



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETİFAL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KEMOTERAPİ ALAN ÇOCUKLARDA
LENFOSİT ALTGRUP VE İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN
FEBRİL NÖTROPENİ TEDAVİ BAŞARISIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. Zeynep Ebrar Şener

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KEMOTERAPİ ALAN ÇOCUKLARDA
LENFOSİT ALTGRUP VE İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN
FEBRİL NÖTROPENİ TEDAVİ BAŞARISIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. Zeynep Ebrar Şener

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dildar Bahar Genç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve bana her konuda ışık tutan, tez danışman hocam Çocuk Onkoloji uzmanı Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ' e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarıma,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım, her zaman destek gördüğüm arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde fedakarlıklarıyla hep yanımda olan aileme ve eşim Ferit Kaya ŞENER' e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Ebrar ŞENER

İstanbul,2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI	2
2.2 FEBRİL NÖTROPENİDE EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ.....	2
2.3 FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ.....	4
2.4 FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.5 FEBRİL NÖTROPENİ TEDAVİSİ	6
2.5.1 Febril Nötropenide Ampirik Antibiyotik Seçimi.....	6
2.5.2 Febril Nötropenide Tedavi Modifikasyonları	7
2.5.3 Febril Nötropenide Antifungal Tedavi	8
2.5.4 Febril Nötropenide Antibiyotiklerin Kesilmesi	8
2.6 İMMÜN SİSTEM.....	9
2.6.1 Doğal (Innate) İmmün Sistem.....	9
2.6.2 Kazanılmış (Adaptive) İmmün Sistem	9
2.6.3 Humoral İmmünite.....	10
2.6.4 B Lenfosit	10
2.6.5 İmmünglobulinler	11
2.6.5.1 İmmünglobulin G	12

2.6.5.2 İmmünglobulin A	12
2.6.5.3 İmmünglobulin M	12
2.6.5.4 İmmünglobulin D	12
2.6.5.5 İmmünglobulin E	12
2.6.6 Hücresel İmmünite.....	12
2.6.7 Doğal Öldürücü Hücreler.....	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1 Çalışmanın Amacı ve Şekli	15
3.2 Etik Onam.....	15
3.3 Olgü Seçimi	15
3.4 Örneklem Büyüklüğü	15
3.5 Hasta ve Atak Bilgilerinin Toplanması	15
3.6 Laboratuar Verilerinin Çalışma Prensibi.....	16
3.7 Çalışmaya Kabul ve Dışlanma Kriterleri	18
3.8 Tedavi Başarısızlık Kriterleri	18
3.9 İstatistiksel Değerlendirme.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	34
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER.....	40
EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....	40
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	41

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar.....	3
Tablo-2: Ateşli nötropenide risk belirteçleri.....	6
Tablo-3: Sağlıklı çocuklarda yaşa göre minumum-maksimum immünoglobulin düzeyleri.....	11
Tablo-4: Sağlıklı çocuklarda periferik kanda yaşa göre lökosit, lenfosit ve lenfosit altgrup düzeylerinin dağılımı.....	14
Tablo-5: Tedavi yoğunluk skalası.....	17
Tablo-6: Hastaların kanser tanılarının dağılımı.....	19
Tablo-7: BKİ grupları ile tedavi başarı durumunun karşılaştırılması.....	20
Tablo-8: ITR gruplarına göre immunglobulin ve lenfosit altgrup değerlerinin dağılımı.....	20
Tablo-9: Ataklarda tam kan sayımı değerleri.....	21
Tablo-10: Ataklarda lenfoid hücrelerinin alt tiplerinin dağılımı.....	21
Tablo-11: Ataklarda immunglobulin değerlerinin yaşa göre dağılımı.....	22
Tablo-12: Ataklarda ateş, yatış ve nötropeni süreleri	22
Tablo-13: Ataklarda enfeksiyon odağı dağılımları	22
Tablo-14: Kültürde üreme ve üreyen etken dağılımları	23
Tablo-15: Ampirik olarak başlanan antibiyotik dağılımı	24
Tablo-16: Tedavi başarı ve başarısızlık oranları ile nedenlerinin dağılımı.....	24
Tablo-17: Tedavi başarıları ile tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo-18: Yaşa göre immunglobulin ve lenfosit altgruplarının tedavi başarısına göre karşılaştırılması.....	25
Tablo-19: İmmunglobulin ve lenfosit altgrup sayılarının tedavi başarısına göre karşılaştırılması.....	26
Tablo-20: Tedavi başarıları ile tedavi ilişkili sürelerin karşılaştırılması.....	27
Tablo-21: Tedavi başarısı ile ITR kategorilerinin karşılaştırılması.....	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Doğal ve kazanılmış immünitinin temel mekanizmaları.....	10
Şekil 2: Hastaların BKİ kategori dağılımları.....	19



KISALTMALAR

- BKİ** : Beden Kitle İndeksi
- CD** : Clusters of Differantiation (Hücre Yüzey Antijeni)
- CFU** : Colony Forming Unit (Koloni Oluşturan Birim)
- CMV** : *Sitomegalovirüs*
- ESBL** : Extended Spectrum Beta-Lactamase (Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz)
- FN** : Febril Nötropeni
- G-CSF**: Granulocyte colony stimulating factor (Granülosit Koloni Stimülan Faktör)
- HSV** : *Herpes Simplex Virüs*
- IDSA** : Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
- ITR** : The Intensity of Treatment Rating Scale (Tedavi Yoğunluk Skalası)
- IVIG** : İntravenöz İmmünglobulin
- İFE** : İnvaziv Fungal Enfeksiyon
- MHC** : Major Histocompatibility Complex (Majör Histokompatibilite Kompleksi)
- MNS** : Mutlak Nötrofil Sayısı
- MRSA** : Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus*
- NK** : Natural Killer (Doğal Öldürücü Hücre)
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- TPHD** : Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
- TPOG** : Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
- VRE** : Vancomycin Resistant *Enterococci* (Vankomisine Dirençli *Enterokok*)
- VZV** : *Varicella Zoster Virüs*

ÖZET

Amaç: Sitotoksik tedavisi devam eden çocukluk çağı kanseri tanılı hastalarda, febril nötropeni atağı esnasında lenfosit altgrup ve immünglobulin düzeylerinin tedavi başarısıyla ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli, prospektif olarak gerçekleştirildi. Aralık 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil servisine, çocuk hematoloji ve onkoloji kliniklerine başvuran, çocukluk çağı kanserleri için sitotoksik tedavi alan ve febril nötropeni saptanan, 1 ay-18 yaş arasındaki tüm hastalar ve ataklar dahil edildi. Lenfosit altgrup ile immünglobulin düzeylerinin yanı sıra tam kan sayımı değerleri, tedavi yoğunluk kategorisi, nötropeni, ateş, yatış ve antibiyotik kullanım sürelerinin tedavi başarısıyla ilişkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza ortanca yaşı 6,86 yıl (0,52-18,13 yıl) olan, 15 kız (%44,1) ve 19 erkek (%55,9) olmak üzere 34 çocuk kanser hastasının 52 febril nötropeni atağı dahil edildi. Atakların 23'ünde (%44,2) tedavi başarısızlığı gözlemlendi. Tedavisi başarısız olan grupta lökosit sayısı, lenfosit sayısı, T lenfosit sayısı ve CD4 T lenfosit sayısının anlamlı şekilde düşük olduğu izlendi. İki grubun IgG ve IgM değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmezken, tedavi başarısızlığı olan grupta IgA düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Hastalarımızın tedavi yoğunluk skalası kategorisi ile tedavi başarı durumları karşılaştırıldığında ise tedavi başarısızlığı olan grubun tedavi yoğunluğunun anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, mutlak nötrofil sayısı ve nötropeni süresi ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Febril nötropeni tedavisinde lenfosit sayısı ve özellikle CD4 T lenfosit sayısı tedavi başarısını etkileyen bir belirteç olarak saptanmıştır. Hastanın aldığı tedavinin ağırlığı arttıkça febril nötropeni tedavisinde başarı oranı azalmaktadır. Bu belirteçlerin febril nötropeni yönetiminde rutin kullanımının faydasını belirlemek için geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: çocuk, febril nötropeni, immünglobulin, kanser, lenfosit altgrup

SUMMARY

Purpose: The thesis aims to determine the relation between the levels of lymphocyte subgroup and immunoglobulin during the febrile neutropenia attack in childhood cancer patients with cytotoxic treatment.

Material and Method: This is a prospective study based on the febrile neutropenia cases in childhood cancer patients with cytotoxic treatment aged between 1 month and 18 years treated in the pediatric emergency, hematology and oncology care of the Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital from December 2018 to January 2020. The relation between lymphocyte subgroup and immunoglobulin levels as well as the complete blood count results, treatment intensity, neutropenia, fever, hospitalization, and duration of antibiotic use are compared.

Results: Our study includes 52 febrile neutropenia attacks of 34 children with an average age of 6.86 years (0.52-18.13 years), 15 girls (44.1%) and 19 boys (55.9%). Treatment failure occurred in 23(44.2%) of the attacks. The leukocyte, lymphocyte, T lymphocyte and CD4 T lymphocyte amounts were significantly lower in the failed treatments. When the IgG and IgM results were compared no significant difference was seen while the the IgA level was found to be significantly higher in the group with treatment failure. When the treatment intensity scale category of our patients was compared with the treatment success levels, it was seen that the treatment intensity of the group with treatment failure was significantly higher. No statistically significant relationship was found between age, gender, body mass index, absolute neutrophil count, duration of neutropenia and treatment success.

Conclusion: CD4 T lymphocyte amount is the criteria for determining the treatment success. Febrile neutropenia diminishes the rate of surgical success. In order that this criteria proves useful there is need for more comprehensive and randomized studies.

Keywords: children, febrile notropenia, cancer, lymphocyte subgroups, immunoglobulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 0-15 yaş arasında yılda milyonda 110-150 olgu arasındadır. Her yıl ülkemizde beklenen ortalama 150,000 civarında erişkin kanser vakasına karşılık, 0-14 yaş grubunda 2,500-3,000 civarında kanser vakasının görülmesi beklenmektedir (1). Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2014 verilerine göre lösemiler %29,5 oranında tüm çocukluk çağı kanserlerinin en sık nedeni iken, 2. sırada %18,1 oranında lenfomalar, 3. sırada %12,4 oranında santral sinir sistemi (SSS) tümörleri görülmektedir (2). Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı kanser dördüncü en sık ölüm nedeni iken, gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm sebebidir (3).

Febril nötropeni (FN), kanserli hastalarda sık görülebilen ve hızlı tedavi gerektiren bir onkolojik acildir. Çocuk kanserlerinde günümüzde hastaların erken tanılması, daha yoğun kemoterapi programlarının uygulanması, koloni stimülan faktör (G-CSF) kullanımı, kan ürünü transfüzyon imkanlarının gelişmesi, santral katater kullanımı, daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin düzenlenmesi ve başarılı kök hücre nakli tedavilerinin yapılması sayesinde hastaların yaşam süresi uzamakta, yüksek oranda tam kür sağlanabilmektedir (4). Bununla beraber hastaların immünsüprese olarak geçirdikleri süre uzamakta, konakta enfeksiyöz komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (5). Tüm gelişmelere rağmen nötropenik hastalarda enfeksiyonlar hala hastalık dışı en sık ölüm nedenidir ve solid tümörlü hastalarda %5, hematolojik maligniteli hastalarda ise %10'a ulaşan mortalite oranları raporlanmıştır (6). Enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi için risk faktörlerinin önceden saptanması, izlem ve tedavide modifikasyonlara gidilmesi avantaj sağlamaktadır. Ancak kılavuzlar incelendiğinde önemli kısmının erişkin hastalara yönelik olduğu, çocuklarda prognoza yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bugüne kadar belirlenmiş en önemli prognostik faktör nötropeninin süresi ve derinliğidir (7).

Çalışmamızda FN atağıyla başvuran, halen kemoterapi gören çocuk kanser hastalarının lenfosit altgrupları ile immünglobulin düzeylerinin belirlenmesi ve FN tedavi başarısı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI

Nötropenik ateş tanımı, sınırı ve ölçüm teknikleri çeşitli ekoller arasında farklılık gösterebilmektedir. Infectious Diseases Society of America' nın (IDSA) son kılavuzuna göre mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda, herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, oral yolla 1 kez $>38.3^\circ\text{C}$ ve üstü veya bir saat süreyle $\geq 38^\circ\text{C}$ olması olarak tanımlanmıştır (8). Ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak, uluslararası kılavuz kriterlerine uygunluk göstermesi de amaçlanarak, Pediatrik Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan kılavuzda nötropenik ateş, $\text{MNS} < 500/\text{mm}^3$ olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda; ateşin aksiller yoldan bir kez $>38^\circ\text{C}$ veya en az bir saat süreyle $>37.5^\circ\text{C}$ olması olarak tanımlanmıştır (9).

Nötrofil sayısındaki azalma sonucu enflamatuvar yanıtta azalma olması, hastalarda klinik tablonun silik olmasına neden olabilir. Bu nedenle ateş çoğunlukla enfeksiyonun ilk ve tek belirtisidir. Ateşi olan nötropenik hastaların en az %60'ında daha sonra klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilen enfeksiyon ortaya çıkması nedeniyle aksi ispatlanıncaya kadar ateş, enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (10). Ateşin eşlik etmediği nötropenide şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal abse, sepsis ve şok kliniği gibi fokal veya sistemik bulguların varlığında hastalar febril nötropeni olarak değerlendirilir (9). Ayrıca yeni tanı alan lösemiler, başvuru anında genel durum bozukluğu ve titreme ile yükselen ateşi olan çocuk hastalar da nötropenik olarak kabul edilmelidir (8).

2.2 FEBRİL NÖTROPENİDE EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Solid tümörlü hastaların %10-50' sinde, hematolojik maligniteli hastaların ise %80' inden fazlasında bir veya daha fazla kemoterapi dönemi sonrasında nötropeni ile ilişkili ateş gelişmektedir (11).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış olgularda enfeksiyon etkenleri bakteriler, mantarlar, virüsler, protozoalardır ve çoğunlukla konakçının endojen florasından

kaynaklanır (Tablo 1). Ampirik antibiyotik ve anti-fungal ajan seçilirken ilgili merkezin üreme ve direnç verileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Cilt ve solunum yolu kökenli enfeksiyonlarda Gram (+) mikroorganizmalar etkenken, konakçının gastrointestinal sisteminden kaynaklı enfeksiyonlarda sıklıkla Gram (-) ve anaerob mikroorganizmalar etkindir. Yıllar içinde enfeksiyon etkeni olarak gösterilen bakteriyel patojenlerin baskın türleri de değişkenlik göstermektedir. Yoğun kemoterapi ve radyoterapinin gastrointestinal mukoza bariyerini bozarak ciddi mukozite neden olması, cilt florası ile kolonizasyona neden olabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımı, ağır ve uzun süreli nötropeni, H2 reseptör antagonistlerin kullanımı ve trimetoprim-sülfometaksazol profilaksisinin yaygın kullanımının artmasından dolayı Gram (+) organizmalar daha yoğun görülür hale gelmiştir (12).

Tablo 1: Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar (13).

Sık görülen etkenler	Daha nadir görülen etkenler	Diğer etkenler
Gram negatif	Gram negatif	Mantar
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Cryptococcus</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Haemophilus</i>	<i>Histoplasma</i>
<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Coccidioides</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia</i>	<i>Zygomycetes</i>
<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
	<i>Capnocytophaga</i>	
Gram pozitif	<i>Legionella</i>	Virüs
KNS türleri	<i>Moraxella</i>	<i>Herpes simplex virus 1,2</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Stenotrophomonas</i>	<i>Varicella zoster virus</i>
<i>Enterococcus spp.</i>		<i>Cytomegalovirus</i>
<i>Streptococci (viridans,</i>	Gram pozitif	<i>Epstein Barr virus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Bacillus spp.</i>	<i>Human herpes virus 6</i>
<i>Corynebacterium (JK)</i>	<i>Listeria</i>	<i>Enterovirusler</i>
	<i>Stomatococcus</i>	<i>Respiratory syncytial virus</i>
Diğer		<i>Influenza/Parainfluenza virus</i>
<i>Clostridium difficile</i>		Diğer
<i>Anaeroplara</i>		<i>Malaria</i>
<i>Aspergillus</i>		<i>Toxoplasma</i>
<i>Candida albicans ve spp.</i>		<i>Nocardia</i>
<i>Mycobacteria</i>		<i>Strongyloides</i>

*KNS: Koagülaz negatif stafilokok

Fungal patojenler, nötropenik hastalarda mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Özellikle uzamış nötropeni, hastalık relapsı, uzun süreli ya da

yüksek doz steroid kullanımı, kök hücre nakli sonrasında kronik immünsüpresyon gibi durumlarda mantarlar etken olarak daha sık saptanmaktadır (8).

Viral etkenlere bağlı FN daha seyrek gözlenmekle birlikte *Herpes Simplex Virüs (HSV)*, primer enfeksiyonu veya reaktivasyonu en sık görülen viral enfeksiyondur (14, 15). Vücutta latent olarak bulunan *Sitomegalovirüs (CMV)* ve *Varicella Zoster Virüs (VZV)* kemoterapi alan ve transplantasyonlu olgularda başta akciğerler olmak üzere çoklu organ tutulumu ile giden ağır enfeksiyonlara neden olmaktadır (16).

Nötropenik hastalarda enfeksiyon dışı nedenlere bağlı da ateş olabilir. Kanserinin kendisi, kan ürünleri transfüzyonu, pirojenik etkisi olan kemoterapotikler, doku nekrozları, allerjik reaksiyonlar, tanı ve tedavi amaçlı yapılan girişimler dışlanması gereken enfeksiyon dışı ateş nedenleri arasındadır (17).

2.3 FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ

Başvuruda hastanın ayrıntılı ve özenli muayenesi çok önem taşımaktadır. Ağız içinden perineye kadar her bölge dikkatle incelenmeli, eski damar yolu giriş bölgeleri, kateter bölgesi gözden geçirilmelidir. Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (7, 18).

- 1. Nedeni bilinmeyen ateş:** Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan izole ateş olarak tanımlanmıştır.
- 2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon:** Klinik olarak enfeksiyon bulgularının saptandığı (pnömoni, sellülit gibi) fakat mikrobiyolojik olarak patojenin gösterilemediği enfeksiyondur.
- 3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon:** Klinik odak olmamasına rağmen kan kültüründe üreme saptanan veya kan kültüründe üreme olan/olmayan fakat klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyondur.

Kateter ile ilişkili enfeksiyon: Nötropenik ateş seyrinde sıklıkla rastlanan katater enfeksiyonu ile ilgili tanımlamalar aşağıda belirtilmiştir.

Kateter kolonizasyonu: Klinik bulgu olmadan kateter ucu ya da cilt altı kateter segmentinden alınan kültürlerde >15 colony forming unit (CFU) (semikantitatif kültür) veya $>10^3$ CFU (kantitatif kültür) üreme veya kateter birleşme yerinde üreme olmasıdır.

Kateter çıkış yeri enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinin 2 cm çevresindeki ciltte hassasiyet, eritem, endurasyon veya pürülan akıntı varlığıdır. Klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilebilen çıkış yeri enfeksiyonunda ateş ve kan kültüründe üreme saptanabilir.

Cep enfeksiyonu: Portlu kateter rezervuarı üzerindeki ciltte eritem ve nekroz veya port çevresinde pürülan eksuda olmasıdır.

Tünel enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca >2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda hassasiyet, hassasiyet, endurasyon varlığı olarak tanımlanır.

Kateter ilişkili sistemik enfeksiyon: Sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik ven ve kateterden aynı etkenin üremesidir (13, 19).

Febril nütropeni ataklarının %20-30'unda klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar görülmektedir ve en iyi laboratuvar koşullarında dahi olguların sadece %10-30'unda etken mikroorganizma gösterilebilmektedir. Başka bir deyişle hastaların çoğunda nedeni bilinmeyen ateş mevcuttur. Enfeksiyonların en yoğun olarak görüldüğü yerler intestinal sistem, akciğerler, deri ve yumuşak dokudur. Bakteriyemi çoğunlukla uzamış veya derin nütropeni ile giden ataklarda izlenir (8).

2.4 FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK FAKTÖRLERİ

Pediyatrik FN tedavisinde birçok risk sınıflaması önerilse de henüz kanıta dayalı bir kılavuz mevcut değildir. Çocukluk çağı tümörleri, erişkin tümörlerine göre yüksek gradlı olduğu için daha agresif kemoterapi protokolleriyle tedavi edilmektedir. Bunun sonucunda FN karşımıza nispeten daha sık ve yüksek riskli olarak çıkmaktadır. Bugüne kadar yapılan farklı çalışmalarda farklı prognostik faktörler öne sürülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Ateşli nötropenide risk belirteçleri (20).

MNS <100/mm ³
Nötropeni süresi >10 gün
Birincil hastalığın remisyonda olmaması veya nüks varlığı
Birincil hastalığın lösemi olması ve henüz remisyon elde edilmemesi
Yüksek doz kemoterapi (sitozin arabinozid)
Ağır mukozit varlığı
Organ fonksiyon bozukluklarının varlığı (böbrek, karaciğer, kardiyak)
Şok-hipotansiyon varlığı
Solunum sıkıntısı, ventilatör desteğinde olmak
Mental değişiklikler
Derin doku ya da organ enfeksiyonları (pnömoni, apse vb.)
Tiflit varlığı

2.5 FEBRİL NÖTROPENİ TEDAVİSİ

Febril nötropenide antibiyotik tedavisi geciktirildiğinde mortalite oranlarının arttığı bilinmektedir. Hızlı ve detaylı değerlendirme sonrası en sık görülen etkenleri kapsayacak şekilde, ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler en kısa zamanda, en geç 60-120 dakika içerisinde, uygun dozda başlanmalıdır (21). Son yıllarda dirençli mikroorganizmalarda artış olması hastalarda ampirik antibiyotik seçimini zorlaştırmaktadır. Febril nötropeni kılavuzları doğrultusunda başlangıç antibiyotik seçimi; hastanın öyküsü, allerjik durumu, bulguları, semptomları, yakın zamandaki antibiyotik kullanımı, enfeksiyon bölgesi, kültür verileri ve kurumsal nazokomiyal enfeksiyon etkenleri düşünülerek düzenlenmelidir (22).

2.5.1 Febril Nötropenide Ampirik Antibiyotik Seçimi

Eşlik eden ciddi komorbid durumu (hipotansiyon, sepsis, organ yetersizliği vb.) olmayan hastalarda monoterapide antipsödomonal sefalosporin veya geniş spektrumlu penisilin başlanabilir. Antipsödomonal sefalosporin olarak sefepim veya sefoperazon-sulbaktam, penisilin olarak piperasilin-tazobaktam tercih edilebilir. Ek risk faktörü yoksa monoterapi yeterlidir. Eğer dirençli Gram (-) bakteri öngörülüyorsa, tedavide karbapenem grubundan meropenem veya imipenem seçilebilir ya da

antipsödomonal + aminoglikozid antibiyotik kombinasyonu düzenlenebilir. Gram (-) sepsis veya septik şok varlığında aminoglikozidli kombinasyon tercih edilmelidir (7, 23, 24).

Standart başlangıç ampirik rejiminde kullanılması önerilmeyen glikopeptit antibiyotikler (vankomisin veya teikoplanin), klinik durumu stabil olmayan, katater ilişkili enfeksiyon düşünülen, ağır mukoziti olan, *Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus (MRSA)* ile enfekte olduğu öngörülen olguların başlangıç tedavisinde kullanılabilir. Enfeksiyon etkeni olarak *Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE)* düşünülüyorsa linezolid, *Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten Gram (-) bakteriler (ESBL)* düşünülüyorsa meropenem, Karbapenemaz dirençli *Klebsiella* düşünülüyorsa kolistin veya tigesiklin başlangıç tedavisinde tercih edilebilir. Ayrıca daha önce bu etkenlerle kolonize ya da enfekte olan ve bu mikroorganizmaların görülme sıklığının yüksek olduğu hastanede yatmakta olan hastalarda da bu ilaçlar başlangıç tedavisinde yer alabilir (25-27).

2.5.2 Febril Nötropenide Tedavi Modifikasyonları

Yirmi dört-72 saat sonra hastanın durumuna göre tedavi düzenlemesine gidilebilir. Hastanın ateşi devam ediyor fakat durumu iyi ise değişiklik yapılmadan izlenebilir. Ateşin sebat ettiği, klinik durumun stabil olmadığı çocuklarda dirençli bakterilere ve anaerobik etkenlere etkili olabilecek ilaveler yapılabilir. Örnek olarak:

- a. *MRSA* için vankomisin, teikoplanin, linezolid,
- b. *VRE* için linezolid,
- c. *ESBL* üreten Gram (-) bakteriler için karbapenem ve
- d. Karbapenemaz dirençli *Klebsiella* için de polimiksin-kolistin veya tigesiklin seçilerek tedaviye eklenebilir.

Penisiline alerjisi olan hastaların çoğunda sefalosporinler kullanılabilir. Fakat Tip 1 hipersensitivite öyküsü olan hastalarda beta-laktamlar ve karbapenemlerin kullanımından kaçınılmalı, siprofloksasin+klindamisin veya aztreonam+vankomisin kombinasyonları tercih edilmelidir.

Nötropenik olup ateşi olmayan hastalar, enfeksiyon varlığını düşündüren yeni belirti ve bulguların çıkması halinde yüksek riskli hastalar gibi değerlendirilmeli ve

tedavileri düzenlenmelidir. Başlanmış olan ikinci antipsödomonal veya glikopeptid varsa hastanın ateşinin düşmesi, kültürde üreme olmaması, yeni bir enfeksiyon odağının olmaması ve klinik durumunun iyi olması halinde kesilir.

2.5.3 Febril Nötropenide Antifungal Tedavi

Nötropenin uzaması durumunda invaziv fungal enfeksiyon (İFE) geçirme riski artmaktadır. Akut miyeloid lösemi, relaps akut lenfoblastik lösemi, yüksek dozda mielosüpresif tedavi alan maligniteler ve allojenik transplant alıcısı olan hastalarda İFE geçirme riski daha yüksektir. Nötropeni süresinin 7 günü aşacağı düşünülen, 4-7 günlük anti-bakteriyel tedaviye rağmen ateşi sebat eden ya da tekrarlayan ateşi olan yüksek riskli hastalarda ampirik anti-fungal tedavi başlanması ve İFE varlığının araştırılması önerilmektedir.

Süreden bağımsız olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden hastalarda aşağıdakilerden herhangi birinin pozitif olması durumunda anti-fungal tedavi başlanmalıdır.

- İnvazif fungal enfeksiyon ile ilgili serolojik testler
- Fungal enfeksiyon ile uyumlu klinik bulgu
- Fungal enfeksiyon ile uyumlu akciğer ve/veya sinüs BT bulguları
- Herhangi bir vücut bölgesinden *Candida* veya *Aspergillus* gibi bir mantar üretilmesi

Tedavi süresi klinik izleme göre karar verilir. Genel durumu iyi olan, nötropenisi düzelen ve klinik, radyolojik veya laboratuvar İFE bulgusu olmayanlarda anti-fungal tedavi kesilebilir (7, 23, 24).

2.5.4 Febril Nötropenide Antibiyotiklerin Kesilmesi

Febril nötropenide optimal tedavi süresi halen tartışmalı konulardan biridir. Antibiyotik tedavisinin süresi; nötrofil sayısına, klinik veya mikrobiyolojik dökümante enfeksiyon varlığına, klinik bulgulardaki düzelmeye, tedavi cevabına ve hastanın immünsupresyon durumuna göre düzenlenmelidir. Kılavuzlar doğrultusunda kabul gören öneriler aşağıda özetlenmiştir.

- a. Mikrobiyolojik veya klinik dökümante enfeksiyon yoksa, son 48 saatte ateş izlenmediyse ve kemik iliği aplaziden çıkma sürecindeyken nötrofil sayısı $>500/\text{mm}^3$ saptandıysa antibiyotikler kesilebilir.

- b. Hastada dökümanente enfeksiyon varsa, diğer parametreler düzeldiyse, antibiyotik etkene ve enfeksiyona göre düzenlenir.
- c. Ateş düştükten sonra da nötropeni devam ediyorsa antibiyotiklere devam edilir. Nötrofil sayısının düzelmesi durumunda kesilebilir, düzelme yoksa hastanın risk faktörlerine göre antibiyotik tedavisine devam edilebilir (7, 23).

2.6 İMMÜN SİSTEM

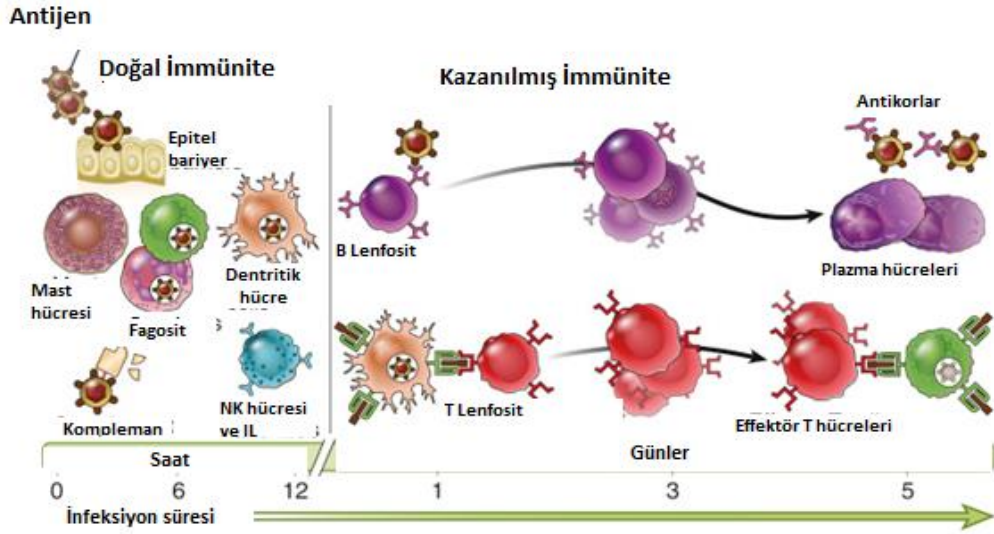
İmmün sistem vücuda çeşitli yollardan giren, organizmaya ait olmayan yabancı antijenleri tanıyarak bunlara yanıt oluşturan doku, hücre ve moleküllerden oluşan sistemin tamamıdır. İmmün sistem aracılığıyla yabancı antijen ve patojenlerin tanınması, bu antijenleri vücudun normal hücreleri ile proteinlerinden ayırt etmesi ve karşı reaksiyon oluşturulmasına ise immün yanıt denir. İmmün sistemin pek çok farklı mekanizma ile sağladığı bu koruma, birbiriyle ilişkili olan doğal (innate) ve kazanılmış (adaptive) immün sistem olarak iki ana başlığa ayrılır (28, 29).

2.6.1 Doğal (Innate) İmmün Sistem

Doğal immün sistem; herhangi bir patojenle ilk karşılaşmada ve enfeksiyonlara karşı saatler içinde oluşan savunmada ilk aşamadır. Doğuştan var olan bu sistem, patojene karşı özel bir hafıza olmaksızın işlev gören, aynı zamanda edinsel bağışıklığın farklılaşmasında da rol oynayan ve antijene karşı özgül olmayan bir sistemdir. Doğal bağışıklık sistemini oluşturan başlıca bileşenler; fagositler (nötrofiller, monosit/makrofajlar, doğal öldürücü hücreler), kompleman sistemi, doğal bağışıklık sitokinleri, doğal bağışıklığın diğer plazma proteinleridir (akut faz proteinleri). Normal mikroflora, deri ve mukozanın epitel bariyerleri, dokuların biyokimyasal özellikleri (mide ve idrar pH' ısı) gibi mekanizmalar da doğal immün sisteme dahildir (28) (Şekil 1).

2.6.2 Kazanılmış (Adaptive) İmmün Sistem

Kazanılmış immün sistem, hayat boyu gelişen, lenfositler ve ürettikleri antikorlar aracılığıyla patojenlere ve yabancı etkenlere karşı özgül yanıt oluşturan sistemdir. Antijene özgül olması, belleğinin bulunması, aynı antijenle tekrarlayan temaslar sonrası daha hızlı ve daha güçlü cevap vermesi kazanılmış immün sistemin başlıca özellikleridir. Kazanılmış immün sistemin hücresel ve humoral immünite olmak üzere iki bileşeni mevcuttur (30).



Şekil 1: Doğal ve kazanılmış immünitenin temel mekanizmaları (31).

2.6.3 Humoral İmmünite

Humoral immün sistem, B lenfositler tarafından salgılanan immünglobulinler aracılığıyla oluşur. Antijen-antikor karşılaşması sonucunda kompleksin çökmesi, kümeleşmesi, antijenin nötralize edilmesi, lizisi, kompleman aktivasyonu, fagositozun kolaylaştırılması gibi yanıtlar oluşur ve yabancı antijenlerin konakçı hücrelere ulaşması engellenir (31).

2.6.4 B Lenfosit

B lenfositler, yüzeylerinde antijen reseptörü, kompleman reseptörü ve sınıf II majör doku uygunluk kompleksi (MHC) proteinlerini bulundururlar. Tüm olgun lenfositler farklılaşma kümeleri (Clusters of Differentiation, CD) olarak adlandırılan yüzey moleküllerini taşırlar. B lenfositleri CD19 ve CD23 moleküllerinin varlığıyla diğer lenfositlerden ayrılırlar. B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşır, negatif seçilime uğrar, özgün yüzey reseptörü ve spesifik tipte bir antikora sahip olur (örn., IgM veya IgD) ve olgun B lenfosit olarak dolaşıma geçer, sekonder lenfoid organlara yerleşirler. Sekonder lenfoid organlarda antijenik uyarıyla karşılaşmaları durumunda, bir dizi değişiklikle antijene özgül antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür. Antijenik uyarı sonlandığında ise aynı antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda görev almak üzere sekonder lenfoid organlarda protein tipindeki antijene özgül B bellek hücrelerine dönüşür (29, 32-34).

2.6.5 İmmünglobulinler

İmmünglobulinler; iki özdeş hafif (H) ve iki özdeş ağır (A) zincirden oluşan, dört zincirli, karakteristik “Y şekilli” glikoprotein yapılarıdır. İki çatal uç antijeni bağlayan kısım Fab fragmanı olarak adlandırılırken, Fc fragmanı olarak isimlendirilen kuyruk kısmı ise immünglobulin grubunun karakteristik özelliğini belirler. Ağır ve hafif zincirlerin, sabit (C) ve değişken (V) bölgeleri mevcuttur. Değişken bölgedeki aminoasit dizilimi, bu bölgenin antijen bağlayan bölge olarak görev almasını sağlar. Ağır zincirlerin sabit bölgesindeki aminoasit dizilimine göre de immünglobulinler birbirinden farklı IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere 5 gruba sınıflandırılırlar. İmmünglobulinler yanıt esnasında işlevlerine göre üretilir, yaşa göre normal düzeyleri değişkenlik gösterir ve birbirlerine dönüşebilirler (29). Sağlıklı Türk çocuklarında yapılan çalışma doğrultusunda yaşa göre minimum-maksimum serum immünglobulin düzeyleri Tablo 3’ de verilmiştir.

Tablo 3: Sağlıklı çocuklarda yaşa göre minimum-maksimum immünoglobulin düzeyleri (mg/dl) (35).

Yaş	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
0-30 gün	492 – 1190	5.0 – 5.8	17.3 – 29.6
1-5 ay	270 – 792	5.8 – 58.0	18.4 – 145.0
6-8 ay	268 – 898	5.8 – 85.8	26.4 – 146.0
9-12 ay	421 – 1100	18.4 – 154.0	23.5 – 180.0
13-24 ay	365 – 1200	11.5 – 94.3	25.6 – 201.0
25-36 ay	430 – 1290	23.0 – 130.0	36.0 – 199.0
37-48 ay	539 – 1200	40.7 – 115.0	26.1 – 188.0
49-72 ay	528 – 1490	23.0 – 205.1	33.3 – 207.0
7-8 yaş	527 – 1590	36.1 – 268.0	30.5 – 220.0
9-10 yaş	646 – 1620	54.0 – 268.0	33.7 – 257.0
11-12 yaş	579 – 1610	27.0 – 198.0	30.0 – 187.0
13-14 yaş	741 – 1650	52.4 – 225.0	44.0 – 206.0
15-16 yaş	666 – 1370	48.0 – 158.0	33.0 – 205.0
>16 yaş	830 – 1820	46.5 – 221.0 [	75.0 – 198.5

2.6.5.1 İmmünglobulin G

Tüm immünglobulinlerin %75'ini oluşturur. Transplasental geçişi olan tek immünglobulin olduğu için yenidoğanın savunma sisteminde önemli rol alır. Opsonizasyon yaparak fagositoza yardımcı olur, kompleman aktivasyonu yapar. Virüslere, toksinlere ve bakterilere karşı savunma sağlar. IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 alt tipi vardır.

2.6.5.2 İmmünglobulin A

Tüm immünglobulinlerin %15'ini oluşturur. Gözyaşı, kolostrum, tükürük ve sekresyonlarda bulunan salgısal immünglobulindir. Mukozal bağışıklık için önemli olan dimer yapıdaki IgA, virüslerin ve bakterilerin epitelyal hücrelere tutunmasını önleyerek lokal enfeksiyonlara karşı primer savunmada rol alır.

2.6.5.3 İmmünglobulin M

Tüm immünglobulinlerin %10'unu oluşturur. Pentamerik yapıda olan IgM yenidoğanda ilk sentezlenen immünglobulindir. B lenfositlerinin yüzeyinde monomerik yapıda bulunur ve pentamerik yapıda bulunan J zincirini içermez. Kompleman fiksasyonu ve antijen nötralizasyonunda rol alır. Antijene spesifik IgM düzeylerinde artış, birincil bağışıklığın göstergesidir.

2.6.5.4 İmmünglobulin D

Tüm imünglobulinlerin %0,2'sini oluşturur. B lenfositlerinin hücre membranı üzerinde bulunur ve lenfosit aktivasyonunda rol alır.

2.6.5.5 İmmünglobulin E

Tüm immünglobulinlerin %0,004'ünü oluşturur. Allerjik reaksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar ile ilişkilidir. IgE' nin allerjene bağlanması, bazofil ve mast hücreleri tarafından mediatör salınımına yol açar.

2.6.6 Hücresel İmmünite

Virüslere, hücre içi bakterilere, kanser hücrelerine karşı koruma sağlayan, yabancı doku greftlerinin reddinde, gecikmiş hipersensitivite de rol alan hücresel immünitenin başlıca elemanları T lenfositler ve makrofajlardır (36, 37). CD4 yardımcı T hücreleri; B hücrelerini, sitotoksik T hücrelerini, doğal öldürücü hücreleri, makrofajları, diğer immün hücreleri aktive ve regüle eden sitokinleri salgırlar (38,

39). Tip 1 yardımcı T hücreleri mononükleer fagositlerle etkileşime girerek hücre içi patojenlerin öldürülmesinde görev alırken, Tip 2 yardımcı T hücreleri B lenfositleri ile etkileşerek farklılaşmasını ve antikor üretmesini sağlar. CD8 sitotoksik T hücreleri virüs veya farklı hücre içi patojenlerle enfekte olan, kanser nedeniyle değişime uğrayan hücrelerin yok edilmesinden sorumludur. Regülatör T hücreler ise bağışıklık yanıtının kontrolü ve reaksiyonun sınırlandırılarak otoimmünitenin engellenmesinde rol alır. T hücreleri sitokin molekülleri aracılığıyla hücre-hücre etkileşimini sağlayarak işlev görürler (40).

2.6.7 Doğal Öldürücü Hücreler

Doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücreler; tümör hücrelerini, virüsle enfekte hücreleri öldürebilen, CD16 ve CD56 yüzey moleküllerini bulunduran, doğal immün sistemin bir parçasıdır. Fonksiyon ve yapısal açıdan, T hücrelerinden, B hücrelerinden, monosit/makrofajlardan bağımsız lenfositlerdir (41). Sitotoksik T hücrelerinde olduğu gibi aktive olmadan önce spesifik bir antijeni tanımaya ihtiyaç duymayan doğal öldürücü hücreler, otomatik olarak yabancı hücreleri öldürmeye programlanmışlardır (42).

Sağlıklı Türk çocuklarında yapılan çalışma doğrultusunda periferik kanda lökosit, lenfosit ve lenfosit altgruplarının yaşa göre düzeyleri Tablo 4’ de verilmiştir.

Febril nötropenide morbidite ve mortalite oranlarını iyileştirmek amacıyla prognostik faktörlere yönelik birçok çalışma vardır. Günümüzde immünglobulin ve lenfosit altgrup düzeylerinin düşük olmasının da FN’ de risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Borg ve ark.’nın sitotoksik kanser tedavisi alan erişkin kanser hastalarında yaptığı bir çalışmada CD4 T lenfosit düzeyinin düşük olmasının bağımsız risk faktörü olduğu ve kemoterapi sonrası erken ölümle ilişkili olduğu saptanmıştır (43). Kobayashi ve ark.’ı ise antibiyotik tedavisi devam eden, IgG düzeyi <500 mg/dl olan hastalarda iv immünglobulin (IVIG) destek tedavisi verilmesinin tedavi başarısında anlamlı şekilde artma sağladığını bildirmişlerdir (44). Araştırmamız konuyla ilişkili literatürün kısıtlı olması nedeniyle tasarlanmıştır.

Tablo 4: Sağlıklı çocuklarda periferik kanda yaşa göre lökosit, lenfosit ve lenfosit altgrup düzeylerinin dağılımı (45).

Altgrup	0-1 yaş	1-2 yaş	2-6 yaş	6-10 yaş	10-18 yaş
WBC ($\times 10^9/L$)	5.6-13.11	4.4-12.9	4.0-10.4	3.7-11.1	4.3-11.4
Lenfosit (%)	46-76	33-76	27-69	31-66	28-67
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	3.2-10.8	2.2-8.1	1.5-5.2	1.5-7.6	1.7-5.7
CD3+ (%)	51-79	51-77	55-79	57-81	58-82
CD3+ ($\times 10^9/L$)	2.4-8.1	1.3-6.5	1.9-3.6	1.0-4.9	1.1-4.1
CD3+CD4+ (%)	31-54	29-55	26-49	24-47	26-48]
CD3+CD4+ ($\times 10^9/L$)	1.4-5.2	0.7-4.5	0.6-2.0	0.5-2.7	0.6-2.4
CD3+CD8+ (%)	10-31	15-33	9-35	17-37	16-32
CD3+CD8+ ($\times 10^9/L$)	0.6-3.0	0.4-3.2	0.3-1.3	0.3-2.1	0.4-1.5
CD56+ (%)	5-23	4-15	5-28	8-28	8-30
CD56+ ($\times 10^9/L$)	0.2-1.8	0.2-1.3	0.2-1.2	0.2-0.9	0.2-1.0
CD19+ (%)	14-44	17-41	11-31	10-27	10-30
CD19+ ($\times 10^9/L$)	0.5-3.6	0.5-3.6	0.3-1.2	0.2-2.2	0.2-1.4

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Amacı ve Şekli

Çocukluk çağı kanseri tedavisi gören ve FN atağıyla başvuran olgularda lenfosit altgruplarının ve immünglobulin düzeylerinin tedavi başarısıyla ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamız, tek merkezli prospektif olarak tasarlandı.

3.2 Etik Onam

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 04/12/2018 tarihinde 2190 sayılı etik kurul onamı alındı. Çalışmaya dahil edilen çocukların ebeveynlerine ve okuyabilme, algılayabilme yaşına gelmiş çocuklara yazılı, sözlü bilgi verilerek yazılı onam alındı.

3.3 Olgu Seçimi

Çalışmamıza Aralık 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil servisine, çocuk hematoloji ve onkoloji kliniklerine başvuran, çocukluk çağı kanserleri için sitotoksik tedavi alan ve FN saptanan, 1 ay-18 yaş arasındaki tüm hastalar ve ataklar dahil edildi.

3.4 Örneklem Büyüklüğü

Hastalığın sıklık durumu göz önüne alınarak ve daha önceki başvuru sayılarına bakılarak çalışmaya dahil edilmesi gereken atak sayısı 60 olarak hesaplandı. Aralık 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında, hastanemize FN atağıyla başvuran ve sitotoksik tedavisi devam eden tüm çocukluk çağı kanserli olgular çalışmaya dahil edildi.

3.5 Hasta ve Atak Bilgilerinin Toplanması

Çalışmaya alınan hastaların şikayeti, fizik muayene bulguları, yaşı, cinsiyeti, tanısı, tedavi yoğunluk skalası, ağırlığı, boyu, beden kitle indeksi (BKİ), tam kan sayımı değerleri, lenfosit altgrup düzeyleri, immünglobulin değerleri, kültür sonuçları, radyoloji görüntüleme sonuçları, G-CSF kullanım durumu, ampirik başlanan antibiyotik tedavisi, tedavi modifikasyonları, antifungal/antiviral tedavi kullanım durumu, varsa gelişen komplikasyonlar (septik şok, çocuk yoğun bakım ünitesi gereksinimi, ölüm vb.), tedavi, ateş, nötropeni ve yatış süreleri hasta takip formuna

kaydedildi. BKİ gruplaması sağlıklı Türk çocuklarının persantilleri referans alınarak yapıldı. Yaşa göre değerler baz alınarak <5 persantil zayıf, 5-85 persantil normal, 85-95 persantil aşırı kilolu, >95 persantil obez olarak değerlendirildi. Hastanın almakta olduğu kemoterapinin ağırlığını gösteren, tedavinin yan etkileri hakkında öngöründe bulunulmasını sağlayan Intensity of Treatment Rate (ITR, tedavi yoğunluk skalası) gruplaması Tablo 5' de verilmiştir.

3.6 Laboratuvar Verilerinin Çalışma Prensipleri

Hastalardan birinci basamak testleri olarak tam kan sayımı, kan biyokimyası, C reaktif protein, tam idrar tahlili, kan kültürü, varsa kateter kültürü, idrar kültürü, mevcut enfeksiyon odaklarından (abse, yara, dren) kültür, immünglobulin G, immünglobulin A, immünglobulin M düzeyleri alındı. İmmünglobulin G, A, M düzeyleri çalışılması için sarı kapaklı jelli tüpe alınan numuneden 10 dk, 3200 G de santrifüj edilerek serum elde edildi ve aynı gün bekletilmeden Beckmann Coulter İmmage 800 cihazında nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüm yapıldı. Lenfosit altgrup analizi için ise toplam 2 cc periferik kan örneği, içerisinde ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA) bulunan tüplere alındı. CD45-SSC grafikleri ile lenfositler seçildi, monoklonal CD45, CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD56 antikorları ve kombinasyonları kullanılarak total lenfosit, B lenfosit, helper T lenfosit, sitotoksik T lenfosit ve natural killer hücre sayıları ve oranları akım sitometri cihazında çalışılarak düzeyleri belirlendi. Uygun nitelikteki phycoerytrin (PE) ya da fluoroisothiocyanate (FITC) isotipleri bütün çalışmalarda negatif kontrol için kullanıldı. Mevcut veri FACS CANTO II Flow Cytometry (akım sitometrisi) (BD) cihazı ile analiz edildi. Periferik kan miktarıysa "lenfosit subset % x total lenfosit sayısı/100" formülüyle hesaplandı. Nötrofil sayısı, kan sayımı ve periferik yaymadan hesaplandı. Araştırmamızda lenfosit altgrup düzeyleri İkincioğulları ve ark.'nın (45) yaptığı çalışma, immünglobulin değerleri ise Aksu ve ark.'nın (35) yaptığı çalışma referans alınarak değerlendirildi. Sağlıklı Türk çocuklarının yaşa göre normal aralıkları ile hastalarımızın değerleri kıyaslandı.

Tablo 5: Tedavi yoğunluk skalası (46)

1. Seviye: Düşük Yoğunluktaki Tedaviler • Sadece cerrahi- Beyin tümörü hariç tüm tümör tipleri • Retinablastom-Enükleasyon (tek taraflı) kemoterapisiz • Wilm's Tümör (Evre 1,2) • Kronik Myeloid Lösemi-Tirozin kinaz inhibitörlerini içeren kemoterapisiz • Langerhans hücreli Histiyoitoz (LCH), cerrahi ya da sadece steroid enjeksiyonu 2. Seviye: Orta Yoğunluktaki Tedaviler • Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) (Düşük, Standart ya da Orta risk; prekürsör B hücreleri) • Beyin tümörü-biyopsi içermeyen tek tedavi modeli • Germ hücreli tümör-Kemoterapi ya da radyasyon içeren • Hepatoblastom-Metastatik olmayan kemoterapi ya da cerrahi rezeksiyon yapılan • Hodgkin Lenfoma (Düşük/Orta risk: evre 3B, 4B hariç tüm evreler) • LCH kemoterapi alacak olan • Nöroblastom/Gangliyonöroblastom (evre 1,2 kemoterapi ve evre 4S) • Non-Hodgkin Lenfoma (Evre 1, 2, 3 ve Grup A, B) • Retinoblastom –Kemoterapi ile • Rhabdomyosarkom (Evre 1,2) • Tiroit kanser • Diğer Tümörler- Tekli kemoterapi ya da radyasyon	3. Seviye: Yoğun Tedaviler • Hodgkin&Wilm's Tümörü (ilk relaps) için Relaps Protokolü • ALL (Yüksek Risk, Çok Yüksek Risk, T-hücreli) • Akut myeloid Lösemi ve Down Sendromu • Akut Promyelositik Lösemi • Bifenotipik lösemi-ALL gibi davranılır • Beyin tümörü-İki ya da daha fazla tedavi yöntemleri • Ewing Sarkom • Hepatoblastom-Metastazla birlikte • Hemofagositik lenfhistiyoitoz, sadece kemoterapi • Hodgkin Lenfoma (evre 3B ya da 4/Yüksek Risk) • Juvenil Myomonositik Lösemi-Transplant öncesi/ sadece kemoterapi • Nazofarinks Kanseri • Nöroblastom/Gangliyonöroblastom (evre 3,4)-Transplant yapılmayan • Non-Hodgkin lenfoma (Grup C ya da Evre 4) • Osteosarkom • Rhabdomyosarkom (evre 3,4) • Yumuşak Doku Tümörü- İki ya da daha fazla tedavi yöntemi • Wilms Tümör (evre 3,4)-Üç tedavi yöntemi • Diğer tümörler- 2 ya da 3 tedavi yöntemleri 4. Seviye: Çok yoğun Tedaviler • Relaps olmuş hastalıklar (Hodgkin Lenfoma, ilk relaps olmuş Wilms Tümörü, LCH sitemik tedavi uygulanan ya da farklı tirozin kinaz inhibitörü olan Kronik Myelositik lösemi hariç) • Hematopoetik kök hücre transplantı-tüm hastalıklar • Akut Myeloid Lösemi (AML) • Bifenotipik Lösemi (AML gibi tedavi edilen) • Juvenil Myelomonositik lösemi –Transplant yapılan Beyin Tümörü- Hematopoetik kök hücre transplantı yapılan
--	---

3.7 Çalışmaya Kabul ve Dışlanma Kriterleri

Altı ay-18 yaş arası, hematolojik ya da onkolojik malignite tanısıyla sitotoksik tedavisi halen devam eden ve $MNS < 500/mm^3$ olan veya $500-1000/mm^3$ arasında olup, 24-48 saat içinde $500/mm^3$ ün altına düşmesi beklenen, ateşin aksiller yoldan bir kez $>38^\circ C$ veya en az bir saat süreyle $>37.5^\circ C$ saptandığı hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bilinen immün yetersizlik tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.8 Tedavi Başarısızlık Kriterleri

Çalışmamızda antibiyotik modifikasyonu yapılması, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve ölüm olması tedavi başarısızlık kriterleri olarak kabul edildi.

3.9 İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmamızın istatistiksel analizi IBM SPSS 22 istatistik programıyla yapıldı. Verilerin normal dağılım uygunluğu histogram, olasılık grafikleri, normallik testleri, çarpıklık ve basıklık katsayıları ile analiz edildi. Normal dağılmadığı saptanan veriler için non-parametrik testler kullanıldı. Sayısal veriler ortalama, standart sapma ve medyan olarak; kategorik veriler kişi sayısı ve yüzde olarak verildi. Değişkenlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Mann Whitney U, Ki kare ve Logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı, $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

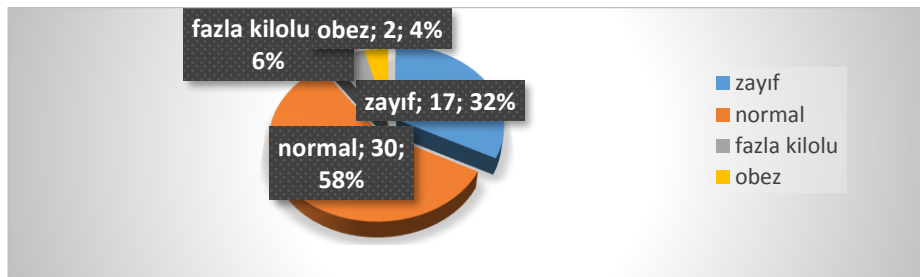
4. BULGULAR

Çalışmamıza 15 (%44,1) kız, 19 (%55,9) erkek olmak üzere 34 çocuk kanser hastasının 52 FN atağı dahil edildi. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 6,1 yıl (0,21-17,53 yıl), atak esnasındaki ortalama yaşı 6,86 yıl (0,52-18,13 yıl) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen olgular incelendiğinde 21 (%61,8) hastanın hematolojik malignite, iki (%5,9) hastanın SSS tümörü ve 11 (%32,4) hastanın ekstrakraniyal solid tümör tanısı olduğu görüldü. Hastaların tanı grupları ve tanı türleri Tablo 6’ da verilmiştir.

Tablo 6: Hastaların kanser tanılarının dağılımı

Kanser grubu n (%)	n (%)	Kanser türü	n (%)
Hematolojik malignite	21 (61,8)	Akut lenfoblastik lösemi	11 (32,4)
		Akut miyeloid lösemi	5 (14,7)
		Burkitt lenfoma	4 (11,8)
		Hodgkin lenfoma	1 (2,9)
SSS tümörü	2 (5,9)	Germinom	1 (2,9)
		Medullablastom	1 (2,9)
Ekstrakraniyal solid tümörler	11 (32,4)	Rabdomyosarkom	2 (5,9)
		Ewing sarkomu	4 (11,8)
		Malign periferik sinir kılıfı tümörü	1 (2,9)
		Nöroblastom	3 (33,3)
		Osteosarkom	1 (2,9)
Toplam	34 (100,0)	Toplam	34 (100,0)

Hastaların BKİ persantilleri değerlendirildiğinde 11 (%32,4) zayıf (malnütre), 19 (%55,9) normal, 3 (%8,8) fazla kilolu, 1 (%2,9) obez olduğu izlendi (Şekil 2). BKİ grupları ile tedavi başarı durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 7).



Şekil 2: Hastaların BKİ kategori dağılımları

Tablo 7: BKİ grupları ile tedavi başarı durumunun karşılaştırılması

		Başarılı tedavi	Başarısız tedavi	x ²	p
		n (%)	n (%)		
BKİ kategori	zayıf	11 (37,93)	6 (26,09)	1,139	0,771
	normal	15 (51,72)	15 (65,22)		
	fazla kilolu	2 (6,9)	1 (4,35)		
	obez	1 (3,45)	1 (4,35)		

Hastaların nötropeni atak sayıları incelendiğinde hasta başına ortanca atak sayısı 1 (minimum 1, maksimum 4) olarak bulundu. Hastalar tedavi yoğunluk skalasına göre değerlendirildiğinde 9 (%26,5) 2.kategori, 16 (%47,1) 3.kategori ve 9 (%26,5) 4.kategori hasta olduğu gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8: ITR gruplarına göre immünglobulin ve lenfosit altgrup değerlerinin dağılımı

	ITR 2			ITR 3			ITR 4			p
	Düşük n (%)	Normal n (%)	Yüksek n (%)	Düşük n (%)	Normal n (%)	Yüksek n (%)	Düşük n (%)	Normal n (%)	Yüksek n (%)	
Ig A	4 (23,5)	12 (70,6)	1 (5,9)	2 (9,1)	16 (72,7)	4 (18,2)	1 (7,7)	10 (76,9)	2 (15,4)	0,705
Ig G	8 (47,1)	9 (52,9)	0 (0)	8 (36,4)	14 (63,6)	0 (0)	5 (38,5)	7 (53,8)	1 (7,7)	0,758
Ig M	7 (41,2)	10 (58,8)	0 (0)	8 (36,4)	14 (63,6)	0 (0)	9 (69,2)	4 (30,8)	0 (0)	0,149
Lökosit sayısı	16 (94,1)	0 (0)	1 (5,9)	22 (100)	0 (0)	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)	N/A
Lenfosit yüzdesi	1 (5,9)	9 (52,9)	7 (41,2)	4 (18,2)	13 (59,1)	5 (22,7)	1 (7,7)	7 (53,8)	5 (38,5)	0,917
Lenfosit sayısı	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	18 (81,8)	4 (18,2)	0 (0)	10 (76,9)	3 (23,1)	0 (0)	0,386
B lenfosit yüzdesi	13 (76,5)	4 (23,5)	0 (0)	20 (90,9)	2 (9,1)	0 (0)	12 (92,3)	1 (7,7)	0 (0)	0,331
B lenfosit sayısı	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	22 (100)	0 (0)	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)	0,350
NK sayısı	14 (82,4)	3 (17,6)	0 (0)	22 (100)	0 (0)	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)	0,029
NK yüzdesi	7 (41,2)	8 (47,1)	2 (11,8)	11 (50)	11 (50)	0 (0)	8 (61,5)	5 (38,5)	0 (0)	0,800
T lenfosit yüzdesi	4 (23,5)	6 (35,3)	7 (41,2)	1 (4,5)	9 (40,9)	12 (54,5)	0 (0)	1 (7,7)	12 (92,3)	0,122
T lenfosit sayısı	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0)	22 (100)	0 (0)	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)	N/A
CD4 T yüzdesi	1 (5,9)	7 (41,2)	9 (52,9)	0 (0)	6 (27,3)	16 (72,7)	0 (0)	1 (7,7)	12 (92,3)	0,107
CD4 T sayısı	16 (94,1)	0 (0)	1 (5,9)	22 (100)	0 (0)	0 (0)	13 (100)	0 (0)	0 (0)	0,350
CD8 T yüzdesi	0 (0)	6 (35,3)	11 (64,7)	0 (0)	12 (54,5)	10 (45,5)	5 (38,5)	4 (30,8)	4 (30,8)	0,301
CD8 T sayısı	13 (76,5)	3 (17,6)	1 (5,9)	22 (100)	0 (0)	0 (0)	12 (92,3)	1 (7,7)	0 (0)	0,122

*Her hasta için yaşa göre hesaplanmıştır

Ataklarda nötrofil ortalanca değeri 75/mm³ (minimum 0, maksimum 840), hemoglobin ortalanca değeri 8,75 gr/dl (minimum 6,2, maksimum 11,9), trombosit ortalanca değeri 78,500/mm³ (minimum 6,000, maksimum 410,000) olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: Ataklarda tam kan sayımı değerleri

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortanca (minimum-maksimum)
Nötrofil (/mm ³)	179,05 $\pm$ 240,21	75 (0-840)
Hemoglobin (gr/dl)	8,84 $\pm$ 1,39	8,75 (6,2-11,9)
Trombosit (/mm ³)	118,75 $\pm$ 113,46	78,5 (6-410)

Laboratuvar değerleri incelendiğinde atakların %98,1'inde (51/52) lökosit sayısının, %96,2'sinde (50/52) lenfosit sayısının referans aralığından düşük olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: Ataklarda lenfoid hücrelerinin alt tiplerinin dağılımı

	Düşük n (%)	Normal n (%)	Yüksek n (%)
Lökosit sayısı	51 (98,1)	0 (0)	1 (1,9)
Lenfosit yüzdesi	6 (11,5)	29 (55,8)	17 (32,7)
Lenfosit sayısı	43 (82,7)	8 (15,4)	1 (1,9)
B lenfosit yüzdesi	45 (86,5)	7 (13,5)	0 (0)
B lenfosit sayısı	50 (96,2)	1 (1,9)	1 (1,9)
Natural killer sayısı	49 (94,2)	3 (5,8)	0 (0)
Natural killer yüzdesi	26 (50)	24 (46,2)	2 (3,8)
T lenfosit yüzdesi	1 (1,9)	14 (26,9)	37 (71,2)
T lenfosit sayısı	51 (98,1)	0 (0)	1 (1,9)
CD4 T lenfosit yüzdesi	5 (9,6)	16 (30,8)	31 (59,6)
CD4 T lenfosit sayısı	51 (98,1)	1 (1,9)	0 (0)
CD8 T lenfosit yüzdesi	5 (9,6)	22 (42,3)	25 (48,1)
CD8 T lenfosit sayısı	47 (90,4)	4 (7,7)	1 (1,9)

*Her hasta için yaşa göre hesaplanmıştır

Toplam 52 atak sırasındaki immunglobulin düzeyleri yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldığında; 7 atakta (%13,5) Ig A, 21 atakta (%40,4) Ig G, 24 atakta (%46,2) Ig M değerinin düşük olduğu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: Ataklarda immunglobulin değerlerinin yaşa göre dağılımı

	Düşük n (%)	Normal n (%)	Yüksek n (%)
Ig A (mg/L)	7 (13,5)	38 (73,1)	7 (13,5)
Ig G (mg/L)	21 (40,4)	30 (57,7)	1 (1,9)
Ig M (mg/L)	24 (46,2)	28 (53,8)	0 (0)

Hastaların yüksek vücut ısısı ile seyrettiği gün ortalama 2 (minimum 1, maksimum 15), yatış süresi ortalama 8,5 (minimumu 3, maksimumu 21) gün ve nötropeni süresi ortalama 7 (minimum 2, maksimum 36) gün olarak bulundu (Tablo 12). Ateş süresi ile immünoglobulin ve lenfosit altgrup değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 12: Ataklarda ateş, yatış ve nötropeni süreleri

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortanca (minimum-maksimum)
Ateş süresi (gün)	3,48 $\pm$ 3,08	2 (1,0-15,0)
Yatış süresi (gün)	9,85 $\pm$ 4,34	8,5 (3,0-21,0)
Nötropeni süresi (gün)	9,13 $\pm$ 6,29	7 (2,0-36,0)

Yirmi üç atakta (%44,2) fizik muayene, laboratuvar veya radyoloji tetkikleri sonucunda enfeksiyon odağı saptandı. En sık enfeksiyon odağının sekiz (%15,4) atak ile üst solunum yolu enfeksiyonu ve beş (%9,6) atak ile gastrointestinal sistem enfeksiyonu olduğu görüldü. Üç atakta (%5,8) viral solunum antijenleri çalışıldı, sonuç negatif saptandı. Klinik bulguları mevsimsel influenza ile uyumlu olduğu için antiviral tedavi olarak oseltamivir kullanan altı (%11,5) hasta mevcuttu. Altı atakta (%11,5) enfeksiyonu kanıtlayan radyolojik bulgular belirlendi. Enfeksiyon odağı ve dağılım durumları Tablo 13’ de verilmiştir.

Tablo 13: Ataklarda enfeksiyon odağı dağılımları

Enfeksiyon odağı	Yok 29 (55,8)	Enfeksiyon odağı yok	29 (55,8)
	Var 23 (44,2)	Üst solunum yolu enfeksiyonu	8 (15,4)
		Gastrointestinal sistem enfeksiyonu	5 (9,6)
		İdrar yolu enfeksiyonu	4 (7,7)
		Alt solunum yolu enfeksiyonu	2 (3,8)

		Sepsis	2 (3,8)
		Apse (karaciğerde fungal tutulum)	1 (1,9)
		Tifilit	1 (1,9)

Yedi atakta (%13,5) kan, 5 atakta (%7,6) idrar, 1 atakta (%1,9) katater ve 3 atakta (%3,8) ek kültür incelemesinde üreme olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Kültürde üreme ve üreyen etken dağılımları

Üreme n (%)		n (%)
Katater kültürü	Yok 51 (98,1)	Katater yok 44 (84,6)
		Katater var, üreme yok 7 (13,5)
	Var 1 (1,9)	<i>Enterococcus faecium</i> 1 (1,9)
Kan kültürü	Yok 46 (88,5)	Üreme yok 46 (88,5)
	Var 7 (13,5)	<i>Escherichia coli</i> 3 (5,7)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 (1,9)
		<i>Staphylococcus warneri</i> 1 (1,9)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 (1,9)
		<i>Enterococcus faecium</i> 1 (1,9)
İdrar kültürü	Yok 47 (90,4)	Üreme yok 47 (90,4)
	Var 5 (9,6)	<i>Escherichia coli</i> 2 (3,8)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 (1,9)
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i> 1 (1,9)
		İkiden fazla etken 1 (1,9)
Ek kültür	Yok 49 (94,3)	Ek kültür yok 40 (76,9)
		Gaita kültürü, üreme yok 7 (13,5)
		Balgam kültürü, üreme yok 1 (1,9)
		Nefrostomi kültürü, üreme yok 1 (1,9)
	Var 3 (5,7)	Balgam kültüründe <i>Aspergillus flavus</i> 1 (1,9)
		Nefrostomi kültüründe <i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1* (1,9)
		Karaciğer apse kültüründe <i>Candida albicans</i> 1 (1,9)

*Bir hastada iki etken üremiştir.

Febril nötropeni ataklarında ampirik antibiyotik tedavisi olarak 34 atakta (%65,4) piperasilin-tazobaktam, 16 atakta (%30,8) sefoperazon-sulbaktam, 2 atakta

(%3,8) meropenem başlandı (Tablo 15). Hastaların ortalama antibiyotik kullanım süresi $9,34 \pm 4,26$ (minimum 3, maksimum 21) ortalanca 8,0 gün olarak saptandı.

Tablo 15: Ampirik olarak başlanan antibiyotik dağılımı

		n	%
İlk tercih antibiyotik	Piperasilin-tazobaktam	34	65,4
	Sefoperazon-sulbaktam	16	30,8
	Meropenem	2	3,8

Çalışmamızda tedavi başarısızlığı kriterleri antibiyotik değişiminin olması, yoğun bakım ihtiyacı, ölüm olarak belirlendi ve 23 atakta (%44,2) başarısızlık gözlemlendi. En sık başarısızlık nedeninin 22 (totalin %42,3) atak ile antibiyotik değişimi olduğu, ataklardan ikisinin aynı zamanda yoğun bakım ünitesi yatış ihtiyacı olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Tedavi başarı ve başarısızlık oranları ile nedenlerinin dağılımı

	Başarısızlık n (%)	Başarısızlık nedeni	n (%)
Tedavi başarısızlığı	Yok 29 (55,8)		29 (55,8)
	Var 23 (44,2)	Antibiyotik değişimi	20 (38,5)
		Yoğun bakım ihtiyacı	2 (3,8)
		Ölüm	1 (1,9)

Atakların tedavi başarı durumları tam kan sayımı değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Tedavi başarıları ile tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması

	Başarılı tedavi		Başarısız tedavi		z	p
	Ort. $\pm$ ss.	Medyan	Ort. $\pm$ ss.	Medyan		
Nötrofil	186,67 $\pm$ 258,07	70.00	165,33 $\pm$ 212,09	80.00	-0,276	0,783
Hemoglobin	9,15 $\pm$ 1,38	9.00	8,46 $\pm$ 1,34	8.20	-1,835	0,067
Trombosit	141,83 $\pm$ 125,18	94.00	89,65 $\pm$ 91,17	45.00	-1,631	0,103

*Mann Whitney-U

Tablo 18: Yaşa göre immunglobulin ve lenfosit altgruplarının tedavi başarısına göre karşılaştırılması

		Başarısız n (%)	Başarılı n (%)	χ^2	p
Ig A	Normal/yüksek	19 (50,0)	19 (50,0)	1,135	0,238*
	Düşük	10 (71,4)	4 (28,6)		
Ig G	Normal/yüksek	15 (50)	15 (50)	0,484	0,487
	Düşük	14 (63,6)	8 (36,4)		
Ig M	Normal/yüksek	17 (60,7)	11 (39,3)	0,245	0,620**
	Düşük	12 (50,0)	12 (50)		
Lökosit sayısı	Normal/yüksek	0 (0)	0 (0)	-	-
	Düşük	29 (55,8)	23 (44,2)		
Lenfosit yüzdesi	Normal/yüksek	14 (48,3)	15 (51,7)	-	0,493**
	Düşük	15 (65,2)	8 (34,8)		
Lenfosit sayısı	Normal/yüksek	5 (62,5)	3 (37,5)	-	0,493**
	Düşük	24 (54,5)	20 (45,5)		
B lenfosit yüzdesi	Normal/yüksek	4 (57,1)	3 (42,9)	-	0,632**
	Düşük	25 (55,6)	20 (44,4)		
B lenfosit sayısı	Normal/yüksek	1 (100)	0 (0)	-	0,558**
	Düşük	28 (54,9)	23 (45,1)		
NK sayısı	Normal/yüksek	2 (66,7)	1 (33,3)	-	0,588**
	Düşük	27 (55,1)	22 (44,9)		
NK yüzdesi	Normal/yüksek	12 (50)	12 (50)	0,245	0,438*
	Düşük	17 (60,7)	11 (39,3)		
CD4 yüzdesi	Normal/yüksek	10 (62,5)	6 (37,5)	0,122	0,727*
	Düşük	19 (52,8)	17 (47,2)		
CD4 sayısı	Normal/yüksek	1 (100)	0 (0)	-	0,588**
	Düşük	28 (54,9)	23 (45,1)		
T lenfosit yüzdesi	Normal/yüksek	9 (64,3)	5 (35,7)	0,190	0,663*
	Düşük	20 (52,6)	18 (47,4)		
T lenfosit sayısı	Normal/yüksek	0 (0)	0 (0)	-	-
	Düşük	29 (55,8)	23 (44,2)		
CD8 yüzdesi	Normal/yüksek	12 (54,5)	10 (45,5)	0,001	0,879*
	Düşük	17 (56,7)	13 (43,3)		
CD8 sayısı	Normal/yüksek	3 (75)	1 (25)	-	0,621**
	Düşük	26 (54,2)	22 (45,8)		

*Ki-kare testi

**Fisher's exact

Atakların tedavi başarıları ile immunglobulin ve lenfosit altgrup değerlerinin yaşa göre kodlanmış şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 18).

İmmunglobulin ve lenfosit altgrup sayısal değerlerinin tedavi başarısıyla ilişkisi incelendiğinde lökosit sayısı, lenfosit sayısı, T lenfosit sayısı ve CD4 T lenfosit sayısının başarısız tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü (Tablo 19).

Tablo 19: İmmunglobulin ve lenfosit altgrup sayılarının tedavi başarısına göre karşılaştırılması

	Başarılı tedavi		Başarısız tedavi		z	p
	Ort. ± ss.	Medyan	Ort. ± ss.	Medyan		
Ig A	766±642,1	528.00	1149±901,17	904.00	-2,257	0,024
Ig G	6105,86±2514,55	5,350.00	7419,13±3148,05	6,780.00	-1,695	0,090
Ig M	404,12±330,61	275.00	504,3±377,3	371.00	-0,949	0,343
Lökosit sayısı	1992,07±5574,92	740.00	390,57±447,19	210.00	-2,921	0,003
Lenfosit yüzdesi	58,58±21,99	59.80	56,37±20,49	60.00	-0,359	0,719
Lenfosit sayısı	1151,38±3654,67	420.00	187±192,23	110.00	-3,171	0,002
B lenfosit yüzdesi	4,83±6,66	2.10	4,04±6,48	1.30	-0,388	0,698
B lenfosit sayısı	193,66±872,73	3.10	5,67±8,52	0.80	-1,908	0,056
NK yüzdesi	8,01±8,18	4.40	8,9±8,06	6.90	-0,488	0,625
NK sayısı	94,85±332,02	16.20	24,74±47,35	4.90	-1,760	0,078
CD4 T lenfosit yüzdesi	50,53±14,34	51.60	55,79±19,68	55.40	-1,207	0,227
CD4 T lenfosit sayısı	228,76±228,21	180.50	79,21±70,95	63.60	-3,399	0,001
T lenfosit yüzdesi	86,22±11,62	92.70	86,29±11	90.00	-0,175	0,861
T lenfosit sayısı	851,77±2424,38	351.50	155,17±155,67	107.40	-3,252	0,001
CD8 T lenfosit yüzdesi	35,72±11,11	36.10	30,45±14,61	26.80	-1,797	0,072

Hastaların tedavi başarı durumu ile antibiyotik tedavi süresi, ateş süresi ve yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Başarısız tedavi olan grubun ateşli gün süresi, yatış süresi ve antibiyotik kullanım süresi başarılı tedavi grubundan istatistiksel olarak anlamlı ve uzun bulundu. Hastaların tedavi başarı

durumları ile nötropeni süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20: Tedavi başarıları ile tedavi ilişkili sürelerin karşılaştırılması

	Başarılı tedavi		Başarısız tedavi		z	p
	Ort. ± ss.	Medyan	Ort. ± ss.	Medyan		
Antibiyotik süresi	6,66±1,8	7.00	12,74±4,07	12.00	-5,468	<0,001
Ateş süresi	1,48±0,78	1.00	6±3,05	5.00	-5,799	<0,001
Yatış süresi	7,17±2,12	7.00	13,22±4,09	13.00	-5,219	<0,001
Nötropeni süresi	9,45±7,69	6.00	8,74±4,01	8.00	-0,724	0,476

*Mann Whitney-U

Atakların tedavi başarı durumları ile ITR grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,033). Tedavi başarısızlığı olan grubun tedavi yoğunluk skalası, tedavisi başarılı olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 21).

Tablo 21: Tedavi başarısı ile ITR kategorilerinin karşılaştırılması

		Başarılı tedavi	Başarısız tedavi	x ²	p
		N (%)	N (%)		
Tedavi	İki	13 (44,83)	4 (17,39)	4,829	0,035
yoğunluk	Üç	11 (37,93)	11 (47,83)		
skalası (ITR)	Dört	5 (17,24)	8 (34,78)		

*Ki-kare

5. TARTIŞMA

Febril nötropeni, sitotoksik tedavi alan kanser hastalarında ciddi komplikasyonlara neden olabilen, son yıllarda yüksek doz kemoterapi tedavileri ile kök hücre transplantasyon uygulamalarının artması neticesinde daha sık karşımıza çıkan bir onkolojik acildir. Bu nedenle enfeksiyon gelişimindeki etyolojik risk faktörlerini belirlemek, doğru tedavi planını düzenlemek, prognozu öngörmek, tedavi modifikasyonlarında ve destek tedavilerde geç kalmamak oldukça önemlidir. Çocuklar, erişkin hastaların küçüğü olarak düşünelemeyeceğinden çocuklara özgü risk sınıflamaları, tedavi başarısı ve prognozunu etkileyen belirteçler geliştirmek için halen araştırmalara devam edilmektedir.

Bugüne kadar belirlenmiş en önemli risk faktörleri nötropenin derinliği ve süresidir. Son dönemde erişkinlerde lenfosit altgruplarının ve immünglobulin düzeylerinin düşük olmasının tedavi başarısı ve enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu düşünülmekte, riskli hastaları öngörerek tedavide erken modifikasyona ve destek tedavilerine imkan sağlayacağı belirtilmektedir. Ancak bağışıklık sisteminin önemli parçasını oluşturan lenfosit altgruplarının FN’ deki rolünün prospektif olarak araştırılmadığı, immünglobulin düzeyiyle ilişkisini araştıran çalışmaların ise son derece nadir olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında özellikle çocuk hastalarda daha çok araştırmaya gereksinim olduğu görülmektedir.

Ülkemizde Oğuz ve ark.’nın 77 çocuk kanser hastasının 165 FN atağını dahil ettiği çalışmada hastalardan kemoterapi öncesi ve kemoterapinin 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerinde tam kan sayımları alınmış, FN’ e giren ve girmeyen grubun değerleri karşılaştırılmıştır. Beşinci günde total lenfosit sayısının $0,7 \times 10^9/L$ olması ve 7. günde monosit sayısının $0,15 \times 10^9/L$ olmasının FN gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiş, lenfopeninin monositopeniye göre daha anlamlı olduğu saptanmıştır (47). Seksen iki erişkin hastanın dahil edildiği benzer prospektif bir çalışmada kemoterapinin 1, 3 ve 5. günlerinde hastaların tam kan sayımları alınmış, sonrasında FN’ e giren ve girmeyen grubun değerleri karşılaştırılmıştır. Beşinci gün lenfosit sayısının $<700/\mu l$ olmasının FN gelişmesi için anlamlı bir bağımsız parametre

olduğu belirtilmiştir (48). Bu çalışmalar lenfosit sayısının FN epidemiyolojisinde rol aldığına gösterilmesi açısından öncül çalışmalar olarak kabul edilebilir.

Fransa’ dan yapılan, sitotoksik kemoterapi alan 213 erişkin hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastaların lenfosit altgrup düzeyleri incelenmiş, kemoterapi sonrası FN gelişme ve ölüm riskiyle ilişkisi araştırılmıştır. Total lenfosit sayısı, CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD56 lenfositlerin kemoterapi sonrasında erken ölen hastalarda (kemoterapi sonrası 31 gün içinde) anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Çalışmada CD4 lenfosit sayısının $<450/\mu\text{l}$ olmasının FN gelişmesi ve erken ölüm için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (43). Anazoeze ve ark.’nın erişkin kanser hastalarının sitotoksik kemoterapi öncesi ve sonrasında CD4 T lenfosit ve mutlak nötrofil sayılarını karşılaştırdığı çalışmada ise özellikle COPP protokol tedavisini alan Hodgkin Lenfoma tanılı hastalarda CD4 lenfosit sayısındaki düşüşün mutlak nötrofil sayısındaki düşüşe göre daha anlamlı olduğu görülmüştür. Bu nedenle immünsupresyon durumunu öngörmek için CD4 lenfosit sayısının daha uygun bir parametre olabileceği belirtilmiştir (49). Frattari ve ark.’ı ise sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen 176 erişkin hastayı dahil ettikleri prospektif kohort çalışmalarında, yatışın 2. gününde lenfosit altgrup düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sepsisteki hastaların CD19 B lenfosit düzeyinde belirgin yükseklik, CD8 T lenfosit düzeylerinde ise belirgin düşüklük saptamış ve CD8/CD19 hücre oranının ≤ 2 olmasının sepsis için anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (50).

Çocuk hastalarda konuyla ilgili çalışmalar kısıtlı olup, 27 kanser tanılı çocukluk çağı kanseri tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada FN atağında kan kültüründe etken izole edilen 9 hastada, edilmeyenlere göre reguler T hücrelerin (CD25+, CD127-, CD8-, CD3+) artmış ve T Helper 1 lenfositlerin intrasellüler sitokinlerinin (IFN- γ , TNF- α ve IL-2) azalmış olduğu görülmüştür. Kültür de etken izole etme oranının düşük olması nedeniyle araştırmacılar enfeksiyonun belirlenmesinde bu durumun yol gösterici olduğunu öne sürmüşlerdir (51). Kobayashi ve ark.’ı ise 105 hastanın 434 FN atağını dahil ettikleri çalışmalarında, meropenem ve piperasilin tazobaktam antibiyoterapileri devam ederken IVIG destek tedavisi verilmesinin tedavi başarısına katkısını incelemişlerdir. IgG düzeyi <500 mg/dl olan

hastalarda tedavi başarısının antibiyoterapiyle beraber IVIG verilen grupta, verilmeyen gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır (44).

Lenfosit altgrup ve immünglobulin düzeylerinin tedavi başarısıyla ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda atakların tamamına yakınında lenfosit sayısı normalden düşük olduğu için, yaşa göre düşük/normal şeklinde kodlama yapıldığında değerlerin tedavi başarısıyla ilişkisi saptanmamıştır. Bu nedenle yaşa göre düşük olan lenfosit değerleri sayısal olarak değerlendirilmiş, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, T lenfosit sayısı ve CD4 T lenfosit sayısı düştükçe tedavi başarı oranının da düştüğü, bu değerlerin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı saptanmıştır. CD4 T lenfosit düzeyinin FN tedavi başarısını etkileyen bir belirteç olduğu görülmüş, B lenfosit sayısının ise sınırda anlamlı olduğu izlenmiştir ($p=0,056$). İki grubun IgG ve IgM değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmezken, tedavi başarısızlığı olan grupta IgA düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmamızda febril nötropeni ataklarında IVIG desteği verilmediği için bu konu hakkında yorum yapmak mümkün değildir. Klinik durumu stabil olmayan, immünglobulin düzeyi düşük hastalarda IVIG verilerek tedavi başarısına etkisinin araştırılması ayrı bir prospektif çalışma konusudur.

Ülkemizde 24 merkezin katıldığı prospektif bir çalışmada, altı ay içinde, ortalanca yaşı 6 yıl olan, 472 çocuk hastada, 829 FN atağı değerlendirilmiştir. Tanılarına göre dağılıma bakıldığında %62 hematolojik malignite, %38 diğer solid tümörlerin olduğu görülmüştür (52). On beş kız, 19 erkek olmak üzere 34 çocuk kanser hastası, 52 FN atağının dahil edildiği çalışmamızda atak esnasındaki ortalanca yaş ve tanıların dağılımı literatür ile benzerdir.

Hastalarımız tedavi yoğunluk skalasına göre değerlendirildiğinde yarısından çoğunun orta-ağır kemoterapi protokolleri ile tedavi olduğu görülmüştür. Hastaların tedavi başarı durumları ile ITR grupları karşılaştırıldığında tedavi başarısızlığı olan grubun tedavi yoğunluğunun anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,033$). ITR ve lenfosit altgrup düzeylerinin ilişkisine bakıldığında tedavi ağırlaştıkça NK hücrelerinin azaldığı izlenmiş, bu konuyla ilgili literatürde çalışma olmadığı görülmüştür. Tedavi başarısında etkili bir belirteç olan CD4 T lenfosit düzeyinin ise ITR kategorisiyle ilişkisinin olmadığı izlenmiştir.

FN' de prognozu öngörmek, tedavi başarısını arttırmak, morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak amacıyla çocuklara özgü skrolama sistemi geliştirme çabaları halen devam etmektedir. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde enfeksiyon gelişme riskini artıran en önemli iki parametrenin nütropeninin derinliğı ve süresi olduğı konusunda fikir birliğı mevcuttur, diğler parametrelerle ilgili ise farklı çalışmalar vardır. Vural ve ark.' ının yaptığı çalışmada ortanca mutlak nütrofil sayısı 50/mm³ (0–700/mm³) belirlenmiş, ampirik antibiyotik başarısı ile nütrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, nütropeni süresi ile anlamlı ilişki saptandığı belirtilmiştir (53). Carmona-Bayonas ve ark.' ı erişkin kanser hastalarında febril nütropeni prognozunu etkileyen faktörleri araştırdığı çalışmalarında, nütrofil sayısının prognoz için anlamlı bir belirteç olmadığını bildirmişlerdir (54). Ahn ve ark.' ı ise FN' de kötü prognozu öngören belirteçleri araştırmış, MNS' nin prognozla ilişkisinin olmadığını saptamışlardır (55). Diğler bir çalışmada araştırmacılar FN atağındaki çocuk kanser hastalarında MNS ≤100/uL olmasının mikrobiyolojik olarak dökümente enfeksiyon varlığı, hastanede yatış süresinin uzun olması ve ölüm için anlamlı risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (56). Çalışmamızda doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan nütrofillerin sayıca düşüklüğü tedavi başarısı ile ilişkisiz saptanırken, özgül bağışıklıkta rol alan CD4 T lenfositlerin düşük olmasının tedavi başarısıyla ilişkili olduğı görülmüştür. Seçilmiş bir grup olan hastalarımızda, ortanca nütrofil sayısının zaten çok düşük olması nedeniyle nütropeninin öneminin istatistiksel olarak gösterilemeyeceğı düşünölmüştür. Santolya ve ark.' ı (57) tam kan sayımı değerlerinden trombosit sayısının ≤50,000/ mm³ olmasını, Rondinelli ve ark.' ı (58) hemoglobinin ≤7 gr/dl olmasını, Badiei ve ark.' ı (59) trombosit sayısının <20,000/mm³ olmasını, Ammann ve ark.' ı (60) ile Agyeman ve ark.' ı (61) ise hemoglobinin <9 gr/dl ve trombosit sayısının <50,000/mm³ olmasını skrolama sisteminde artmış risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Çalışmamızda hemoglobin ve trombosit değerlerinin literatür ile benzer olduğı görölmüş, parametrelerle tedavi başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ateş, yatış ve antibiyotik kullanım süresi başarısız tedavi grubunda, başarılı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun saptanmıştır. Başarısız tedavi grubunda belirtilen parametrelerin uzun olması, beklenen bir durum olduğı için bu ilişki doğal sonuç olarak değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde nütropeninin

derinliğinin ve süresinin enfeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörleri olduğu, nötrofil sayısı 3 haftadan uzun $<100/\text{mm}^3$ olan her hastada ateş gelişirken, nötropeni olmayan hastalarda ateş gelişme şansının %20 olduğu belirtilmiştir. Nötropenin <7 gün olduğu durumlarda antibiyotik cevabı %95 iken nötropenin 15 günden uzun sürmesi durumunda yanıt %35' lere düşmektedir (20). Bu ilişki nötropeni süresinin antibiyotik tedavi başarısını etkileyen bir parametre olduğunu göstermektedir. Ayrıca kısa süreli nötropenide bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken, nötropeni süresi uzadıkça daha sık fungal enfeksiyon görülmekte, dolayısıyla morbidite ve tedavi başarısızlık oranları da artmaktadır (7, 8). Araştırmamızda ise tedavi başarı durumu ile nötropeni süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı ve Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu'nun 1991-2000 yıllarını kapsayan çalışmalarında, hematolojik maligniteli ve FN atağındaki hastalarda izlenen enfeksiyonların %46,5 dolaşım sistemi, %18,5 orofarinks, %14 deri-yumuşak doku, %11 solunum sistemi, %6 gastrointestinal sistem, %2 üriner sistem ve %1 diğer bölge kaynaklı olduğu bildirilmiştir (62). Araştırmamızda da dolaşım sistemi enfeksiyonu haricinde klinik dağılımının benzer olduğu görülmüştür.

Günümüzde gelişmiş laboratuvar tekniklerinin kullanılmasına rağmen FN ataklarının %15-79' unda ateş etkeni gösterilememektedir (63-65). Ülkemizden yapılan çalışmalarda nedeni bilinmeyen ateş sıklığının %15-50, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon sıklığının %-35-55, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon sıklığının %28-35, kan kültüründe üreme saptanma oranının ise %12 ile %32,4 arasında değişmekte olduğu görülmektedir (66, 67). Diğer ülkelerde de mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon sıklığının %17-28,7 arasında değiştiği izlenmiştir (68-70). Araştırmamızda da benzer şekilde nedeni bilinmeyen ateş sıklığı %55,8, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon sıklığı ise %44,4 olarak saptandı. Atakların %26,8' inde ise mikrobiyolojik olarak etken dökümente edildiği, en sık üremenin %13,5 oranında kan kültüründe izlendiği ve izolasyon oranının literatür verilerine göre başarılı olduğu görüldü.

Febril nötropenide etken mikroorganizmaların sıklığında zaman içerisinde ve bölgeye bağlı değişiklikler görülmektedir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar

irdelendiğinde Özdemir ve ark. (67) %63,8, Akçay ve ark. (71) %70, Baysallar ve ark. (72) %69 oranında Gram (+) etken üreme oranı bildirmişlerdir. Tezcan ve ark.'nın yaptığı 621 atağın incelendiği retrospektif bir çalışmada %49,5 Gram (+) ve %45,2 Gram (-) etken ürettiği görülmüş, 1996-2004 yılları arasında Gram (+) etken sıklığının daha fazla olduğu fakat 2000-2004 yılları arasında Gram (-) etken sıklığının artma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (73). Dünyada yapılan çalışmalarda da son yıllarda Gram (-) mikroorganizmaların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (74-76). Literatürde en sık izole edilen Gram (-) etkenler *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri iken Gram (+) etkenler *Staphylococcus* türleridir (71, 77). Fungal enfeksiyon görülme sıklığı da merkezlere göre farklılık göstermektedir. Fungal enfeksiyon sıklığını Kebudi ve ark. (52) %6,4, Tezcan ve ark. (73) %5,2, Viscoli ve ark. (78) %9 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise çoğunlukla kan kültüründe olmak üzere toplam 16 atakta etken izole edildi. Dökümante edilen mikroorganizmaların yarısından çoğunun Gram (-) mikroorganizmalar olduğu görüldü. Literatür ile uyumlu olarak *Escherichia coli* en sık Gram (-) etkenken, *Staphylococcus* türleri en sık Gram (+) etken olarak belirlendi.

Araştırmamızda ampirik antibiyotik tedavisi olarak piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam tercih edilmiştir. Tedavi başarısızlığı kriterlerinin antibiyotik değişiminin olması, yoğun bakım ihtiyacı, ölüm olarak belirlendiği çalışmamızda atakların yarısına yakınında başarısızlık gözlenmiştir. Tedavi başarısızlığının nedeni atakların tamamına yakınında antibiyotik modifikasyon gereksinimidir. Literatür incelendiğinde Töret ve ark.'nın 131 FN atağını değerlendirdikleri çalışmada monoterapinin atakların %32' sinde yeterli olduğu görülürken, %68' inde yeterli olmadığı ve tedavi modifikasyonu gerektiği izlenmiştir. Özdemir ve ark.'nın 48 lösemi tanılı çocuğun 136 FN atağını dahil ettikleri retrospektif çalışmada ise 96 atakta (%70,5) ampirik tedavi ile başarı sağlanırken, 38 atakta (%27,9) tedavi modifikasyonunun gerektiği belirlenmiştir (67). Profilaksi kullanımı, hastaların tanı dağılımı, tedavi yoğunluk kategorisi, hastane ve toplumdaki mikrobiyal floradaki farklılıkların tedavi başarı oranlarını ve modifikasyon gereksinim durumunu açıkladığı düşünülmektedir.

Hastaların yaş, cinsiyet ve BKİ ile tedavi başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

1. 34 hastada (15 kız, 19 erkek, ortalanca yaşı 6,86 yıl olan) 52 febril nütropeni atağı izlenmiştir.
2. Hastaların çoğu hematolojik malignite tanılı olup, orta-ağır yoğunluktaki kemoterapi protokolleriyle tedavi edilmişlerdir.
3. Ortanca nütrofil sayısı $75/\text{mm}^3$ olup atakların %67' sinde nütrofil sayısı $100'$ ün altındadır.
4. Ateş süresi, nütropeni süresi, antibiyotik kullanım süresi ve yatış süresi sırasıyla 2, 7, 8, 9 gün olarak bulunmuştur.
5. Atakların %40,4'ünde IgG ve %46,2'sinde IgM değerinin düşük olduğu saptanmıştır.
6. T lenfosit, B lenfosit, CD4 T lenfosit, CD8 T lenfosit ve NK hücreleri sırasıyla atakların %98,1, %96,2, %98,1, %90,4, %94,2' sinde düşük bulunmuştur.
7. Çalışmamızda febril nütropeni ataklarının %44,2' sinde tedavi başarısızlığı izlenmiştir.
8. Tedavi başarısızlığı arttıkça ateş, yatış ve antibiyotik kullanım sürelerinin uzadığı görülmüş, doğal bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.
9. IgG ve IgM düzeyleri tedavi başarısıyla ilişkili bulunmazken, IgA düzeyi tedavi başarısızlığı olan grupta daha yüksek bulunmuştur.
10. Lökosit, lenfosit, T lenfosit ve CD4 T lenfosit sayısı tedavisi başarısız olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır.
11. Kemoterapi yoğunluğu arttıkça FN tedavi başarısının düştüğü görülmüştür.
12. Yaş, cinsiyet, BKİ, nütropeni süresi, hemoglobin, trombosit ve mutlak nütrofil sayısının tedavi başarısıyla ilişkisinin olmadığı görülmüştür.
13. Atakların %44,2' sinde klinik ya da mikrobiyolojik dökümente enfeksiyon izlenmiştir. Odak olarak en sık üst solunum yolu enfeksiyonu saptanırken, en çok üretilen etken Gram (-) mikroorganizmalardır.
14. Ampirik tedavide en çok piperasilin-tazobaktam kullanılmıştır.
15. Özet olarak tedavi yoğunluğu, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, T lenfosit sayısı ve CD4 T lenfosit sayısı febril nütropenide tedavi başarısını etkileyen parametrelerdir.

7. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2007;20:5-12.
2. Kutluk T. Türkiye’de Pediatrik Kanser kayıtları, 18.Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi 2014, Kongre özet kitabı s:31.
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System.
4. Bakhshi S, Padmanjali K. S, Arya L. S. An Analysis of 222 Febrile Neutropenic Episodes. Pediatric Hematology and Oncology; 2008; 25: 385– 392.
5. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. J Antimicrob Chemother 1998;41(supp.D):65-80.
6. F.Marti, M.H.Cullen, F.Roila.Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol, 2009;20 Suppl 4:166-9.
7. Freifeld A.G, Bow E.J, Sepkowitz K.A, et al. Executive Summary : Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2011; 52(4): 427–431.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(4):e56-93.
9. Grubu FNÇ. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. Flora 2004;9(2):73-105.
10. Akova M. İmmün sistem i baskılanmış hastalarda enfeksiyonlar:. Temel İç Hastalıkları 1.Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi; 1996: 2149 52.
11. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clin Infect Dis. 2004; 39:S32-37.
12. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia : Epidemiology, Microbiology and Risk Stratification. Clinical Infectious Diseases 2005; 40: 240–5.
13. Gürler N. Febril nötropenili çocuklarda mikrobiyolojik tanı yaklaşımı. Ankem Dergisi; 2001; 15 (3): 500-507.
14. De Pauw BE, Meunier F.Infections in patients with acute leukemia and lymphoma.In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Disease. 5th edition., Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000:3090.
15. Gabay M, Tanzi M.Guidelines for the management of febrile neutropenia clinical oncology. 2010;1:115-122.
16. Jain R, Trehan A, Mishra B, et al. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia leukemia. Pediatric Hematology and Oncology 2016; 33(4): 239– 247.
17. Kutluk T. Kanserli çocuklarda enfeksiyon ve nötropenik ateş. Katkı Pediatri Dergisi. 2005;27(1):65-85.
18. Baden L. R, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Infections. Journal of the National Comprehensive Cancer Network; 2016; 14:882-913. .
19. Öztürk R. Kateter enfeksiyonlarında klinik tanı ve tedavi. ANKEM Derg 2000;14:460-7.
20. Celkan T. Pediatrik kanser hastalarında ateşli nötropeni. Klinik Gelişim 2007; 20(2): 182-194.
21. Adelberg DE,BishopMR.Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Emerg MedClin North Am, 2009;27(2):311-31.

22. Sepkowitz, KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl)4:S253.
23. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. 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.
24. Henry M, Sung L. Supportive care in pediatric oncology: oncologic emergencies and management of fever and neutropenia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:27-46.
25. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431-439.
26. Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, Cesaro S, Rossi MR, Barone A, Zanazzo G, Nesi F, Licciardello M, De Santis R, Ziino O, Cellini M, Porta F, Caselli D, Pontrelli G; Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Hematologica* 2012;97:147-150.
27. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, Hentrich M, Reinwald M, Salwender H, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Weber T, Ostermann H. 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.
28. Andrew H. Liu, Richard B. Johnston and Matthew J. Fenton, Middleton's Allergy: Principles and Practice, 1,2, 2-29.
29. Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *J Med Updates* 2012; 2(1):31-42.
30. Javier Chinen, Thomas A. Fleisher and William T. Shearer, Middleton's Allergy: Principles and Practice, 2, 20-29.
31. Abbas AK MBBS, Andrew H. Lichtman MD, PhD and Shiv Pillai MBBS, PhD, Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, Chapter 1, 1-25.
32. Chinen J, Finkelman F, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:489-95.
33. Paul WE. Fundamental Immunology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2003.
34. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:866-79.
35. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005; 47: 19-24.
36. Locksley RM, Wilson CB. The cellular immune system and its role in host defense. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York:Churchill Livingstone; 1995. p. 102-49.
37. Agerberth B, Gudmundsson G. Host antimicrobial defence peptides in human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:67-90.
38. Abbas A, Murphy K, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-93.
39. McHeyzer-Williams L, Malherbe L, McHeyzer-Williams M. Helper T cell-regulated B cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;311:59-83.

40. David Male PhD MA, Jonathan Brostoff MA DM DSc FRCP FRCPATH FIBiol, David B. Roth MD PhD and Ivan M. Roitt MA DSc (Oxon) Hon FRCP (Lon) FRCPATH FRS, Immunology, Chapter 1, 3-15.
41. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995.p. 980-1064.
42. Vosshenrich CAJ, Samson-Villeger SI, Di Santo JP. Distinguish features of developing natural killer cells. Current Opinion in Immunology 2005;17:151-8.
43. Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, Clapisson G, Bendriss-Vermare N. CD4 Lymphopenia as a Risk Factor for Febrile Neutropenia and Early Death after Cytotoxic Chemotherapy in Adult Patients with Cancer. *Cancer*. 2004;101:2675–2680.
44. Kobayashi R, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Kobayashi K. Meropenem versus piperacillin/tazobactam with or without immunoglobulin as second-line therapy for febrile neutropenia in pediatric patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2017: xx, 1-5.
45. İkinçioğulları A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli İ, Cin Ş, Babacan E. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004; 46: 125-130.
46. Kazak AE, Hocking MC, Ittenbach RF, Meadows AT, Hobbie W, Werba DeRosa B, Leahey A, Kersun L, Reilly A. A Revision of the Intensity of Treatment Rating Scale: Classifying the Intensity of Pediatric Cancer Treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:96-99.
47. Oğuz A, Karadeniz C, Çitak EÇ, Çil V. Which One Is a Risk Factor for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Childhood Solid Tumors: Early Lymphopenia or Monocytopenia? *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Mar;23(2):143-51.
48. Choi CW, Sung HJ, Park KH, Yoon SY, Kim SJ. Early Lymphopenia as a Risk Factor for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *American Journal of Hematology* 2003;73:263–266.
49. Anazoeze M, Sunday O, Obike I, Awele C, Kenechi M. Comparison of absolute neutrophil to CD4 lymphocyte values as a marker of immunosuppression in cancer patients on cytotoxic chemotherapy. *African Health Sciences*, 2015;15, issue 2).
50. Frattari A, Polilli E, Primiterra V, Savini V, Ursini T, Di Iorio G, Parruti G. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets in critical patients at ICU admission: A preliminary investigation of their role in the prediction of sepsis during ICU stay. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* Volume 32:1–5.
51. Hodge G, Scott J, Osborn M, To LB, Zola H, Hodge S, Revesz T. Increased T regulatory cells and decreased Th1 pro-inflammatory cytokines correlate with culture-positive infection in febrile neutropenia childhood oncology patients. *Cytokine* 53:2011;286–288.
- .
52. Kebudi R, Vural S, Gürler N, Anak S, (tüm katılan merkezler adına). Febril nötropenik kanserli çocuklarda klinik ve mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonlar ve infeksiyon etkenleri. İçinde: Kebudi R, Anak S, Vural S (editörler). *Pediyatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2004.p.100-5.
53. Vural S, Erdem E, Gulec SG, Yıldırım Y, Kebudi R. Imipenem-cilastatin versus piperacillin-tazobactam as monotherapy in febrile neutropenia. *Pediatrics International*, 52(2), 262–267. .

54. Carmona-Bayonas A, Go´mez J, Gonza´lez-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, Gonza´lvez ML, Vicente V, Ayala de la Pen˜a F. Prognostic evaluation of febrile neutropaenia in apparently stable adult cancer patients. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 612–617.
55. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, Kim W, Lim KS, Kim TW, Lee KH. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* (2011) 19:1151–1158.
56. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatrics*, Volume 15; October 15; 2018; 859-864.
57. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enrı´quez N, O’Ryan M, Payá E, Pilorget J, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
58. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:665-670.
59. Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A, Farhangi H, Razavi AR. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:9-12.
60. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kühne T, Popovic MB, Lüthy AR, Aebi C. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010;28:2008-2014.
61. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kühne T, Beck Popovic M, Leibundgut K, Bodmer N, Ammann RA. 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;30:114-119.
62. Marchetti O, Calandra T. Infections in the Neutropenic Cancer Patient. In: J Cohen, WG Powderly (eds). *Infectious Diseases*, 2nd. Mosby, Toronto, 2004:1077-1092.
63. Aparicio J, Oltra A, Llorca C, et al. Randomized comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32: 1739-43.
64. 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.
65. Sacar S, Hacıoğlu SK, Keskin A, Turgut H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 359-63. .
66. Güneş D, Mutafoğlu K, Çetinkaya H, Arslan H, Çakır D, Olgun N. Febrile neutropenic episodes in children with lymphoma and malignant solid tumors. *J Pediatr Infect* 2010; 4: 1-8.
67. Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2016; 58:47-53.
68. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1064-8.
69. 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; 31:623-9. .
70. Jeddi R, Achour M, Amor RB, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology* 2010; 15: 28-32. .

71. Akçay A, Türel Ö, Tuğcu D, et al. Bacteria isolated from pediatric hematology oncology clinic patients and their antibiotic susceptibility patterns. *JOPP Derg* 2011; 3: 68-73.
72. Baysallar M, Üsküdar Güçlü A, Şenses Z, Kaptan K, Ataergin S, Başustaoğlu AC. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility profile in blood cultures of patients with febrile neutropenia. *Gulhane Med J* 2007; 49: 168-72.
73. Tezcan G, Küpesiz A, Öztürk F, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23: 217-29.
74. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteremias among adult and pediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; 68: 321-31. .
75. Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *Br J Haematol* 2016;172: 497- 511.
76. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Epidemiology and outcome of bacteremia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiol Infect* 2015;143: 734-40.
77. Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, İrken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25: 195-204.
78. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, et al. Blood stream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian association of pediatric haematology and oncology. Supportive therapy group-infectious diseases section. *European Journal of Cancer* 1999; 35: 770-4.

8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

T.C

İSTANBUL VALİLİĞİ

İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Araştırma ve Uygulama Merkezi (SAUM)

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Tarih: 04.12.2018

Sayı: 2190

Konu: Onay Yazısı

Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ

“Febril nötropeni atağıyla başvuran çocuklarda lenfosit altgruplarının ve immünglobulin düzeylerinin prognozla ilişkisinin araştırılması” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş

Etik Kurul Başkan

EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Zeynep Ebrar ŞENER 0542 546 89 89 zynpbuyuk@windowslive.com
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	16-05-2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	16-05-2020
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ 0532 420 68 50 baharbeker@yahoo.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Çocukluk Çağı Kanserlerinde Febril Nötropeni Atağıyla Başvuran Olgularda Lenfosit Altgruplarının ve İmmünglobulin Düzeylerinin Prognozla İlişkisinin Araştırılması

2-Araştırma sorusu: Çocukluk çağı kanserlerinde tedavi sırasında gelişen febril nötropeni ataklarında, nötrofil sayısının düşüklüğünün prognoza etkisi bilinmektedir. Ancak virüslere ve mantarlara karşı immünütede rol alan lenfositlerin yetersizliğinin, febril nötropeni atağının iyileşmesi üzerine etkisini araştıran kısıtlı çalışma vardır ve bu çalışmaların çoğunluğu erişkinlerde yapılmıştır. Çalışmamızda; “Sitotoksik tedavisi devam etmekte olan çocukluk çağı kanserli olgularda, febril nötropeni atağında lenfosit altgruplarının ve immünglobulin düzeylerinin prognozla ilişkisi nedir?” sorusuna cevap aranmaktadır. Prognozla ifade edilmek istenen, febril nötropenide tedavi başarısıdır. Tedavi başarısızlığı; antibiyotik modifikasyon gereksinimi ve ölüm olarak belirlenmiştir. Ayrıca antibiyotik kullanım süresi, hastane yatış süresi, ateş süresi, dökümanente enfeksiyonların sıklığı, komplikasyonlar (yoğun bakım yatışı, şok vb. durumlar), antifungal ve/veya antiviral kullanımı ile ilişkinin belirlenmesi planlanmıştır.

3-Araştırmanın amacı: Febril nötropeni atağıyla başvuran çocuk kanser hastalarının lenfosit altgruplarının ve immünglobulin düzeylerinin belirlenmesi, atak boyunca yakın klinik takibinin yapılarak, bu düzeylerle prognoz arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmaktadır.

4-Araştırma materyalleri, popülasyon: Çocuk acil servisine, çocuk hematoloji ve onkoloji kliniklerine başvuran, çocukluk çağı kanserleri için sitotoksik tedavi altında olan ve febril nötropeni saptanan, 6 ay-18 yaş arasındaki olgular çalışmaya dahil edilecektir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: Dahil etme: Oral veya aksiller yolla ölçülen ateşin $>38.3^{\circ}\text{C}$ ya da ateşin 1 saatten fazla $>38^{\circ}\text{C}$ olduğu saptanan ve nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$'ün altında olan veya 24-48 saat içinde nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$'ün altına düşmesi beklenen 6 ay-18 yaş arası, hematolojik ya da onkolojik malignite tanısıyla sitotoksik tedavisi halen devam eden hastalar Hariç etme: Bilinen immün yetersizlik tanısı olan hastalar
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Oral veya aksiller yolla ölçülen ateşin $>38.3^{\circ}\text{C}$ ya da ateşin 1 saatten fazla $>38^{\circ}\text{C}$ olduğu saptanan ve nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$'ün altında olan veya 24-48 saat içinde nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$'ün altına düşmesi beklenen 6 ay-18 yaş arası çocukların lenfosit altgrupları ve immünglobulin düzeyleri. Birinci basamak testler olarak tam kan sayımı, kan biyokimyası, C reaktif protein, tam idrar tahlili, kan kültürü, varsa kateter kültürü ve idrar kültürü ayrıca mevcut enfeksiyon odaklarından (abse, yara, dren) kültür alınacaktır. Çalışma için ise immünglobulinler (IgG, IgA, IgM) ve lenfosit altgrup düzeyleri ölçülecektir.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Prospektif
8- Araştırma hipotezi: Sitotoksik tedavisi devam etmekte olan çocuk kanser hastalarında febril nötropeni sırasındaki lenfosit altgrup ve immünglobulin düzeylerinin prognozla ilişkisi vardır ve hastanın takibinde, prognozu hakkında, tedavi planlamasında yön göstericidir.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Ekim 2018-Mart 2020 tarihleri arasında, hastanemiz çocuk acil servisi, çocuk onkoloji ve hematoloji kliniklerine; febril nötropeni atağıyla başvuran sitotoksik tedavisi devam eden çocukluk çağı kanserli olguların çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır. Daha önceki başvuru sayılarına bakıldığında, çalışmaya dahil edilmesi planlanan atak sayısı 60'dır.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılacaktır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilecektir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile karşılaştırılacaktır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edilecektir. İlişkiler parametrik test koşulları sağlandığında Pearson korelasyon Analizi ile parametrik test koşulları sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelenecektir. Belirleyici faktörler

Lojistik Regresyon Analizi ile incelenecek. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilecektir.

11-Araştırmanın orijinallığı ve bilime katkısının açıklaması: Febril nötropeni ataklarında, nötropenin prognozla ilişkisine dair bir çok çalışma mevcuttur. Fakat lenfosit altgrup ve immünglobulin düzeylerinin, sitotoksik tedavisi devam eden kanserli olgularda prognozla ilişkisini inceleyen çalışmalar çok kısıtlıdır ve bu çalışmalar erişkinlerde yapılmıştır. HIV enfekte çocuklarda CD4 lenfosit sayısının düşüklüğünde, dirençli aspergillozis enfeksiyonlarının geliştiğine dair araştırma mevcuttur. Çocukluk çağı kanserli febril nötropeni atağındaki olgularda, immünglobulin ve/veya lenfosit altgrup düzeylerinin prognozla ilişkisinin saptanması durumunda; immünglobulin replasmanı yapılabilir. Hastaların antibiyotik kullanım sürelerinin lenfosit analizine göre yapılması ve uygun antibiyotik modifikasyonlarının yapılması mortalite ve morbiditeyi azaltabilir. Bulgularımızın hasta sağlığına, bilime ve ekonomiye katkısının olacağı düşünülmektedir. Konuyla ilgili kısıtlı çalışma örneği vardır.

Increased T regulatory cells and decreased Th1 pro-inflammatory cytokines correlate with culture-positive infection in febrile neutropenia childhood oncology patients. Hodge G¹, Scott J, Osborn M, To LB, Zola H, Hodge S, Revesz T.

CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. Borg C¹, Ray-Coquard I, Philip I, Clapisson G, Bendriss-Vermare N, Menetrier-Caux C, Sebban C, Biron P, Blay JY.

Invasive aspergillozis in human immunodeficiency virus-infected children. Shetty D¹, Giri N, Gonzalez CE, Pizzo PA, Walsh TJ.

Tez konusu onay formu açıklamalar:

**Araştırma/Tez Konusu (Stüdy Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.*

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır, Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Stüdy Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Stüdy Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Stüdy Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılırsa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loşs %00mL/blood loşs «500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loşs - mL); skor (pain - mildi moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Stüdy procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir.

Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, iyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmayacağı belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

