tanısal yöntemlere gereksinimin devam ettiğini düşündürmektedir.

Nötropenik hastalarda mantar enfeksiyonlarından ölüm oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Yüksek riskli nötropenik hastalarda ölüm oranları sistemik kandidiyazisde %50, invaziv aspergillozda %80-100'e kadar bildirilmektedir (20). İnvaziv mantar enfeksiyonlarında, sağkalım üzerine etkili olduğu gösterilmiş en önemli etken nötropenidir (21, 22). Nötropenin düzelmemesinin en önemli nedeni eşlik eden malinitenin tedaviye yanıt vermemesidir. Nivoix ve ark. (22) yaptıkları çalışmada, eşlik eden malinitenin ilerlemesinin invaziv mantar enfeksiyonundan ölüme tek başına uzamış nötropeni süresinden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da birincil tedavi sırasında mantar enfeksiyonu

görülen hastalardan hiçbirinin kaybedilmediği ancak, yineleme tedavisi sırasında mantar enfeksiyonu geçiren dört hastanın hepsinin kaybedildiği görüldü, bu hastaların hiçbirinde ALL tedaviye yanıt vermemiştir.

Nötropenik ateşli olguların %60-70'inde en iyi laboratuvar koşullarında bile etken mikroorganizma gösterilememektedir (23, 24). Bu çalışmada benzer şekilde ateşli nötropeni ataklarının %59'unun nedeni bilinmeyen ateş olduğu saptandı. Ateşli nötropeni kavramının ortaya konulduğu ve araştırmaların başladığı yıllarda etkenlerin çoğunu gram negatif çomaklar oluşturmaktaydı. Yıllar içinde gram pozitif enfeksiyonların sıklığında artış gözlenmiştir. Bu artışa neden olarak sitozin arabinozid gibi güçlü kemoterapötik ilaçların kullanılması sonucu ağızda mukozit oluşumu, derin ve uzun süren nötropeni atakları, uzun süre kullanılan kalıcı damar içi kateterleri, florokinolon ve kotrimoksazol koruyucu tedavisi, antiasit ve histamin iki blokerlerinin kullanımı suçlanmıştır (25, 26). Yine mukozit sonrasında sıklıkla saptanan viridans streptokoklar en önemli etkenler arasına girmiştir. Bu çalışmada gram pozitif ve gram negatif etkenler benzer sıklıkta bulundu. *Koagülaz negatif stafylokoklar* ve *E. coli* kültürlerde en sık üreyen bakteriyel organizmalardı.

Bakteri ve mantar enfeksiyonları ateşli nötropenide etken olarak gösterilen enfeksiyonların çoğunluğunu oluşturmaktadır ancak tanısal testlerin artışıyla birlikte viral enfeksiyonların önemi daha iyi anlaşılmıştır (27). Amerika'da St. Jude hastanesinde yapılan bir çalışmada, 337 ateşli nötropeni atağı değerlendirildiğinde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların %34'ünden viral etkenlerin sorumlu olduğu, ancak viral enfeksiyon nedeniyle kaybedilen hasta olmadığı saptanmıştır (27). Bu çalışmada mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonların yalnız %8'inin viral etkenlere bağlı olduğu gösterildi. Bu oranın düşük olması tanısal testlerin yetersizliğine ve her zaman kullanılamamasına bağlandı. Toplam altı olgunun ikisini H1N1 enfeksiyonları oluşturmaktaydı ki bu olgular H1N1 enfeksiyonu epidemisi sırasında ateş ve solunum yolu yakınması olan her hastada bu yakınmalara yol açabilecek viral etkenlerin tarandığı dönemde saptandı. İki bin dokuz-2010 yılları arasında görülen H1N1 enfeksiyonu epidemisi sırasında kliniğimizde toplam 10 hematoloji onkoloji hastasında H1N1 enfeksiyonu saptandı (28). Bu hastaların yalnız beşi nötropenikti. Hastalardan hiçbiri H1N1 enfeksiyonuna bağlı olarak kaybedilmedi, ancak dört hastanın kemoterapisi gecikti ve yatış süreleri uzadı. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocuklarda sık görülen

enfeksiyonlardır, ateşli nötropenide idrar yolu enfeksiyonlarının önemi tam olarak ortaya çıkarılamamıştır (24). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ateşli nötropenik çocuklarda İYE sıklığı %8,6 olarak bildirilmiştir (29). Bu çalışmada 299 ateşli nötropeni atağının 12'sinde (%4) İYE belirlendi.

Sonuç olarak çocuklarda ateşli nötropeni önemli bir onkolojik acil olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda ateşli nötropenin özellikle de mantar enfeksiyonlarının ALL hastalarında en sık ölüm nedeni olduğu gösterilmiştir. Ateşli nötropeni sıklığının tedavi yoğunluğunun artışıyla birlikte yıllar içerisinde arttığı görülmüştür. Hastalık açısından yüksek riskli olan ve bu nedenle daha ağır tedavi alan ve hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda daha sık geliştiği saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak gösterilebilen enfeksiyonlar içerisinde birinci sırada bakteriyel enfeksiyonlar yer almaktadır. Ateşli nötropenin erken ve etkin tedavisi için hematoloji-onkoloji merkezlerinin kendi sonuçlarını özellikle zaman içindeki değişimleri değerlendirmeleri gereklidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.Ö., T.C.; Tasarım - N.Ö., T.C.; Denetleme - H.A., A.A., İ.Y., T.C.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.Ö., G.T., L.Y., N.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - N.Ö., E.E.; Literatür Taraması - N.Ö.; Yazıyı Yazan - N.Ö.; Eleştirel İnceleme - E.E., T.C., H.A., İ.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from İstanbul University School of Medicine Ethic Committee.

Informed Consent: Informed consent was not obtained due to retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.Ö., T.C.; Design - N.Ö., T.C.; Supervision - H.A., A.A., İ.Y., T.C.; Data Collection and/or Processing - N.Ö., G.T., L.Y., N.Ç.; Analysis and/or Interp-

retation - N.Ö., E.E.; Literature Review - N.Ö.; Writing - N.Ö.; Critical Review - E.E., T.C., H.A., İ.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Hann L, Viscoli C, Paesmans M, Goya H, Glauser M and IATCG of EORTC. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. *Brit J Haematol* 1997; 99: 580-8. [CrossRef]
- Israels T, Renner L, Hendricks M, Hesselting P, Howard S, Molyneux E. Paediatric Oncology in Developing Countries. SIOP PODC: recommendations for supportive care of children with cancer in a low-income setting. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 899-904. [CrossRef]
- Mörické A, Reiter A, Zimmermann M, et al. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; 111: 4477-89. [CrossRef]
- Kebudi R, Devocioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu: tanımlar ve tanı yöntemleri. *Flora* 2004; 2: 73-105.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21. [CrossRef]
- Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al. Infection risk factors in febrile neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 217-29. [CrossRef]
- Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296-304. [CrossRef]
- Petrilli AS, Melaragno R, Barros KVT, et al. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 916-21. [CrossRef]
- Kebudi R, Ayan İ, Görgün Ö, Gürler N. Studies in pediatric febrile neutropenia: 14 years experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 368 (P.16).

10. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109. [\[CrossRef\]](#)
11. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32. [\[CrossRef\]](#)
12. Lamagni TY, Eras BG, Shigematzu M, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-1999). *Epidemiol Infect* 2001; 126: 397-414. [\[CrossRef\]](#)
13. Mayor AL, Thewes S, Hube B. Systemic fungal infections caused by *Candida* species: epidemiology, infection process and virulence attributes. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 863-74. [\[CrossRef\]](#)
14. Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, et al. Invasive fungal infections in children with hematologic and malignant diseases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: e69-72. [\[CrossRef\]](#)
15. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17. [\[CrossRef\]](#)
16. Cugno C, Cesaro S. Epidemiology, risk factors and therapy of candidemia in pediatric hematological patients. *Pediatr Rep* 2012; 4: e9. [\[CrossRef\]](#)
17. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1092-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: i5-14. [\[CrossRef\]](#)
19. Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol* 2010; 85: 695-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Özüt H. İnvaziv fungal infeksiyonların güncel önemi. İçinde: Akova M, Alkan H, (yazarlar). İmmün sistemi basılanmış hastalarda invaziv fungal infeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006.p.9-17.
21. Parody R, Martino R, Sanchez F, et al. Predicting survival in adults with invasive aspergillosis during therapy for hematological malignancies or after hematopoietic stem cell transplantation: single-center analysis and validation of the Seattle, French, and Strasbourg prognostic indexes. *Am J Hematol* 2009; 84: 571-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1176-84. [\[CrossRef\]](#)
23. Rosenblum J, Lin J, Kim M, Levy AS. Repeating blood cultures in neutropenic children with persistent fevers when the initial blood culture is negative. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 923-7. [\[CrossRef\]](#)
24. 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: 4427-38. [\[CrossRef\]](#)
25. Johannsen KH, Handrup MM, Lausen B, Schrøder H, Hasle H. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1154-60. [\[CrossRef\]](#)
26. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram-positive bacterial infections in patients with cancer. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 8-18. [\[CrossRef\]](#)
27. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 3: 623-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Ozdemir N, Celkan T, Midilli K, et al. Novel influenza A (H1N1) infection in a Pediatric Hematology Oncology Clinic during the 2009-2010 pandemic. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28: 288-93. [\[CrossRef\]](#)
29. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29: 68-72. [\[CrossRef\]](#)