

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**FEBRİL NÖTROPENİLİ ÇOCUK LÖSEMİ
HASTALARINDA SAPTANAN ELEKTROLİT
BOZUKLUKLARININ SIKLIĞI VE KLİNİK GİDİŞE
ETKİSİ**

DR. SEDA SÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**FEBRİL NÖTROPENİLİ ÇOCUK LÖSEMİ
HASTALARINDA SAPTANAN ELEKTROLİT
BOZUKLUKLARININ SIKLIĞI VE KLİNİK GİDİŞE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda Sönmez

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Şebnem Yılmaz

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlerde emeği geçen başta Ana Bilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Murat DUMAN'a olmak üzere, bizlerden teorik ve pratik anlamda bilgilerini esirgemeyen, iyi ve kötü günümüzde hep yanımızda olan ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında çok değerli katkı ve desteğini gördüğüm Prof. Dr. Şebnem YILMAZ'a,

Tez sürecimde her an yanımda olan, tüm istatistiksel verilerde katkısı olan Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Ahmet Naci EMECEN'e ve Dr. Öykü TURUNÇ'a

Hayatımın her döneminde yanımda olan, benden maddi ve manevi anlamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam Osman Zekai SÖNMEZ'e, annem AYLA SÖNMEZ'e, kardeŐim Orçun SÖNMEZ'e teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ	III
TABLO DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Lösemi Tanımı	6
2.2. Lösemi Sınıflandırması	6
2.2.1.Akut Lenfoblastik Lösemi	7
2.2.2.Akut Miyeloid Lösemi	9
2.2.3.Dünya Sağlık Örgütü Akut Lösemi Sınıflandırması	12
2.3. Lösemi Epidemiyolojisi.....	14
2.4. Akut Lösemide Klinik Bulgular.....	14
2.5. Akut Lösemi Risk Sınıflamaları	16
2.5.1. Akut Lenfoblastik Lösemi BFM 2000 Protokolüne Göre Risk Sınıflaması .	16
2.5.2.İNTERFANT 06 Tedavi Protokolüne Göre Risk Sınıflaması	16
2.5.3.Akut Miyeloid Lösemi BFM 2013 Tedavi Protokolüne Göre Risk Sınıflaması	17
2.6. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi	17
2.7. Akut Miyeloid Lösemi Tedavi.....	19
2.8. Akut Lösemide Komplikasyonlar	20
2.9. Febril Nötropeni.....	20
2.9.1 Tanım.....	20
2.9.2. Febril Nötropeni Risk Sınıflaması.....	21
2.9.3. Febril Nötropenide Etiyoloji ve Tedavi.....	25
2.10. Akut Lösemilerde Elektrolit Bozuklukları	30
2.10.1.Hipokalemi	31
2.10.2 Hiperkalemi.....	31
2.10.3. Hiponatremi	33
2.10.4. Hipomagnezemi	33

2.10.5.Hipofosfatemi	34
2.10.6. Hiperkalsemi	34
2.10.7. Hipokalsemi	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışma Grubu	38
3.1.1.Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	38
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	38
3.3. İstatistiksel Analiz.....	41
4.BULGULAR	42
5.TARTIŞMA	62
6.SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8.EKLER.....	75
8.1. ETİK KURUL ONAYI.....	75
8.2. VERİ KAYIT FORMU	77

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Febril nötropenili hastalarda başlangıç tedavi yaklaşımı	28
Şekil 2. FN'li hastalarda 2-4 günlük tedavi sonrası yeniden değerlendirme	30
Şekil 3. FN'li hastalarda 4 günlük antibiyotik tedavisi sonrası ateşi devam eden yüksek riskli hastaya yaklaşım	30
Şekil 4. Febril nötropeni atağında nötropeni derecesinin dağılımı	44
Şekil 5. Febril nötropeni ataklarındaki kemoterapi dönemine göre nötropeni derecesinin dağılımı	45
Şekil 6. Febril nötropeni ataklarında elektrolit ve albumin düzeylerinin dağılımı	47
Şekil 7. Febril nötropeni atağında saptanan enfeksiyon odakları	49
Şekil 8. Febril nötropeni ataklarında solunum virüs paneli sonuçlarının dağılımı	50
Şekil 9. Febril nötropeni ataklarında elektrolit bozukluğuna neden olabilecek risk faktörlerinin dağılımı	51

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Akut lösemilerin histokimyasal sınıflaması	7
Tablo 2. Akut lösemnin DSÖ sınıflandırması	12
Tablo 3. Akut lösemilerde elektrolit bozuklukları ve etiyolojisi.....	36
Tablo 4. Yaşa göre elektrolit ve albumin değerleri	40
Tablo 5. Elektrolit eksikliklerinin derecelendirilmesi	41
Tablo 6. Febril nötropeni atağı sırasında hastaların almakta olduğu KT dönemi	43
Tablo 7. Olguların FN atağındaki tam kan sayımı sonuçları	43
Tablo 8. Febril nötropeni ataklarında elektrolit ve albumin değerleri.....	45
Tablo 9. Febril nötropeni ataklarında elektrolit düzeylerinin normal, düşük ve yüksek olarak dağılımı	46
Tablo 10. Servis yatışı sırasında FN gelişen hastaların almakta olduğu sıvı tedavileri ve miktarları	48
Tablo 11. Febril nötropeni ataklarında lösemi tipleri ve elektrolit bozukluklarına etkisi	52
Tablo 12. Febril nötropeni anındaki kemoterapi dönemi ve elektrolit bozukluklarına etkisi.....	53
Tablo 13. Febril nötropeni döneminde başvuru yeri ve elektrolit bozukluklarının dağılımı	54
Tablo 14. Nötropeni derecesi ve cinsiyet ile elektrolit bozukluklarının ilişkisi	56
Tablo 15. Febril nötropenide risk faktörleri ve elektrolit bozuklukları 1	57
Tablo 16. Febril nötropenide risk faktörleri ve elektrolit bozuklukları 2.....	58
Tablo 17. Febril nötropenili hastaların özelliklerinin hastanede kalış süresine etkisi ..	60

KISALTMALAR

ADH = Antidiüretik hormon

AL = Akut Lösemi

ALL = Akut lenfoblastik lösemi

AML = Akut miyeloid lösemi

ATRA = All-trans retinoik asit)

BK = Beyaz küre

CRP = C-reaktif protein

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

DSÖ = Dünya Sağlık Örgütü

ESBL = Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

FAB = French-American-British

FN = Febril nötropeni

IDSA = Infectious Diseases Society of America (Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği)

IL-2 = İnterlökin-2

IL-6 = İnterlökin-6

IV = İntravenöz

MASCC = Multinational Association for Supportive Care in Cancer (Çokuluslu Kanserde Destek Bakım Birliği)

MGG = May-Grünwald-Giemsa

MNS = Mutlak nötrofil sayısı

MPO = Miyeloperoksidaz

MRSA = Metisiline dirençli Staphylococcus aureus

PAS = Periodik Asit Schiff

PCR = Polimeraz zincir reaksiyonu

PTH = Paratiroid hormon

PTHrP = Paratiroid hormon ile ilişkili peptid

RSV = Respiratuvar sinsitiyal virüs

SIADH = Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu

SB = Sudan Black

SVK = Santral venöz kateter

TNF- α = Tümör nekrozis faktör-alfa

VRE = Vankomisine dirençli enterokok

ÖZET

Giriş: Çocukluk çağında en sık görülen malignite akut lösemidir. Akut lösemi izleminde gelişen febril nötropeniler (FN) yaşamı tehdit edebilen acil klinik durumlardır. Literatürde febril nötropenide klinik gidişi ve prognozu etkileyen çok sayıda farklı etkenin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur.

Amaç: Febril nötropeni ataklarında elektrolit bozukluklarının sıklığı ve klinik gidişe etkisini değerlendiren az sayıda çalışma olduğu görülmüş ve çocuk hastalarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda FN gelişen akut lösemili çocuklarda FN'nin saptandığı zamanda elektrolit bozukluklarının sıklığının, bozuklukların derecesinin ve elektrolit bozukluklarının lösemi tipi, başvuru özellikleri, kemoterapi fazı, yatış süresi ve prognoz ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eylül 2016 ve Eylül 2018 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen, FN nedeniyle çocuk acil servisi veya çocuk hematoloji polikliniğine başvuran, hematoloji servisi ya da kemik iliği nakil ünitesindeki yatışı sırasında FN gelişen akut lösemi hastaları alındı. Aynı hastanın farklı zamanlarda gelişen birden fazla FN atağı geliştirse bunlar da ayrı ayrı çalışmaya dahil edildi. Tanı anında, kemoterapi tedavisi sırasında ya da kemik iliği nakli sonrasında 36 hastada gelişen 118 FN atağı prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların FN gelişim zamanındaki klinik özellikleri, elektrolit düzeyleri ve diğer laboratuvar verileri veri toplama formlarına kaydedildi.

Bulgular: Çalışmanın yapıldığı süre içinde hasta başına ortalama $2,9 \pm 2,1$ (1-11) FN atağı geliştiği saptandı. Febril nötropeni tanılarının %42,4'ü servis yatışı sırasında, %32,2'si çocuk hematoloji polikliniğinde, %25,4'ü çocuk acil servisinde kondu. Hastaların %60,2'sinde FN atağının geliştiği zamanda elektrolit bozukluğu olduğu saptandı. Atakların %31,4'ünde hipofosfatemi, %16,9'unda hiponatremi, %16,1'inde hipokalsemi, %11,9'unda hipopotasemi, %5,1'inde hipokloremi ve %3,4'ünde hipomagnezemi saptandı. Atakların büyük bir kısmında elektrolit düşüklükleri birinci derecede olacak şekilde hafifti. Febril nötropeni ataklarının %33,1'ine intravenöz elektrolit replasmanı yapıldı. Hiponatremi akut lenfoblastik lösemili hastalarda, hipofosfatemi ise akut miyeloid lösemili olguların ataklarında daha sık saptandı. Atakta

ishali olan hastaların %89,5'inde, bulantı-kusması olan hastaların %79,1'inde ve beslenme bozukluğu olan hastaların %73,7'sinde elektrolit bozukluğu saptandı ve bu özellikleri taşımayan hastalara göre bozuklukların sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Elektrolit bozukluğu olan hastaların hastanedeki kalış süreleri $31,7 \pm 27,9$ gün (4-174 gün) iken, elektrolit bozukluğu olmayan hastalarinki $16,4 \pm 15,8$ gün (3-64 gün) ile anlamlı şekilde daha uzun saptandı. Kurtarma tedavisi alan hastalarda gelişen FN ataklarında elektrolit bozukluklarının daha sık olduğu görüldü. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen iki hastada da intravenöz replasmanı gerektiren elektrolit bozukluğu mevcuttu. Çalışma süresince febril nütropeni atağı sırasında kaybedilen hasta olmadı.

Sonuç: Bu çalışmada akut lösemili çocuk hastalarda FN atağı gelişimi zamanında elektrolit bozukluklarının ve elektrolit replasmanı uygulanmasının sık olduğunu saptadık. Gastrointestinal sistem yakınmaları olan febril nütropeni hastalarında elektrolit bozukluklarının daha sık olduğunu gördük. Elektrolit bozukluğunun olduğu ataklarda hastanede kalış süresinin de daha uzun olduğu saptandı. Elektrolit bozukluklarının bu hasta grubunda prognoza ve tedavi maliyetine olan etkilerinin saptanması için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Febril nütropeni, akut lösemi, elektrolit bozukluğu

ABSTRACT

Introduction: The most common malignancy in childhood is acute leukemia. Febrile neutropenia (FN) is a life threatening emergency condition in patients with acute leukemia. There are many studies evaluating a number of different factors affecting the clinical course and prognosis of febrile neutropenia.

Aim: There are very few studies evaluating the effect of electrolyte disturbances on febrile neutropenia episodes and their impact on clinical outcome, and no studies have been found in pediatric patients. The aim of this study is to investigate the frequency of electrolyte disturbances, the relationship between electrolyte disturbances and the disease type, clinical presentation features, chemotherapy phase, length of stay in hospital and prognosis in children with acute leukemia and febrile neutropenia.

Methods: Our study included patients with acute leukemia who were followed-up by the Department of Pediatric Hematology of the Faculty of Medicine of Dokuz Eylul University between September 2016 and September 2018, who were admitted to the pediatric emergency department or the pediatric hematology outpatient clinic, or who developed FN during hospitalization in the hematology service or the bone marrow transplantation unit. If more than one FN episode developed at different times in the same patient, all episodes were included in the study separately. One hundred and eight FN episodes, developed in 36 patients at the time of initial diagnosis or after chemotherapy or during bone marrow transplantation were evaluated prospectively. Clinical features, electrolyte levels and other laboratory data of patients at the time of development of FN were recorded in data collection forms.

Results: During the study period, an average of $2,9 \pm 2,1$ (1-11) FN episodes were observed per patient. Febrile neutropenia diagnoses were made 42,4% at the inpatient clinic, 32,2% at the pediatric hematology outpatient clinic and 25,4% at the pediatric emergency department. In 60,2% of the patients, electrolyte disturbance was detected at the time of a FN episode. Hypophosphatemia was found in 31,4% of the episodes, hyponatremia in 6,9%, hypocalcemia in 16,1%, hypopotassemia in 11,9%, hypochloremia in 5,1%, and hypomagnesemia in 3,4%. In most of the episodes, low electrolyte levels was mild as in the grade 1. Intravenous electrolyte replacement was

performed in 33,1% of febrile neutropenia episodes. Hyponatremia was more frequent in patients with acute lymphoblastic leukemia and hypophosphatemia in patients with acute myeloid leukemia. During FN episodes electrolyte abnormalities were found in 89,5% of patients with diarrhea, 79,1% of patients with nausea and vomiting and 73,7% of patients with decreased oral intake and the frequency of electrolyte abnormalities was significantly higher than patients without these conditions. The duration of hospital stay in patients with electrolyte abnormality was $31,7 \pm 27,9$ days (4-174 days), while it was significantly shorter with $16,4 \pm 15,8$ days (3-64 days) in patients without electrolyte abnormality. Electrolyte abnormalities were more frequent in patients with FN episodes at salvage chemotherapy. Two patients who required intensive care had electrolyte abnormalities necessitating intravenous replacement. There was no mortality due to febrile neutropenia in our patients during the study period.

Conclusion: In this study, we found that electrolyte abnormalities and the need for electrolyte replacement were common in children with acute leukemia at the time of FN episodes. We found that electrolyte abnormalities were more frequent in patients with febrile neutropenia with gastrointestinal complaints. The duration of hospital stay was longer in episodes with electrolyte abnormalities. Further studies are needed to determine the effects of electrolyte abnormalities on prognosis and treatment costs in this patient group.

Keywords: Febrile neutropenia, acute leukemia, electrolyte abnormalities

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ülkemizde lösemi, çocukluk çağı kanserleri arasında %29,4 oranıyla en sık rastlanan malignitedir (1). Çocuklarda ve adolesanlarda ortaya çıkan en yaygın iki lösemi türü akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemidir (AML). ALL, çocuklarda en sık saptanan kanser olup, 14 yaşına kadar tanı konulan kanserlerin %26'sını oluşturmaktadır (2). Çocuklarda AML, lösemi vakalarının %17'sini ve 15-19 yaş arasında %30'unu oluşturur ve ALL'den daha az görülür (1).

Febril nötropeni (FN), bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık görülebilen ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Nötropenik hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonların morbidite ve mortalitesinin çok yüksek olması nedeniyle FN hem hematolog hem de onkologların üzerinde çok çalıştıkları ve araştırdıkları bir konu haline gelmiş olup; enfeksiyon hastalıkları uzmanları, klinik mikrobiyoloji gibi bölümlerle iş birliği sonucu, yıllar içinde gerek bakteriyel, gerek fungal enfeksiyonlar için çeşitli kılavuzlar hazırlanarak morbidite ve mortalite çok daha aşağılara çekilmiştir (3).

Ateş tanımı, sınırı ve ölçüm teknikleri de çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Ancak ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak ve IDSA (Infectious Diseases Society of America) (Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği) 2010 gibi uluslararası kılavuz kriterlerine uygunluk göstermesi açısından, FN; mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<500/\text{mm}^3$ olan veya MNS $500-1000/\text{mm}^3$ olup 48 saat içinde MNS'in $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda; ateşin aksiller yoldan bir kez $>38^\circ\text{C}$ veya en az 1 saat süreyle $>37.5^\circ\text{C}$ olması olarak tanımlanmıştır (4).

Febril nötropenili erişkin kanser hastalarda elektrolit bozukluklarının insidansını ve klinik gidişe etkisini inceleyen 2010 yılında yayınlanmış bir çalışmada, %48,8'inde hematolojik malignite bulunan 215 hasta değerlendirilmiş %83,5'inde elektrolit anormallikleri görülmüştür. Hipokaleminin %48, hiponatreminin %67,9, hipomagnezeminin %54,3 oranında saptandığı bildirilmiştir. Elektrolit anormallikleri saptanan ve özellikle elektrolitlerin intravenöz (İV) replasman tedavisini gerektiren hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde hastanede kalış süresinin daha uzun ve

tedavi maliyetinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Sodyum ve potasyum eksikliklerinin FN ile kaybedilen hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (5).

Literatürde çocuklarda FN sırasındaki elektrolit bozukluklarının sıklığı ve klinik gidişe etkisini ayrıntılı olarak değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çocuk hematoloji servisinde yatan lösemili çocuklarda FN sırasında saptanan elektrolit anormalliklerinin sıklığının ve derecesinin değerlendirilmesi ve başvuru özellikleri, hastanede kalış süresi, tedavi yanıtı, kemoterapinin hangi fazında olduğu ve lösemi tipi ile ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lösemi Tanımı

Akut lösemiler (AL) normal miyeloid veya lenfoid hücrelerin kemik iliğindeki gelişimleri sırasında spesifik bir aşamada klonal artmanın, farklılaşma ve olgunlaşma kusurunun neden olduğu bir tablodur ve bu anormal gelişen ve çoğalan hücrelerin normal kemik iliği elemanlarının yerine geçmesi ile karakterizedir. Akut lösemi tanısı ve sınıflaması için morfoloji, sitokimya ve immunfenotipleme, kromozomal ve genetik çalışmalar da yapılmaktadır (6).

Hematopoetik ve lenfoid gelişimin bir parçası olan blast formları normal koşullarda kemik iliği çekirdekli hücrelerinin %5'inden azını oluştururlar. Blastik hücreler kanama, enfeksiyon ya da granülom, fibrozis, tümör hücreleri ile kemik iliği invazyonuna yanıt olarak üretimin artışı dışında periferik yaymada gözlenmezler. Lösemik blast hücrelerini morfolojik olarak normal, malign olmayan blastlardan ayırt etmek güç olabilir. Ancak AL'de aşikar bir şekilde kemik iliğinin blastik hücrelerle infiltrasyonu söz konusudur (7).

2.2. Lösemi Sınıflandırması

Lösemi tanısı konulması için kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. AL'de periferik yaymada da blastik hücreler görülebileceği için periferik yayma ve kemik iliği beraber değerlendirilmelidir. Lösemik hücrelerin morfolojik özellikleri ve sitokimyasal boyanmaları sayesinde lösemi tipi ve alt grubu saptanabilir. Kemik iliği aspirasyon

yaymaları rutin olarak May-Grünwald-Giemsa (MGG) veya Wright-Giemsa gibi Romanowski boyaları ile boyanır. Sitokimyasal boyalar özellikle lösemiler ve miyelodisplastik sendromların ayırıcı tanısında kullanılırlar. Periodik asit Schiff (PAS), miyeloperoksidaz (MPO), esteraz ve Sudan Black (SB) boyaları en sık kullanılan sitokimyasal boyalardır. İmmunfenotipleme ve monoklonal antikolar ile tanının kesinleştirilmesi sağlanmaktadır (6-12).

AL'nin tanısı ve sınıflaması için yapılan MPO ve SB boyaları granülositik farklılaşmayı gösteren hücrelerin belirlenmesinde kullanılır. Peroksidaz miyeloid hücrelerin primer granüllerinde vardır ve promiyelosit evresinden itibaren saptanır. SB granüllerin çevresindeki fosfolipidleri boyayan nonenzimatik bir boya olup MPO ile paralellik gösterir. Non-spesifik esterazlar ise monositik farklılaşmayı gösteren hücrelerin belirlenmesinde kullanılır. Enzim sitokimyası α -naftil butirat esteraz ve α -naftil asetat esteraz monositik farklılaşmanın belirlenmesi için uygun olan non-spesifik esteraz boyalarıdır. Naftol ASD kloroasetat esteraz ise granülositik farklılaşmayı göstermektedir. SB ve MPO boyaları Auer rodların gösterilmesini kolaylaştırır. PAS boyası immatür hücrelerdeki kompleks karbonhidratları boyar. Lenfoblastların çoğu, AML M6 ve AML M7 PAS boyası ile güçlü şekilde boyanma özelliği gösterir sağlanmaktadır (6-12). Akut lösemilerin histokimyasal sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut lösemilerin histokimyasal sınıflaması

	Prekürsör B-ALL	T-ALL	AML		
			M1-M3	M4-M5	M6-M7
Miyeloperoksidaz	-	-	+ / ++	+	-
Sudan Black	-	-	+ / ++	+	-
NSE	-	-	-	++	+(fokal)
PAS	+ (kalın)	-	-	+	+(ince)
Asit fosfataz	-	+(fokal)	-	+(yaygın)	+(fokal)

2.2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlar tarafından 1976 yılında AL için morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre French-American-British (FAB)

sınıflaması oluşturulmuştur. FAB sınıflamasına göre ALL 3 gruba ayrılır ve %85'i L1, %14'ü L2, %1'i L3 morfolojisine uymaktadır. Kemik iliği değerlendirmesinde %5'in üzerinde blast olması lösemiye düşündürse de kesin tanının konulabilmesi için minimum %25 blastik hücre görülmesi gereklidir. L1 tipi ALL'de görülen lenfoblastlar küçük, düzgün çekirdekli, kromatin yapısı yoğun, çekirdekçiği olmayan veya tek ve küçük olan, sitoplazması çok dar olan hücrelerdir. L2 tipi ALL'de ise hücreler daha iri ve birbirinden farklı büyüklüklerde, kromatin yapısı daha ince, çekirdeği düzensiz, çoğu zaman yarıklanma içeren, çekirdekçiği belirgin ve fazla sayıda ve sitoplazması daha geniş olan lenfoblastlardır. L3 tipi ALL'de ise hücreler büyük ve çekirdekçiği belirgindir. Hücrelerin koyu bazofilik ve vakuol içeren sitoplazmaları vardır. ALL'lerin çoğu PAS pozitif boyanma gösterir. Yapılan çalışmalar FAB sınıflamasının prognostik değeri olduğunu göstermiştir. L1 morfolojisine sahip olan hastalarda daha yüksek oranda remisyon ve daha uzun süreli hastalısız yaşam görülebilir. L3 tipi ALL olgun B immunfenotipi ile bağlantı göstermektedir (6-15).

Çocukluk çağı ALL'lerinde lösemi hücreleri immunfenotiplendirme ile değerlendirildiğinde olguların %70-80'i prekürsör B hücreli ALL olup CD10+, CD19+ bazen de CD20+ hücrelerdir. L3 morfolojisindeki hücreler sıklıkla olgun B hücreli ALL immunfenotipine sahiptir. T hücreli ALL'ler ise tüm ALL'lerin %15-17'sini oluşturur ve CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 ve CD8 pozitifler (16). T hücreli ALL'lerin yaklaşık %10'u farklı bir immunfenotipik alt grup olan erken T hücreli prekürsör ALL grubunu oluşturmaktadır ve CD8-CD5^{dim} özellik gösterir. Genomik çalışmalar, genetik özellikler bakımından erken T hücreli prekürsör ALL'nin miyeloid kök hücrelerle benzerlik gösterdiğini işaret etmektedir. Bu grup nadir hastalar yüksek risk protokolleri ile tedavi edildiklerinde beş yıllık hastalısız sağ kalım %78'lere kadar çıkmaktadır (17).

Çocukluk çağı ALL'lerinde risk grubunu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede sitogenetik özelliklerden mutlaka yararlanılmaktadır. ALL'de kötü prognozla ilişkilendirilen sitogenetik anormallikler t(9;22) (%3-4 hastada), MLL gen rearanjmanları (11q23) (pediatrik yaş grubunun %5'inde; süt çocukluğu dönemi ALL'lerinin %60'ında), iAMP21 (kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu), aşırı hiperdiploidi (59-84 kromozom) ya da hipodiploidi (<45 kromozom). Öte yandan t(12;21) ETV6/RUNX1 (daha önce TEL/AML1 olarak adlandırılmaktaydı) ve hiperdiploidi (54-58 kromozom)

pediatrik ALL'lerin %20-25'inde görülür ve iyi prognozla ilişkilidir. Hiperdiploidi olan hastalarda eşlik eden trizomi 4 ve trizomi 10 varlığında prognoz daha da iyileşmektedir. Mevcut çocukluk çağı ALL protokolleri düşük riskli hastalarda toksisiteyi azaltmak, yüksek riskli hastalarda ise daha agresif tedavilerin uygulanmasını sağlamak amacıyla riske göre tedavi uygulanmasını önermektedir (16). Risk gruplarının belirlenmesinde immunfenotip, sitogenetik bulgular, tanı anındaki hasta yaşı, beyaz küre (BK) sayısı ve minimal kalıntı hastalık (MKH) ile erken steroid cevabından oluşan tedaviye yanıt belirleyici olmaktadır. Buna göre standart, orta ve yüksek risk gruplarında beş yıllık hastaliksız sağkalım sırasıyla %95, %90-95 ve %88-90'lara kadar çıkabilmiştir. Ancak aşırı hiperdiploidi ya da t(4;11) ve t(9;22)'li olgularda sağkalım %80'lerin altında devam etmektedir. MLL gen rearanjmanı olan hastalarda prognoz kötüdür ve bu hastalarda sıklıkla FLT3 ekspresyonu da artmış olup lestaurtinib gibi FLT3-inhibitörlerinden yarar görebilirler (18). Öte yandan t(1;19) E2a-PBX1 füzyonu başlangıçta kötü prognostik olarak rapor edilmişse de klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre prognostik öneminin bulunmadığı anlaşılmıştır (19). Olgun B hücreli ALL'lerin prekürsör B hücreli ALL'lere göre prognozu daha kötüdür. Bu hastaların neredeyse tamamı L3 morfolojiye sahiptir ve t(8;14) pozitifdir. Olgun B hücreli ALL'ler konvansiyonel ALL tedavilerine daha az cevap verirken, Burkitt lenfoma gibi tedavi edildiklerinde başarı şansları artmaktadır (20). Her ne kadar t(9;22) pozitif olgular geçmişte kötü prognoza sahipse de günümüzde imatinib ya da dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile prognozları belirgin iyileşmiştir (16). Down sendromlu hastalarda görülen ALL'lerde tedavi ilişkili mortalitenin yüksek olması nedeniyle prognoz daha kötü seyredebilmektedir. Ancak Down sendromu olan hastaların az bir grubunda ETV/RUNX1 pozitifliği varlığında daha az yoğun tedavilerle tedavi edildiklerinde yüz güldürücü başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir (21).

2.2.2.Akut Miyeloid Lösemi

AML'ler heterojen bir grup hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından genetik ve immünolojik özellikleri de içeren yeni bir sınıflama sistemi oluşturulsa da morfoloji ve sitokimyasal özelliklere göre FAB sınıflaması günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (13,15).

AML M6 ve AML M7 dışında tanı için gerekli olan kemik iliği blast yüzdesi %30'un üzerinde olmalıdır. AML'lerin FAB sınıflaması aşağıda verilmiştir.

AML M0 alt grubu en az farklılaşma gösteren gruptur. ALL L2'ye benzer büyük, granülsüz blastlardır. MPO ve SB negatif veya %3'ün altında pozitifdir.

AML M1'de blastik hücreler agranüler ve granüllü tiptedir. Eritroid olmayan hücrelerin en az %90'ı blasttır ve blastların %3'den daha fazlası MPO veya SB pozitifdir. Geri kalan hücreler ise olgunlaşan miyeloid seri hücreleridir.

AML M2'de kemik iliğindeki eritroid olmayan hücrelerin %30-89'unu granüllü ve granülsüz blastlar oluşturur. Monositik hücreler %20'nin altındadır. Promiyelositten olgun nötrofile kadar olan granüositler %10'un üzerindedir.

AML M3'te hücrelerin çoğu yoğun granülasyonu olan anormal promiyelositlerdir. Karakteristik olarak Auer rodlar bulunur.

AML M3'ün varyant formunda promiyelositler hipogranüler veya agranüler izlenir ve bu tipte çekirdek konturunda düzensizlikler ve çekirdek katlanmalarında belirginleşme görülür. Bazı hücrelerdeki böbrek görünümünde çekirdek yapısı, çift çekirdekli, hatta multinükleer hücrelerin oluşu, bu hücrelerin monositer serinin genç elemanları ile karışmasına neden olur. Bu hücreler MPO ve spesifik esterazlar ile kuvvetli pozitif reaksiyon verir.

AML M4'te granüositik ve monositik serilere farklılaşma söz konusudur. Kemik iliğinde eritroid olmayan hücrelerin en az %30'u blastlardır. Miyeloblastlar, promiyelositler ve granüositler eritroid olmayan hücrelerin %30-80'ini oluşturur. Monositik hücreler eritroid olmayan hücrelerin en az %20'sidir.

Eozinofili ile giden AML M4'te eozinofiller kemik iliği eritroid olmayan hücrelerin en az %5'ini oluşturur. Bu eozinofiller anormaldir. Kloroasetat ve PAS pozitifdir.

AML M5'te temel olarak monositik farklılaşma görülür. Eritroid olmayan hücrelerin en az %80'i monoblast, promonosit veya monositlerdir. AML M5a'da

monositik hücrelerin %80'i monoblasttır. AML M5b'de monoblastlar %80'in altında olup geri kalanını promonosit ve monositler oluşturur.

AML M6'da kemik iliği çekirdekli hücrelerinin en az %50'sini eritroblastlar oluşturur. Eritroid olmayan hücrelerin %30'unu granüllü veya granülsüz blastlar oluşturur. Eritroblastlar PAS ile boyanır.

AML M7'de megakaryositik farklılaşma vardır. Kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin en az %30'unu blastlar oluşturur. Megakaryoblastlar ve mikromegakaryositler sitoplazmik çıkıntılar ve granüller içerir. Tanı için immun fenotipleme gereklidir.

Miyeloid blastlar genellikle HLA-DR, CD33 ve CD34 eksprese ederler. Monositik hücreler ise maturasyonun her basamağında HLA-DR eksprese ederler. CD33 ve CD13 nötrofil ve monosit öncüllerinde eksprese edilir ama CD33 matür nötrofillerde yoktur. CD14 rölatif olarak monositik klona özgüdür. Miyeloid farklılaşmada CD15 ekspresyonu artar ancak CD34 ekspresyonu azalır. Megakaryositik hücreler ise CD41, CD42 ve CD61 eksprese eder. AML M0-M5 tiplerinde CD13, CD33, CD65, CD111 ve MPO pozitif olabilir. AML M1'de MPO, CD13, CD33, CD34, CD65, CD117 ve HLA-DR pozitifdir ama CD4, CD11b, CD15, CD66'nın zayıf pozitifliği gibi kombinasyonlar olabilir. AML M2'de MPO, CD34, CD65, HLA-DR pozitifliği, CD13 ve CD33'ün zayıf pozitifliği karakteristiktir. CD19'da zayıf pozitif olabilir. AML M3'de MPO, CD13, CD33, CD65 kuvvetli pozitifdir ancak CD34 ve HLA-DR negatifliği olur. Normal matür miyeloid hücrelerde olmayan fakat ATRA (all-trans retinoik asit) ile tedavi edilen asenkronize akut promyeloblastik lösemi fenotipinde CD11a negatif, CD11b ve CD15 pozitifdir. CD56 ekspresyonu ise t(8;21) AML ve promyeloblastik lösemide kötü prognoz göstergesidir (22). AML M4'de MPO, CD4, CD11b, CD11c, HLA-DR pozitifdir. AML M5'te monoblastlarda MPO, HLA-DR, CD4, CD11b, CD11c, CD33, CD65 pozitifliği ile birlikte. CD11b'nin pozitifliği prognozun kötü olacağına işaret eder. Bazen CD 117 pozitif ve CD34 negatif olabilir. AML M6'da CD36, CD71 ve glikoforin-A (CD235) pozitifliği beklenir. Miyeloid hücrelerde CD13, CD33 ve MPO pozitifliği görülür. Erken eritroid lösemide CD35 pozitifliği olabilir (22).

Pediyatrik AML'li hastaların %75 kadarında sitogenetik anormallikler saptanabilir. Özellikle t(8;21), inv(16), t(16;16) ve AML M3 olgularında görülen t(15;17) iyi prognozla ilişkili sitogenetik anormalliklerdir. Öte yandan monozomi 7, monozomi 5, delesyon 5q, 3q anormallikleri, t(6;9) ve kompleks karyotip varlığı kötü prognoza işaret eden sitogenetik anormalliklerdir. Pediyatrik AML'lerde MLL gen translokasyonları, başta t(9;11) olmak üzere, tüm olguların %15-20'sinde görülür. t(1;11) pozitif olgular daha iyi prognoza sahipken t(6;11) kötü prognoza sahiptir (16). FLT3 genindeki internal tandem duplikasyonlar (İTD) tüm pediyatrik AML olgularının %10-15'inde pozitifdir. Yüksek allelik oranlarda FLT3/İTD pozitif olgular daha kötü prognoza sahiptir ve tek başına konvansiyonel kemoterapi ile toplam sağkalım %20-30'lardadır; ancak hematopoetik kök hücre nakli ile sağkalım bu grupta %50-60'lara yükselmektedir (23,24). Öte yandan CEBPA ve NPM1 mutasyonu olan olgular FLT3 negatif olmak koşuluyla daha iyi prognoza sahiptir (16).

2.2.3.Dünya Sağlık Örgütü Akut Lösemi Sınıflandırması

Son dönemde saptanabilen moleküler özellikler tanı ve prognostik belirteçler açısından yeni bir görüş sağlayarak bu hastalıkların patobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Klinik ve patolojik çalışmaların sonuçları DSÖ sınıflandırılmasında hematolojik, morfolojik, sitogenetik ve moleküler genetik bulguları içeren entegre bir yaklaşımı desteklemiştir. Bu nedenle 2016 yılında DSÖ tarafından AL sınıflandırılması revize edilmiştir (25). Tablo 2'de güncellenmiş DSÖ sınıflandırmasına göre AL majör alt tipleri yer almaktadır.

Tablo 2. Akut lösemnin DSÖ sınıflandırması

Akut miyeloid lösemi ve ilişkili neoplaziler
Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML
t(8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte olan AML
İnv(16) (p13.1;q22) veya t(16;16) (p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ile birlikte olan AML
PML-RARA ile birlikte olan APL
t(9;11) (p21.3;q23.3) MLLT3-KMT2A ile birlikte olan AML
t(6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214 ile birlikte olan AML
İnv(3) (q21.3;q26.2) veya t(3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ile birlikte olan AML
t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM 15-MKL1 ile birlikte olan AML (megakaryoblastik)
Yeni antite: BCR-ABL1 ile birlikte olan AML
NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML

Biallelik CEBPA mutasyonları ile birlikte olan AML
Yeni antite: RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML
Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML
Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplaziler
Akut miyeloid lösemi, NOS
Minimal farklılaşma ile birlikte olan AML
Matürasyonsuz AML
Matürasyonlu AML
Akut myelomonositik lösemi
Akut monoblastik/monositik lösemi
Pür eritroid lösemi
Akut megakaryoblastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Miyelofibroz ile birlikte olan akut panmiyelozis
Miyeloid sarkom
Down Sendromu ile ilişkili miyeloid proliferasyonlar
Geçici anormal miyelopoez
Down Sendromuyla ilişkili miyeloid lösemi
Belirsiz dizili akut lösemiler
Akut farklılaşmayan lösemi
t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 ile birlikte olan karışık fenotipli akut lösemi
t(v;11q23.3); MLL rearanjmanı ile birlikte olan karışık fenotipli akut lösemi
Karışık fenotipli akut lösemi, B/miyeloid, NOS
Karışık fenotipli akut lösemi, T/miyeloid, NOS
B lenfoblastik lösemi/lenfoma
B lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS
Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(v;11q23.3); KMT2A rearanjmanı ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Hiperdiploidi ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Hipodiploidi ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(5;14) (q31.1;q32.3) IL3-IGH ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1 ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Yeni antite: BCR-ABL1 benzeri B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Yeni antite: iAMP21 ile birlikte olan B lenfoblastik lösemi/lenfoma
T lenfoblastik lösemi/lenfoma
Yeni antite: Erken T hücreli prekürsör lenfoblastik lösemi
Yeni antite: Doğal öldürücü hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

2.3. Lösemi Epidemiyolojisi

Yapılan araştırmalarda çocuklarda kanser görölme sıklığı 15 yaş altında milyonda 138,5 olup bunun milyonda 44'ünü lösemiler oluşturmaktadır. Yıllar içinde lösemi artış hızı %0,6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yaşa göre standardize kanser sıklığı oranı ise milyonda 115,6 olarak bildirilmiştir. Tüm kanserler içinde lösemiler %34,1 sıklıkta olup %26,8'ini ALL, %4,7'sini AML ve %2,6'sını diğer lösemiler oluşturmaktadır. Ayrıca tüm kanserler içinde lösemiler yaş gruplarına göre 1 yaş altında %16,4, 1-4 yaşta %44,9, 5-9 yaşta %35,2, 10-14 yaşta %26,1, 15-19 yaş arasında %12,2 olarak belirlenmiştir (26).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2004-2009 yılları arasında lenfoid lösemi yaşa göre standardize insidans hızının erkeklerde 100,000'de 2,9'dan 3,6'ya, kızlarda ise 2,0'dan 2,7'ye çıktığını, miyeloid lösemilerde ise erkeklerde 100,000'de 2,4'den 3,1'e, kızlarda 1,9'dan 2,2'ye çıktığını bildirmiştir (27).

Yıllara göre lösemi sağkalımı değerlendirildiğinde Avrupa'da sağkalım oranı (1988-1997) %73 iken Amerika'da (1985-1999) %74 olarak saptanmıştır (26). Son yıllarda lösemi sağ kalımı ile ilgili bir araştırmada ALL için 0-14 yaş aralığında sağ kalım oranı %85,8, 15-19 yaş arasında %62,2 iken 20-39 yaş arasında %52,8 olarak bulunmuştur (28). Lösemi sağkalımındaki artışın aksine mortalite oranları ise epey azalmıştır. Avrupa ülkelerinde yürütölen bir diğer araştırmada yaşa göre standardize lösemi mortalite oranları 100,000'de 5,1; erkeklerde 6,7 kızlarda 3,9 olarak bulunmuştur (29).

Sonuç olarak lösemi insidans ve prevalans oranları yıllar içinde tüm dünyada artış gösterirken tedavideki gelişmelere paralel hastalısız sağkalım oranları artarken ölüm oranları ise azalmıştır.

2.4. Akut Lösemide Klinik Bulgular

Çocukluk çağı AL'lerinde başlangıç klinik bulgu ve belirtileri yavaş seyirli ve silik olabileceği gibi, akut kanama veya organ fonksiyon bozuklukları gibi ağır bir klinik tablo şeklinde de olabilir. Olguların yaklaşık üçte ikisi bir ay içinde klinik bulgu ve belirti

vermekle birlikte, bazen aylarca sinsi bir seyir izleyebilir. Çocukluk çağı AL'inde, klinik bulgu ve belirtiler ALL ve AML'de genelde benzerdir. En sık rastlanan üç yakınma; ateş (%60), bitkinlik (%50) ve solukluktur (%40) (6).

Hastalar sıklıkla ateş, kanama, kemik ağrısı ya da lenfadenopati gibi bulgularla başvurduklarında tanı almaktadır. Özellikle periost tutulumuna bağlı olarak uzun kemik ağrısı AL olgularının %21-38'inde izlenebilir. Eklem ağrısı ile gelen olgularda romatolojik hastalıklar için ayırıcı tanı yapılması gerekebilir (16).

ALL olgularının yaklaşık %5'inde santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak baş ağrısı, kusma, ense sertliği gibi bulgular ya da daha nadir olarak kraniyal sinir tutulumları görülebilir. ALL'li hastalarda nadir olmakla birlikte ağrısız testiküler tutulum bulunabilir. Özellikle adolesan ALL'li olgularda yüksek BK sayısı ile birlikte mediastinal tutulumun da olduğu T hücreli ALL görülme olasılığı daha yüksektir. Ön mediastendeki geniş kitleler trakeaya bası yaparak solunum sıkıntısına neden olabilir. Bu kitlelere eşlik eden plevral efüzyonlar da izlenebilir. Ayrıca mediastinal kitlelerle giden olgularda disfaji, dispne ve yüzde, boyunda ve kollarda şişlikle karakterize superior vena kava sendromu izlenebilir.

ALL'li olguların çoğunda anemi ve/veya trombositopeni görülür. Hastaların yaklaşık yarısında BK sayısı $10.000 /\text{mm}^3$tür. Öte yandan %20'sinde tanıda BK sayısı >math>50.000/\text{mm}^3</math>tür.

AML'li hastalarda başlangıç yakınmaları ateş, halsizlik, kas-iskelet sistemi ağrıları, kanama olabilir. Özellikle akut promyelositik lösemi tipinde hastalar yaygın damar içi pıhtılaşma ile başvurabilir. Santral sinir sistemi ya da diğer ekstramedüller organ tutulumları da izlenebilir. AML'li hastalar granülositik sarkom (kloroma) adı verilen ekstramedüller kitlelerle başvurabilirler. AML tanısı konulan hastalarda ailede AML ya da aplastik anemi olup olmadığı sorgulanmalı ve hastalar Fanconi anemisi açısından araştırılmalıdır. Hastada AML tanısından önce başka bir kanser için tedavi alma öyküsü varlığında tedavi ilişkili AML tanısıyla izleme alınmalıdır. Öte yandan ailede AML olan olgularda otozomal dominant kalıtılan ve CEBPA mutasyonu ile giden ailevi AML akılda bulundurulmalıdır (16).

2.5. Akut Lösemi Risk Sınıflamaları

Çocukluk çağı AL'lerinin risk sınıflamasında ALL'lerde olgunun tanıdaki yaşı, tanıdaki lökosit sayısı, santral sinir sistemi (SSS) veya testis tutulumunun olup olmaması iyi ve kötü genetik anomalilerin varlığı, immunfenotipleme ve tedavi yanıtına (tedavinin erken döneminde ve indüksiyon sonunda morfolojik olarak blastların sayısının değerlendirilmesi ve MKH takibi ile) göre sınıflama yapıp riske göre uygun tedavi verilmelidir.

2.5.1. Akut Lenfoblastik Lösemi BFM 2000 Protokolüne Göre Risk Sınıflaması

Standart Risk Grubu

MKH için duyarlılığın $\leq 10^{-4}$ olduğu iki belirtecin bulunması. iki belirtecin hem Protokol I 33. gününde hem de Protokol M'in birinci gününde (78. günde) negatif olması, Hiçbir yüksek risk kriterinin bulunmaması. (Tüm kriterlerin uyması gerekmektedir.)

Orta Risk Grubu

Yüksek risk ve standart risk kriterlerini karşılamayan tüm hastalar.

Yüksek Risk Grubu

Prednizona kötü yanıt (Sekizinci günde blast sayısının $\geq 1000/\mu\text{L}$ olması). Protokol I'de 33. günde tam remisyon olmaması. t(9:22), BCR/ABL, t(4;11), MLL/AF4 olması. Protokol M'nin 1. gününde (78. günde) MKH yükünün $\geq 10^{-3}$ olması.

2.5.2. İNTERFANT 06 Tedavi Protokolüne Göre Risk Sınıflaması

Düşük Risk Grubu: Germline MLL hastalar, prednizon yanıtı kötü olan hastalar dahil.

Orta Risk Grubu: Düşük risk ve yüksek risk grubu kriterlerini karşılamayan tüm hastalar.

Yüksek Risk Grubu: MLL yeniden düzenlenmesi olan ve yaşı <6 ay olan ve lökosit sayısı $\geq 300,000/\mu\text{l}$ olan hastalar.

Çocukluk çağı AML olgularında risk sınıflaması tanıdaki iyi ve kötü genetik anomalilerin varlığı ve tedavi yanıtına göre sınıflama yapıp riske göre uygun tedavi verilmelidir. Türkiye'de sıklıkla kullanılan AML tedavi protokollerine göre risk sınıflamaları aşağıdaki gibidir.

2.5.3. Akut Miyeloid Lösemi BFM 2013 Tedavi Protokolüne Göre Risk Sınıflaması

Standart Risk Grubu: t(8;21) AML1/ETO (RUNX1/T1RUNX1), inv(16) CBFb/MYH11, t(15;17) PML/RARA, t(1;11), normal karyotip, NPM1 mutasyonu, normal karyotip, CEBPA çift mutasyonu.

Orta Risk Grubu: De novo AML olup standart risk ve yüksek risk kriterlerini karşılamayan hastalar.

Yüksek Risk Grubu: 12p/t(2;12), Monozomi 7 (iyi prognostik özellikte MLL değişikliği olmayanlar), t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), t(9;22), kompleks karyotip, WT1mut/FLT3-ITD.

Not: Standart risk grubu olgularında tedavinin 28. gününde kemik iliğinde blast oranı $> \%20$ ise olgu orta risk grubuna, orta risk grubunda tedavinin 42. gününde blastları devam eden olgu da yüksek risk grubuna alınmaktadır.

2.6. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Çocukluk çağı ALL tedavisi çoklu ilaç kombinasyonlarının uygulandığı ve remisyon indüksiyonu, remisyon sonrası tedavi (konsolidasyon, geç intensifikasyon), santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi ve idame tedavisi gibi bölümlerden oluşan ve iki-iki buçuk yıl süren bir tedavidir (30). ALL heterojen bir hastalık grubundan oluşmaktadır ve lösemnin tipine ve hastanın risk grubuna göre uygulanacak kemoterapötik ilaçlar, dozları ve uygulama süreleri değişiklik göstermektedir. Bu nedenle hastalar ilk başvuruda ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, morfolojik, immunolojik, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar yapılmalı ve sonuçlar başlangıç kemoterapisine verdikleri

yanıt ile birlikte değerlendirilerek hastaya uygulanacak tedavi protokolü belirlenmelidir (31,32).

Remisyon indüksiyonu: ALL tedavisinin ilk fazı olan indüksiyon fazının amacı tam remisyon elde etmektir. Bu fazın amacı lösemik hücre yükünü ortadan kaldırarak tam remisyon elde etmek ve kemik iliğinde normal hematopoezi sağlamaktır. Tam remisyonun sağlanması için periferik kanda dolaşan blast hücresi olmamalı, kemik iliğindeki blast oranı %5'in altına düşmeli ve normal hematopoez sağlanmalı, kemik iliği sellüleritesi %25'in üstünde ve periferik kan sayımı normal olmalıdır. ALL tanılı çocuk ve adölesanların %90'dan fazlasında başlangıçtaki risk gruplarından bağımsız olarak indüksiyon tedavisinin sonunda tam remisyon elde edilmektedir (33-35). İndüksiyon tedavisi kortikosteroidler (prednizon, deksametazon), vinkristin, L-asparaginaz, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin) ve SSS profilaksisi için intratekal yoldan uygulanan metotreksat veya sitarabin/metotreksat/steroid üçlü kombinasyonundan oluşan 4-6 haftalık bir tedavidir (30). Lenfoblastların tedavinin ilk haftasının sonunda periferik kandan temizlenmesi, indüksiyon tedavisinin sonunda kemik iliğinin remisyonunda olması ve MKH varlığı ve düzeyi hastalığın sonucunu belirlemede önemli belirteçlerdir. İndüksiyon tedavisine hızlı cevap veren hastaların prognozu geç cevap verenlere göre belirgin olarak daha iyidir.

Translokasyon (9:22) varlığı (Philadelphia kromozomu) çocukluk çağı ALL'lerinde %5'ten az bir sıklıkta olup kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte imatinib, dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin kemoterapi protokollerine eklenmesi ile hastalık prognozunda belirgin bir iyileşme olmuştur (36).

İndüksiyon kemoterapisi alan bazı ALL'li çocuklarda ciddi yan etkiler gözlenebilir. Bu yan etkiler arasında yaşamsal tehlike oluşturanlar tümör lizis sendromu, tromboz, kanama ve enfeksiyonlardır. Diğer akut yan etkiler arasında mukozit, pankreatit, nöropati ve hiperglisemi gibi durumlar yer almaktadır.

Remisyon Sonrası Tedavi: Remisyon sonrası tedavi konsolidasyon fazından oluşmakta ve lösemik hücrelerin tekrar çoğalmasını önlemeyi, kalıntı lösemik tümör yükünü azaltmayı ve ilaca dirençli lösemik hücrelerin ortaya çıkmasını engellemeyi amaçlamaktadır. Konsolidasyon fazı ALL tedavisinin ikinci fazını oluşturur ve

indüksiyon tedavisi ile remisyona ulaşılmasının ardından başlar. İndüksiyon tedavisinin sonunda her ne kadar histopatolojik olarak remisyona ulaşılrsa da rezidüel lösemik blastlar kemik iliğinde hala bulunmaktadır ve tedavinin devamı zorunludur.

Konsolidasyon: Konsolidasyon fazı indüksiyon döneminde kullanılan ilaçlardan farklı etki mekanizmaları olan birçok ilaç kombinasyonundan oluşmakta ve genellikle 4-6 aylık bir tedavi süresi içermektedir. Sitarabin, metotreksat, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid) ve epipodofilotoksinler (etoposid, teniposid) konsolidasyon fazında uygulanan temel ilaçlardır ve ilaçların sinerjisini artırmak ve direnç gelişmesini önlemek amacıyla değişik tedavi protokollerine göre kombine edilmektedir (37). Uygulanacak olan kemoterapinin yoğunluğu hastanın risk grubuna göre değişmektedir. Bu şekilde düşük risk grubunda olan hastalara uygulanacak olan kemoterapinin yoğunluğu azaltılmakta ve hastanın gereksiz yere kemoterapi almasının önüne geçilmekte, yüksek risk grubundaki hastaların ise daha yoğun tedavi alması sağlanmaktadır (38).

İdame tedavisi: Çocukluk çağı ALL tedavisinin son fazı olan idame tedavisi güncel tedavi protokollerinin çoğunda 2 yıl sürmekte ve günlük 6-merkaptopurin ve haftalık metotreksat tedavilerinden oluşmaktadır. Bazı protokollerde bu ilaçlara ilave olarak periyodik vinkristin, prednizon ve intratekal tedavi uygulanmaktadır. (39)

2.7. Akut Miyeloid Lösemi Tedavi

Son yıllarda AML'de uzun dönem sağkalım kemoterapilerdeki yenilikler, hematopoetik kök hücre başarılarının artması ve destek tedavilerinin iyileşmesi sonucu %70'lere kadar yükselmiştir.

AML tedavisinde mevcut kemoterapötiklerin yoğunlaştırılması ile tedavide belirgin bir iyileşme sağlanamıyor olması AML tedavisinde yeni terapötik ajanlara gereksinime işaret etmektedir. Bu amaçla etkinlikleri araştırılan klofarabin, FLT3 inhibitörleri, KIT inhibitörleri, Polo benzeri kinaz inhibitörleri, proteozom inhibitörleri, demetilleyici ajanlar ya da histon deasetilaz inhibitörleri gibi epigenetik değiştiriciler ve AML antijenlerini hedef alan immünoterapiler henüz denenme ya da geliştirme aşamalarında (40).

Sonuç olarak çocukluk çağı AL'lerinde lösemi biyolojisini anlamamıza paralel olarak hastalığın tedavisinde de belirgin bir iyileşme yaşanmıştır. Ancak özellikle relaps ve refrakter hastaların tedavisinde hala hematopoetik kök hücre nakline rağmen başarı şansı düşük seyretmektedir. Son yıllarda geliştirilmekte olan yeni ilaç modaliteleri, hedef tedaviler ve kimerik antijen reseptörleri gibi immunterapilerin etkinlik ve güvenlik verileri arttıkça tedavi başarısının da artacağı düşünülmektedir (40).

2.8. Akut Lösemide Komplikasyonlar

AL'de tedaviyi etkileyen en önemli etmenlerden biri hastalık veya tedavi ilişkili erken dönem komplikasyonlar ve en kötüsü de buna bağlı ölümlerdir (41).

Erken komplikasyonlar tedavi başlangıcına göre hastalık ilişkili ve tedavi ilişkili olarak ikiye ayrılabilir.

Hastalık ilişkili komplikasyonların en önemlileri metabolik bozukluklar (tümör-lizis sendromu, hiperkalsemi), santral hava yolu kompresyonu, koagülopati, hiperviskozite/lökostaz ve nörolojik bozukluklardır (leptomeningeal tutulum, intraserebral granülositik sarkom, spinal kord basısı, konvülsiyon).

Tedavi ilişkili komplikasyonlar ise tromboz, hiperglisemi, tifilit, pankreatit, osteonekroz, ensefolopati olarak sıralanabilir. Erken komplikasyonların ortaya çıkmasında hastaya, hastalığa ve tedaviye bağlı özellikler önemlidir. Hastanın yaşı, beslenme durumu, eşlik eden organ bozuklukları, genetik polimorfizmler, lösemnin tipi, lösemik hücre yoğunluğu ve dağılımı, artmış hücre ölümü, başlangıç tedavisinin yoğunluğu gibi birçok etkene bağlı olabilmektedir (42). Çocukluk çağı lösemilerinde sağkalım şansı arttıkça geç dönem yan etkiler de daha çok önem kazanmıştır.

2.9. Febril Nötropeni

2.9.1 Tanım

Febril nötropeni (FN), bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık görülebilen ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Ateş tanımı, sınırı ve ölçüm teknikleri de çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Ancak ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı

göz önüne alınarak ve IDSA 2010 gibi uluslararası kılavuz kriterlerine uygunluk göstermesi açısından, FN; MNS $<500/\text{mm}^3$ olan veya MNS $500-1000/\text{mm}^3$ olup, ancak 48 saat içinde MNS'in $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda; ateşin aksiller yoldan bir kez $>38^\circ\text{C}$ veya en az 1 saat süreyle $>37.5^\circ\text{C}$ olması olarak tanımlanmıştır (4). Nötropeni periferik kandaki nötrofillerin (segmentli hücreler ve bandlar) sayısının azalması olarak tanımlanır. Total lökosit sayıları ve MNS'nin normal değerleri yaşa göre değişiklik gösterir. MNS alt sınırı yaşamın ilk haftasında $5000/\text{mm}^3$, 2 hafta-12 ay arasındaki çocuklarda $1000/\text{mm}^3$, 1 yaş üstü çocuklarda $1500/\text{mm}^3$ olarak kabul edilir (43).

Klinik olarak nötropenin şiddeti hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 grupta değerlendirilir.

Hafif nötropeni: $1000-1500/\text{mm}^3$, enfeksiyona anlamlı yatkınlık yoktur.

Orta nötropeni: $500-1000/\text{mm}^3$, az da olsa enfeksiyona yatkınlık vardır.

Ağır nötropeni: $<500/\text{mm}^3$, enfeksiyona belirgin yatkınlık vardır, enfeksiyon bulguları her zaman görülmeyebilir. $\text{MNS}<100/\text{mm}^3$ saptanan hastalarda, özellikle de nötropeni süresinin uzamasıyla (>7 gün) enfeksiyon riski çok yüksektir.

FN sendromları 3 kategoride sınıflandırılmaktadır (4):

- 1) Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Kan kültürü ve/veya diğer tetkiklerde mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon.
- 2) Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Klinik bulguların saptandığı enfeksiyon (örn; selülit, pnömoni), mikrobiyolojik etken saptanmış veya saptanmamış olabilir
- 3) Nedeni bilinmeyen ateş: Enfeksiyonun klinik bulgusunun olmadığı ve patojenin gösterilemediği FN varlığı (4).

2.9.2. Febril Nötropeni Risk Sınıflaması

AL tedavisinde yüksek doz kemoterapi kullanımının ve kök hücre naklinin artmasıyla, enfeksiyon riski daha yüksek hastalar ortaya çıkmaktadır. Nötropenin

derinliği ve süresi enfeksiyon riskini arttıran en önemli iki faktördür. Kısa süreli nötropenilerde bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken, nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonların ortaya çıktığı bilinmektedir (44).

Febril nötropenisi olan bir çocukta yapılacak risk değerlendirmesi sonucunda, hastaya uygulanacak tedaviyi belirlemek mümkün olmaktadır. Akut lösemili febril nötropeni olgularının tümü yüksek riskli kabul edilerek tedavi edilmelidir. Yüksek riskli olgular hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu İV antibiyotik kombinasyonları uygulanmaktadır. IDSA'nın 2010 yılında revize edilen son rehberine göre nötropenik hastada ateş saptandığında öncelikli olarak risk sınıflamasının yapılması gerektiği belirtilmektedir. Hastanın semptom ve bulguları, altta yatan kanserin tipi ve diğer eşlik eden medikal sorunlar hastanın risk sınıflamasının ve tedavi algoritmasının belirlenmesinde önemlidir. Risk sınıflamasının yapılması invaziv fungal enfeksiyonların erken saptanması ve ampirik veya pre-emptif antifungal tedavilerin optimal kullanımı için de önemlidir (44).

IDSA Önerileri:

1. Nötropenik hastada ateş ortaya çıktığında risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılması hastanın ampirik antibiyotik seçiminde (oral veya parenteral), hastanın hastaneye yatırılarak veya ayaktan takip edilmesinde ve antibiyotik tedavisinin süresinin belirlenmesinde önemlidir.

2. Yedi günden uzun süren nötropeni; sitotoksik kemoterapiyi takiben mutlak nötrofil sayısının $<100/\text{mm}^3$ olması; hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı, nörolojik değişiklikler gibi eşlik eden ko-morbiditelerin olması durumunda hastalar yüksek riskli kabul edilerek hastaneye yatırılmalı ve geniş spektrumlu parenteral antibiyotikler başlanmalıdır.

3. Nötropenisi 7 günden daha kısa süren ve eşlik eden ko-morbiditesi olmayan hastalar düşük risk kategorisine dahil edilerek, oral ampirik antibiyotik tedavisi başlanması açısından adaydır.

4. Hastaların formal risk sınıflandırması Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skora sistemi kullanılarak yapılmalıdır.

i. MASCC skoru <21 olan hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilir. MASCC skora sistemine veya yukarıda belirtilen klinik kriterlere göre yüksek risk grubuna dahil edilen hastalar henüz hastanede yatmıyorsa hastaneye yatırılmalı ve geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavileri başlanmalıdır.

ii. MASCC skoru >21 olan hastalar düşük risk grubunda değerlendirilir. Düşük risk grubundaki hastalar oral antibiyotik tedavisi ve/veya ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi başlanması için adaydır.

Febril nütropeni risk sınıflamasında en geniş kullanılan skora sistemi MASCC tarafından önerilen skora sistemidir (45). MASCC skora sisteminde hastanın kronik obstruktif akciğer hastalığının olmaması ve yaşının 60 yaş altında olması maddeleri yer aldığı için bu skora sisteminin çocuklarda uygulanmasının çok sağlıklı sonuç vermeyeceği açıktır. Çocuklar için daha uygun ve etkin bir skora sistemi geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çocuklar, erişkin hastaların küçüğü olarak düşünülmemelidir. Çocuklarda en sık görülen kanser tiplerinin hematolojik maligniteler, özellikle ALL olması; çocuklarda daha yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması; enfeksiyon tipi olarak üst solunum yolu enfeksiyonları ve özellikle viral enfeksiyonların daha sıklıkla görülmesi gibi farklılıklar nedeniyle çocuklar için özel skora sistemleri geliştirilmesi önerilmektedir (46). Çocuklara özgü skora sistemi geliştirme çabaları halen devam etmektedir. Bu konuda Philips ve ark. (47), 2012 yılında yapmış oldukları meta-analizde çocuk ve genç erişkin yaş grubundaki FN'li hastalarda yapılan tüm çalışmalarını incelemiş ve klinik kriterleri [Clinical Decision Rules (CDR)] değerlendiren çalışmaların verilerini analiz etmişlerdir. Bu meta-analizde yaşları 2 ay ile 22 yaş arasında değişen çocuk ve genç erişkin hastaların toplam 2,591 FN epizodu; ciddi bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişmesi, organ destek tedavilerine (oksijen, pozitif inotrop ajan veya diyaliz gereksinimi) ihtiyaç duyulması, yoğun bakım gereksinimi, ciddi medikal komplikasyonlar, klinik bakım gereksinimi, bakteriyemi ve ölüm açısından incelenmiştir

(47). Febril nütropenili çocuk ve genç erişkin hastalarda klinik risk faktörlerini değerlendiren çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Hastanın mutlak monosit sayısı $>100/mm^3$ ise hasta düşük risk kategorisine dahil edilmelidir (48).

2. Hipotansiyon, takipne, hipoksi (oksijen satürasyonu $<94\%$), akciğer grafisinde yeni infiltrasyonun ortaya çıkması, mental durum değişiklikleri, ciddi mukozit, kusma veya karin ağrısı, fokal enfeksiyon, hastanede yatmayı gerektirecek diğer klinik nedenlerin varlığı hastayı yüksek risk grubuna dahil etmektedir. Bu risk faktörleri yoksa hasta ciddi medikal komplikasyonlar gelişmesi açısından düşük risk altındadır (49).

3. Santral venöz kateter varlığı: 2 puan; >5 yaş olmak: 1 puan; enfeksiyon odağının olması: 4,5 puan; üst solunum yolu enfeksiyonu olmaması: 2,5 puan; ateş $>38,5$ °C: 1 puan; hemoglobin <7 gr/dl: 1 puan olmak üzere toplam skor <6 puan ise hasta ciddi enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesi açısından düşük risk grubundadır (50).

4. C-reaktif protein ≥ 90 mg/dl olması, hipotansiyon gelişmesi, trombosit sayısının $\leq 50,000/mm^3$ olması risk faktörlerinden hiçbirisinin olmaması veya sadece trombosit sayısının $\leq 50,000/mm^3$ olması veya sadece son 7 gün içerisinde kemoterapi almış olma durumunda invaziv bakteriyel enfeksiyon gelişmesi açısından düşük risk söz konusudur (51).

5. Febril nütropeni atağından 24 saat sonra değerlendirme yapıldığında; hastanın ALL idame kemoterapisinden daha yoğun kemoterapi alması: 4 puan, hemoglobin <9 gr/dl: 5 puan; total lökosit sayısı $<300/mm^3$: 3 puan; trombosit sayısı $<50,000/mm^3$: 3 puan; herhangi bir beklenmeyen yan etki gelişmesi: 3 puan olacak şekilde puanlama yapılarak, toplam skor <9 ise hastada beklenmedik olumsuz sonuç gelişmesi açısından düşük risk söz konusudur (52).

6. Febril nütropeni atağından 24 saat sonra değerlendirme yapıldığında; hastada titreme görülmesi, hemoglobin <9 gr/dl ve trombosit sayısı $<50,000/mm^3$

olması risk faktörlerinden hiçbiri yoksa hastada geç bakteriyemi gelişmesi açısından düşük risk söz konusudur (53).

7. Hastanın malign hastalığının tanısına göre AML: 20 puan; ALL/ lenfoma: 7 puan, solid tümör: 0 puan ve hastanın FN tanısı sırasında toksik görünümü varsa: 14 puan; ≥ 39 °C olan ateşi varsa: 11 puan; mutlak nötrofil sayısı $< 100/mm^3$ olması: 10 puan olacak şekilde toplam skor < 24 ise ciddi enfeksiyon veya sepsis gelişmesi açısından düşük risk söz konusudur (54).

8. Hastanın tanısına göre AML: 11 puan; diğer malign hastalıklar: 0 puan; relaps hastalık: 11 puan; beyaz ırk dışındaki bir ırka mensup olma durumu: 8 puan; hastanın durumu iyi değil veya toksik görünümü varsa: 20 puan olacak şekilde toplam skor < 20 ise her tür medikal komplikasyon gelişmesi açısından düşük risk söz konusudur (54).

9. Hastada trombosit sayısı $< 20,000/mm^3$ olması, ≥ 39 °C olan ateş varlığı, mukozit saptanması, mutlak nötrofil sayısının $< 500/mm^3$ olması, akciğer grafisinde anormal bulguların saptanması şeklindeki risk faktörlerinden herhangi bir risk faktörü mevcut ise hayatı tehdit eden enfeksiyon gelişmesi açısından artmış bir risk söz konusudur (55).

2.9.3. Febril Nötropenide Etiyoloji ve Tedavi

Febril nötropenisi olan hastalarda, sistemik olarak inflamatuvar yanıtın olmaması nedeniyle birtakım güçlükler yaşanmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar, hastanın bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olarak enfeksiyon riskinin artmasında en önemli rolü oynarlar.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı ve Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu'nun 1991-2000 yıllarını kapsayan çalışmalarında, hematolojik maligniteli-FN'li hastalarda gelişen enfeksiyonların %46,5'i dolaşım sistemi, %18,5'i ağız- farinks, %14'ü deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, %11'i solunum, %6'sı gastrointestinal sistem, %2'si üriner sistem ve diğer bölge enfeksiyonları ise %1 olarak bildirilmiştir (56).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının büyük bir kısmında (%25-%90) koagülaz negatif stafilokoklar, daha az sıklıkla viridans streptokoklar *Staphylococcus aureus* ve enterokoklar etken olur. Corynebacterium cinsi bakteriler de etken olarak izole edilebilen bakterilerdir. Corynebacterium cinsi bakterilerden *C. jeikeium* antibiyotiklere çoğul dirençli olması nedeniyle özellikle kateter ve kateter ile ilişkili enfeksiyonlarda izole edilmektedir. Kateter ile ilişkili bakteriyemilerde de koagülaz negatif stafilokoklar ön plandadır (57-59). Enterokoklardan, glikopeptit direncinin sıklıkla saptandığı *E. faecium* ile gelişen enfeksiyonlarda önemli düzeyde artış gözlenmektedir. Bu bakteriler birçok hematoloji-onkoloji servisinin problemlili bakterileri arasında yer almaktadır (60-65). Gram negatif bakterilerden ise *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve diğeri Enterobacteriaceae ailesinden bakteriler etken olurlar. Dirençli bakteriler ve mantarlar ise sekonder olarak antibiyotik kullanımına bağılı olarak enfeksiyonlara neden olurlar. Kanseri hastalarda anaerob bakterilerle bakteriyemi %1'den azdır.

Fungal enfeksiyonlar nötropenik hastalarda mortalitenin önde gelen nedenlerindendir ve invaziv mantar enfeksiyonun çoğundan *Candida* ve *Aspergillus* türleri sorumludur. *Candida albicans* en sık izole edilen maya olmakla birlikte, non-albicans suşlarının rolü artmaktadır. Küfler arasında *Aspergillus* başta gelmektedir ve en sık izole edilen tür *A. fumigatus*'dur. Bununla birlikte *A. flavus* ve *A. terreus* gibi non-*A. fumigatus* türlerinin ve mukorların bazı merkezlerde arttığı bildirilmektedir (66-68).

2010 IDSA Kanseri Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal İlaçların Kullanımı Rehberi'in de yer alan tanı ve tedavi yaklaşımları (44).

Febril nötropenili hastalarda başlangıçta istenecek laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, serum kreatinin, BUN, elektrolitler, karaciğeri enzimleri ve total bilirubin olmalıdır. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, interlökin 6 ve 8 gibi serum inflamasyon belirteçlerinin antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmede rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Hastalardan en az iki set kan kültürü alınmalıdır. Bir 'set', bir perifer ven ya da kateterden alınan kanın kültür şişesine bölünmesinden oluşmaktadır. Santral venöz kateter (SVK) varsa her lümeninden eş zamanlı bir set kültür alınmalı; ayrıca periferik venden de bir set kültür alınmalıdır. Santral venöz kateter yoksa farklı perifer ven bölgelerinden iki set kan kültürü alınmalıdır. Ateş odağı olabilecek şüpheli

enfeksiyon bölgelerinden de klinik olarak gerekli görüldüğünde örnek alınmalıdır. Eğer hastanın solunum bulgu ve yakınmaları varsa akciğer grafisi çekilmelidir.

Ampirik Antibiyotik Tedavisi: Yüksek risk grubu olarak sınıflandırılan hastalar hastaneye yatırılmalı ve ampirik İV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavide, tek başına sefepim gibi bir anti-psödomonal beta-laktam veya bir karbapenem veya piperasilin/tazobaktam seçilebilir. Bu tekli başlangıç rejimine komplikasyonlar (hipotansiyon, pnömoni gibi) olması durumunda veya şüpheli/kesinleşmiş antimikrobiyal direnç söz konusu ise diğer antibiyotikler (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebilir. Vankomisin veya aerobik gram-pozitif koklara etkin diğer antibiyotiklerin, standart başlangıç ampirik rejiminde yer alması önerilmemektedir. Dirençli mikroorganizmalarla [(MRSA, VRE, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten gram-negatif bakteriler veya karbapenemaz üreten mikroorganizmalar)] enfekte olma riski olan ve özellikle klinik olarak stabil olmayan veya kan kültüründe dirençli mikroorganizma üreme şüphesi olan hastalarda başlangıç ampirik tedavi rejiminde değişiklik yapılabilir. Bu risk faktörleri arasında daha önce bu çeşit bir mikroorganizma ile enfekte veya kolonize olmak veya bu mikroorganizmaların görülme sıklığının yüksek olduğu bir hastanede yatıyor olmak vardır.

- MRSA (Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*): Vankomisin, linezolid veya daptomisin'in erken dönemde eklenmesi düşünülmelidir.

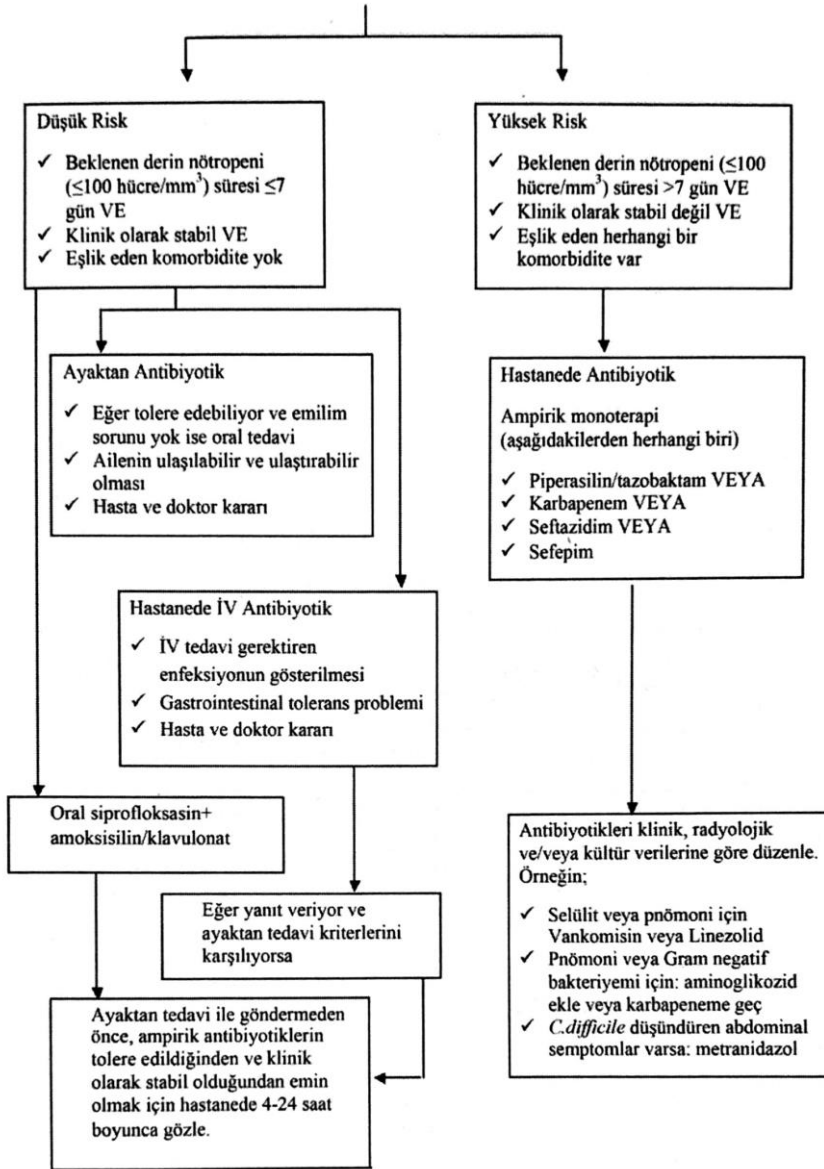
- VRE (Vankomisine dirençli enterokok): Linezolid veya daptomisin'in erken dönemde eklenmesi düşünülmelidir.

- ESBL: Karbapenemlerin erken dönemde eklenmesi düşünülmelidir.

- *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz dirençli: Kolistin veya tigesiklinin erken dönemde eklenmesi düşünülmelidir. Penisiline alerjisi olan hastaların çoğunda sefalosporinler kullanılabilir. Ancak tip 1 hipersensitivite öyküsü veren hastalarda beta-laktamlar ve karbapenemlerin kullanımından kaçınılmalı, siprofloksasin+klindamisin veya aztreonam+vankomisin kombinasyonları verilmelidir. Nötropenik olup ateşi olmayan hastalar, enfeksiyon varlığını düşündüren yeni belirti ve

bulguların çıkması halinde yüksek riskli hastalar gibi değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Febril nütropenili hastalara başlangıç tedavi yaklaşımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



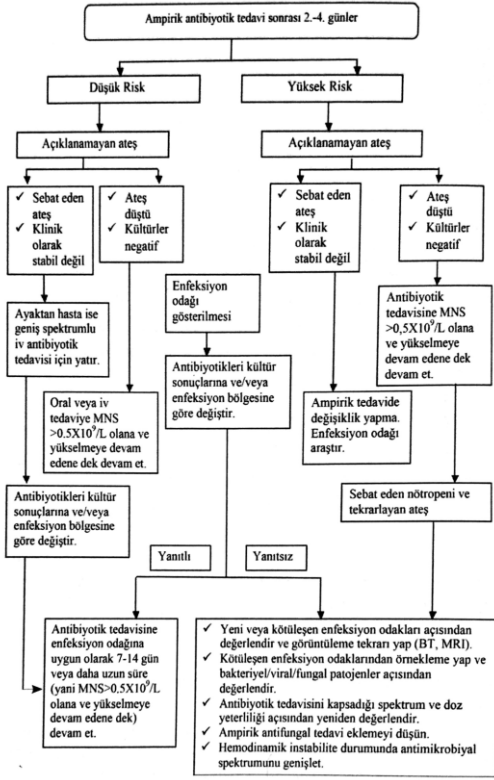
Şekil 1. Febril nütropenili hastalarda başlangıç tedavi yaklaşımı

Tedavi değişimi: Diğer açılardan stabil olan bir çocukta ateşin açıklanamayan bir şekilde sebat etmesi, başlangıç antibiyotik rejiminde ampirik bir değişiklik yapılmasını nadiren gerektirir. Eğer bir enfeksiyon odağı tespit edilirse antibiyotikler buna uygun şekilde düzenlenmelidir. Klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar, enfeksiyon bölgesine veya üretilen mikroorganizmanın duyarlılığına

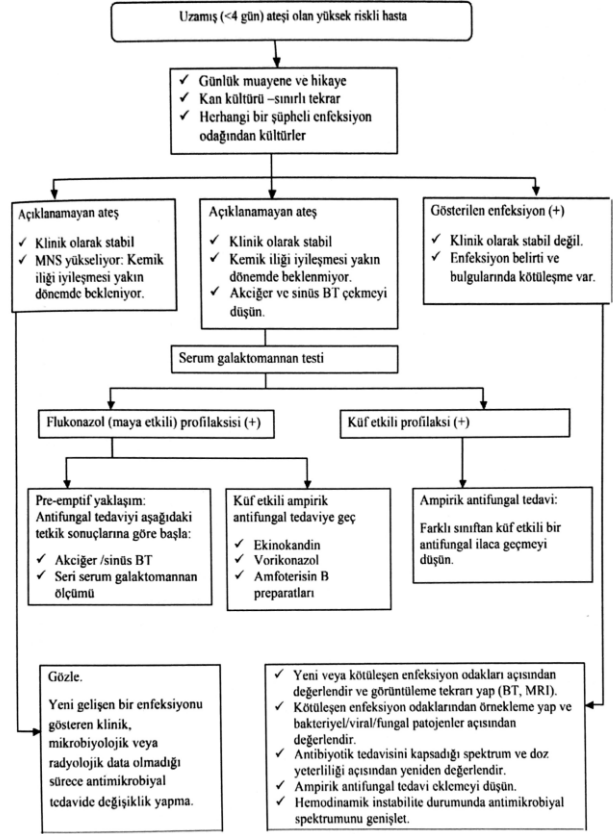
uygun olarak tedavi edilmelidir. Başlangıç tedavisinde vankomisin veya diğer Gram-pozitif tedavi başlanmış ise ve iki gün içinde Gram-pozitif enfeksiyon lehine bulgu yok ise bu antibiyotikler kesilebilir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların antimikrobiyal tedavileri dirençli Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerobik bakterileri ve mantarları kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

Yüksek riskli hastalarda, 4-7 günlük geniş spektrumlu anti-bakteriyel tedaviye rağmen ateş devam ediyorsa ve enfeksiyon odağı belirlenememişse ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır. Febril ntopenili hastalarda başlangıç dönemi sonrası tedavi yaklaşımı Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Ampirik veya Pre-Emptif Antifungal Tedavi: Düşük riskli hastalarda rutin ampirik antifungal tedavi önerilmemektedir. Yüksek riskli hastalarda ise ntropeni süresinin 7 günü aşacağı öngörülen ve 4-7 günlük antibiyotik tedavisine rağmen sebat eden veya tekrarlayan ateşi olan hastalarda ampirik antifungal tedavi başlanması ve invazif fungal enfeksiyon araştırılması önerilir. Halihazırda anti-kf profilaksisi almakta olan hastaların tedavisinde spesifik bir antifungal ilaç önerilebilmesi için eldeki veriler yetersizdir. Ancak, farklı sınıftan, kflere etkili İV bir antifungal ilaca geçilmesi düşünülmelidir. Yüksek riskli ntopenik hastaların bir kısmında ampirik antifungal tedaviye alternatif olarak pre-emptif antifungal tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden, ancak klinik olarak stabil olan hastalarda aşağıda belirtilen olası invazif fungal enfeksiyon belirteçlerinin negatif olması durumunda antifungal tedavi başlanması bekletilbilir (44).



Şekil 2.FN'li hastalarda 2-4 günlük tedavi sonrası yeniden değerlendirme



Şekil 3. FN'li hastalarda 4 günlük antibiyotik tedavisi sonrası ateşi devam eden yüksek riskli hastaya yaklaşım

Bu göstergelerden herhangi birinin pozitifleşmesi durumunda antifungal tedavi başlanmalıdır.

- Fungal enfeksiyon ile uyumlu klinik bulgu
- Fungal enfeksiyon ile uyumlu akciğer ve/veya sinüs BT bulguları
- İnvazif fungal enfeksiyon ile ilgili serolojik testler
 - Herhangi bir vücut bölgesinden Candida veya Aspergillus gibi bir mantar üretilmesi (44).

2.10. Akut Lösemilerde Elektrolit Bozuklukları

AL'lerde görülen elektrolit bozukluklarının başlıca nedenlerinin; lösemik süreç, organ infiltrasyonu, hücre ölümü ve/veya tedavi girişimleri olduğu düşünülmektedir (69-

72). Elektrolit bozuklukları bazı kemoterapötik rejimlerin kardiyotoksik etkilerini arttırmaktadır. AL'li hastalarda antineoplastik ilaçlar ve elektrolit bozuklukları arasında sinerjik bir etki gelişerek malign aritmilere bağlı ani ölüm gibi ölümcül komplikasyonlar bildirilmiştir (69,73-75). Bu nedenle, tedavi sırasında ve aynı zamanda kemoterapi rejimlerinin öncesinde eş zamanlı asit-baz ve elektrolit bozukluklarının erken tespiti ve uygun tedavisi sağlanmalıdır. Asit-baz ve elektrolit bozuklukları, altta yatan patofizyolojinin (örneğin, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, şok) bir sonucu olabilir, bu nedenle elektrolit bozukluklarını düzeltmede altta yatan etkenin tedavisi önemli rol oynar (76).

2.10.1.Hipokalemi:

AL'de hipokaleminin nedeni multifaktöryeldir. Hipokaleminin, asıl olarak kaliürezis ile birlikte seyreden lizozimüri kaynaklı renal tübüler hasar sonucu oluştuğu ve potasyum desteğine rağmen devam ettiği düşünülmektedir. Granülosit ve makrofajların çoğalması ile karakterize olan, AL (özellikle M4 ve M5), multipl miyelom, sarkoidoz ve Hodgkin hastalığı yüksek serum ve idrar lizozim düzeyleriyle seyreden hastalıklardır.

Metabolik olarak aktif proliferen olan tümör hücrelerine potasyum alımı da hipokalemi yapabilir. Bu nedenle hipokalemi, alkalemisi ve lökositozu olan hastalarda belirgin olabilir.

Kemik iliğinde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu yakın zamanda AML hastalarında tanımlanmıştır. RAAS'ın renin benzeri maddelerin paraneoplastik üretimi ile aktivasyonu, hipokalemiye katkıda bulunabilir.

Hafif ve orta derecedeki potasyum eksikliğini tedavi etmenin en güvenli yolu oral potasyumdur. Tüm potasyum formülasyonları kolayca emilir. Şiddetli hipokalemi ve oral desteği alamayan hastalar için İV potasyum replasmanı endikedir. Potasyum uygulamasına ek olarak, hipokalemiye neden olan ilaçların kesilmesi ve magnezyum eksikliğini düzeltilmesi gereklidir.

2.10.2 Hiperkalemi

Özellikle yeni tanı konulan AL hastalarında, yüksek serum potasyum, fosfor ve magnezyum seviyeleri görülmektedir. Bunun nedenlerinin urat nefropatisi, böbreklerin

lösemik infiltrasyonu ve/veya sonucundaki mikrovasküler yetmezlik ve şiddetli lökostaz sonucu gelişen böbrek yetmezliği olduğu düşünülmektedir.

İyonların artışı, sitotoksik tedaviyi takiben malign hücrelerden salınımının bir sonucu olabilir. Bu fenomen, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperürisemi gibi ciddi metabolik bozukluklarla karakterize bir onkolojik acil durum olan tümör-lizis sendromu olarak bilinir. Tipik olarak kemoterapiye, radyasyona veya kortikosteroidlere maruz kalan lenfoproliferatif maligniteli hastalarda görülür, ancak tedavi almadıkları dönemde de gelişebilir.

Akut hiperkaleminin tedavisindeki başlıca hedefler, kardiyak membran stabilizasyonu, potasyumun hücre içine geçişinin sağlanması ve toplam potasyum yükünün azaltılmasıdır. Yaşamı tehdit eden kardiyak aritmileri önlemek için %10 kalsiyum glukonat ile membran stabilizasyonu sağlanır. İnsülin, potasyumun hücre içine geçişini sağlar ve gelişebilecek hipoglisemiyi önlemek için dekstroz ile uygulanır. İzotonik sodyum bikarbonat metabolik asidozu azaltmak ve ayrıca potasyumun hücre içine geçişini sağlamak için kullanılabilir. Ancak, sodyum bikarbonat akut böbrek yetmezliği olan hastalarda hipervolemiye yol açabileceğinden, dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Özellikle akut böbrek yetmezliği durumunda, potasyumun hızlı düşürülmesi için diyaliz gibi yöntemler gerekli olabilir.

Tümör lizis sendromunun yönetiminde üç ögeye dikkat edilmelidir: hidrasyon, metabolik anormallikler ve böbrek yetmezliğinin destekleyici tedavisi. Hidrasyon kemoterapiden iki gün öncesinde başlamalı ve iki ila üç gün devam etmelidir. İzotonik salin ile yapılan hidrasyon ile damar içi volümünün artırılması; ürik asit, fosfat ve potasyumun serum konsantrasyonlarını azaltır. Bu süreçte gözlenen asemptomatik hipokalsemi, kalsiyum fosfat çökmesini artırma riski nedeniyle tedavi edilmemelidir ancak hipokalseminin semptomatik olduğu durumlarda İV kalsiyum glukonat tedavisi endikedir. Hipokalsemi genellikle eşlik eden hiperfosfateminin tedavisi ile düzelir. Tümör lizis sendromunda görülen hiperürisemi, allopurinol ile ürik asit oluşumunu inhibe ederek ve idrar alkalinizasyonu ile ürik asidin böbrek klirensini artırarak tedavi edilir. Rasburikaz (ürik asit oksidaz) ürik asitin 5-10 kat daha iyi çözünebilen allantoinine dönüşmesini sağlamaktadır. İlk basamak tedavi seçeneği olamamakla birlikte, tümör lizis sendromu olan hastalarda, serum ürik asit seviyesi 10mg/dl 'den fazla ise ilaç uygulaması ve

hidrasyona rağmen 24 saat boyunca düşüş gözlenmediyse ya da bu düzeydeki hiperürisemi 24 saattir devam ediyorsa, 30 dakika boyunca salin içerisinde İV infüzyon olarak 1,5 mg'lık sabit bir doz halinde verilebilir. Tedaviye 24 saat içinde cevap alınmazsa aynı doz tekrar edilebilir (77).

2.10.3. Hiponatremi

AL'li hastalarda düşük serum sodyum seviyeleri %10 (seyrek) görülmektedir ve en sık nedeni hipovolemik hiponatremidir. Bu genellikle hastalık başlangıcında veya tedavi sırasında AL'li hastalarda görülen sıvı kaybının (örneğin kusma veya ishale bağlı gastrointestinal sıvı kayıpları) sonucudur. Akut lösemi hastalarında hiponatremi nadir olarak uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salınımı sendromu (SIADH) ile ilişkilidir. Hafif renal fonksiyon azlığı, anormal idrar sediment bulguları ve hipovolemi bulguları olan hastalarda tuz kaybettiren nefropati akla gelmelidir. Yine lösemi kaynaklı renal tübüler hasar, sodyum kaybının nedeni olabilir.

Hiponatreminin tedavisi, su kısıtlamasını ve/veya furosemid ile %0,9 salin uygulamasını içerir. Santral pontin miyelinozden kaçınmak için hiponatreminin düzeltilme oranının en fazla 0,5 mmol/L/saat olması gerekmektedir.

2.10.4. Hipomagnezemi

AL hastalarının %30'unda düşük serum magnezyum seviyeleri tespit edilebilir. Özellikle de belirgin lökositozu ve alkalemisi olan hastalarda, hücre dışından hücre içi alana artan hücreler arası magnezyum geçişi, azalmış serum magnezyum seviyelerine önemli ölçüde katkıda bulunur. Sitotoksik kemoterapi veya nötropeni ile ilişkili olarak gelişen akut veya kronik ishalde, artmış gastrointestinal magnezyum kaybı muhtemelen hipomagnezeminin ana patojenik mekanizmasıdır. Uygunsuz magneziüriye bağlı olarak da hipomagnezemi görülebilir. Bazı hipomagnezemik hastalarda gözlenen metabolik asidoz ve hipofosfatemi, Henle kulbu ve aynı zamanda distal tübül içinde azalmış magnezyum reabsorpsiyonunun bir sonucu olarak uygunsuz magneziüriden sorumlu tutulabilir. Magnezyumun renal kaybı, prednizon tedavisi, amikasin, amfoterisin ve pentamidin gibi aminoglikozid antibiyotiklerle tedavi ile ilişkili olabilir.

Hafif hipomagnezemi olan hastalarda magnezyum oksit, magnezyum depolarını yenilemek için günde iki ila dört kez oral olarak verilir. Şiddetli hipomagnezeminin tedavisi, bu anormalliğe neden olan ilaçların kesilmesini ve İV magnezyum klorür veya magnezyum sülfat uygulanmasını içerir.

2.10.5.Hipofosfatemi

Akut lösemili hastaların %30'unda düşük serum fosfat seviyeleri bildirilmiştir. AL'li hastalarda hipofosfateminin önde gelen nedenleri, fosfat iyonlarının hızla büyüyen tümör hücrelerine geçişi veya idrarla uygunsuz fosfat kayıplarıdır. Hipomagnezemi ve asidemi de renal fosfat atılımını arttırarak hipofosfatemiye neden olabilir. Açıklanamayan fosfatüri vakalarında tübüler disfonksiyon söz konusu olabilir. Nadir olarak hipofosfatemi nedenleri arasında, yüksek BK sayısı ve/veya alkalozu olan hastalarda fosfatın hücre içine geçişi ve fosfor açısından zengin gıda alımının azalması yer alır. Hipofosfateminin tedavisi altta yatan nedenlerin düzeltilmesinden oluşur. Bu durumda, serum fosfat seviyelerinin sıklıkla izlenmesi gereklidir aynı zamanda hipomagnezemi ve hipokalemi de düzeltilmelidir.

2.10.6. Hiperkalsemi

Lösemik hücrelerden paratiroid hormonu (PTH) ile ilişkili peptid (PTHrP) üretilmesine veya kemik ve paratiroid bezlerinin lösemik infiltrasyonuna sekonder olabilir. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve çözümlenür interlökin-2 (IL-2) reseptörü gibi dolaşımdaki yüksek proinflamatuvar sitokin düzeylerinin ALL hastalarında hiperkalseminin gelişimine katkıda bulunduğu dair kanıtlar da vardır. Hiperkalsemi vakalarında tercih edilen acil tedavi, furosemid ile serum fizyolojik verilerek övoleminin oluşması ve natriürezin indüklenmesidir. Ayrıca bifosfonatlar, AL ve malignite ile ilgili hiperkalseminin tedavisinde etkilidir.

2.10.7. Hipokalsemi

Akut lösemili hastalarda genellikle hipoalbuminemiye beraber görülür. Düşük serum kalsiyum seviyeleri sıklıkla, hipomagnezeminin PTH salınımını bozmasıyla ortaya çıkar. Kronik respiratuvar alkaloz da renal PTH direnci ile hiperkalsiüri yaparak hipokalsemiye neden olur. Çoğu hastada hipokalsemi multifaktöriyeldir ve malnütrisyon, malabsorbsyon, bakteriyemi ve sitotoksik ilaçların yan etkisi sonucu ortaya çıkabilir.

Hiperkalsiüri, primer tübüler disfonksiyona veya hipofosfatemiye eşlik edebilir. Ortaya çıkan hiperkalsiüri, artmış bağırsak kalsiyum emilimine yol açan 1,25-dihidroksi vitamin D'nin üretimini uyarır. Hiperkalsiüri ayrıca düşük D vitamini ve osteokalsin düzeyi olan ALL'li çocuklarda da gösterilmiştir.

Hipokalsemi, aminoglikozid antibiyotiklerle (hipermagnezüri ve hiperkalsiüri indükleyen), pentamidin ve sitotoksik ajanlarla (hücre yıkımının indüklediği fosfat konsantrasyonlarında artışa bağlı kalsiyum fosfat kompleksinin çökmesinden dolayı) tedavi sırasında gözlenmiştir. Şiddetli semptomatik hipokalsemi vakalarında %10'luk kalsiyum glukonat 10–15 dakika boyunca İV olarak uygulanır ve daha sonra kalsiyum infüzyonu başlanır. Eşzamanlı hipomagnezemi de düzeltilmelidir (78).

Akut lösemi hastalarında görülen elektrolit bozukluklarının sıklığı, etiyojisi, ilişkili olduğu lösemi tipi ve ilaçlarla ilişkisi tablo 3'de belirtilmiştir (78).

Tablo 3.Akut lösemilerde elektrolit bozuklukları ve etiyolojisi

Elektrolit bozukluğu Sıklık	Etiyoloji	Lösemi tipi	İlişkili ilaçlar
Hipokalemi %43-64	-Lizozimüri kaynaklı böbrek tübüler hasarı -Lizozimiden bağımsız kaliürezis ve tübüler disfonksiyon -Hipomagnezemi -Metabolik olarak aktif proliferatif tümör hücrelerine potasyum girişi -Paraneoplastik ile renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, renin benzeri maddelerin üretimi	Özellikle AML, ALL	-Polimiksin B (kolistin) -Aminoglikozitler -Piperasilin -Amfoterisin B
Hiperkalemi Nadir	-Böbreklerin lösemik infiltrasyonu ve ciddi lökositoz sonucunda ortaya çıkan mikrovasküler yetmezlik -Tümör-lizis sendromu	AML, ALL	ko-trimoksazol gibi sitotoksik ilaçlar tümör lizis sendromuna neden olarak yapar
Hiponatremi %10	-Hipovolemik hiponatremi -Uyumsuz anti-diüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) -Lösemi kaynaklı tübüler defekt ve / veya tuz kaybettiren nefropati	AML, ALL	-Vinkristin -Siklofosfamid -Polimiksin B (kolistin) -Sitosin arabinoside -Ko-trimoksazol
Hipernatremi nadir	Santral diyabet insipidus Üre kaynaklı ozmotik diürez	Özellikle AML, ALL	-Amfoterisin B
Hipomagnezemi %30	-Magnezyumun hücre dışından, hücre içine geçişi -Artmış gastrointestinal magnezyum kaybı -Lösemiye bağlı ve / veya lizozim kaynaklı, tübüler disfonksiyon, metabolik asidoz ve fosfat tükenmesi ile artan uyumsuz magnezyum atılımı	AML, ALL	-Siklik prednizon tedavisi -Aminoglikozitler -Amfoterisin -Pentamidin
Hipermagnezemi	-Tümör lizis sendromu		-Sitotoksik ilaçlar

Hipofosfatemi %30	-Fosfat iyonlarının hızla büyüyen tümör hücrelerine geçişi veya uygun olmayan idrar kaybı -Azalmış fosfat alımı	AML, ALL	
Hiperfosfatemi nadir	-Tümör-lizis sendromu -Böbreklerin lösemik infiltrasyonu nedeniyle böbrek yetmezliği	AML, ALL	-Yüksek doz lipozomal amfoterisin B -Sitotoksik ilaçlar
Hipokalsemi nadir	-Hipoalbuminemi -Eş zamanlı hipomagnezemi -Kronik respiratuvar alkaloz -Primer tübüler lezyon veya hipofosfatemiye bağlı kalsiüri -Düşük D vitamini ve osteokalsin seviyeleri -Kötü beslenme, malabsorpsiyon -Sitotoksik tedavi aracılı hipokalsemi (Fosfor konsantrasyonundaki hızlı artışa bağlı kalsiyum-fosfat kompleksi çökmesi)	Özellikle AML, ALL	-Aminoglikozitler -Pentamidin -Sitotoksik ilaçlar -Polimiksin B -L-asparaginaz
Hiperkalsemi nadir	- PTH benzeri bir maddenin (veya PTH ile ilişkili protein, PTHrP) üretimi - Proinflamatuvar sitokin üretimi [tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), interlökin-6 (IL-6)]	AML, ALL	-Siklosporin
Metabolik Alkoloz %35	-Volüm azalması -Hipovolemi ve hipokalemi ile birlikte artmış üst gastrointestinal kayıplar	AML, ALL	
Metabolik Asidoz %10	-Böbrek yetmezliği	AML, ALL	

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 2016 Eylül-2018 Eylül arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen, FN nedeniyle çocuk acil servise veya çocuk hematoloji polikliniğine başvuran, hematoloji servisi ya da kemik iliği nakil ünitesi yatışı sırasında FN gelişen akut lösemi hastaları alındı. Aynı hastanın farklı zamanlarda gelişen birden fazla FN atağı geliştirse bunlar da ayrı ayrı çalışmaya dahil edildi. Tanı anında, kemoterapi tedavisi sırasında ya da kemik iliği nakli sonrasında gelişen FN atakları prospektif olarak değerlendirildi.

3.1.1.Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

2016 Eylül-2018 Eylül arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından takipli,

- 0-17 yaş arası,
- Akut lösemi tanılı,
- Febril nötropeni ile çocuk acil servise veya çocuk hematoloji polikliniğine başvuran, hematoloji servis veya kemik iliği nakil ünitesi yatışı sırasında FN gelişen,
- Başvuru anında MNS 500/mm³'ün altında olan veya MNS 500-1000/mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen,
- Aksiller ateşi tek ölçümde 38° derece, 1 saatlik tekrarlayan ölçümlerde ise 37,5° derece ve üzeri ateşi olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

On sekiz yaşın üstünde olan hastalar, hafif nötropenisi olan (MNS 1000-1500/mm³) hastalar, FN atakları arasında 15 günden az süre olan hastaların FN atakları çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmada hasta veri formu kullanılarak tüm hastalarda demografik bilgilerin yanı sıra primer hematolojik tanı, kemik iliği nakil durumu, FN başlangıç tarihi, hastanede kalış süresi, bulunduğu kemoterapi fazı, enfeksiyon odağı, mevcut FN

anındaki kan-idrar ve diğler kùltùr sonuçları, solunum virùs paneli (alınmış ise), ùriner ve santral kateter varlığı, destek tedavide kullanmakta olduğu ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacı, hiperlipidemi varlığı (lipid dũzeylerine bakılmış ise), allopurinol kullanımı, amfoterisin B kullanımı ve dozu, FN tanı anındaki lùkosit, nùtrofil, hemoglobin, lenfosit, trombosit değerleri, FN tanı başlangıcı kabul edilen 0-24 saatlerde alınmış olunan sodyum, potasyum, fosfor, magnezyum, klor, kalsiyum, albumin, glukoz değerleri kaydedildi.

Hastaların elektrolit değerlerinin normal aralıkları için Tablo 4'ten yararlanılmıştır (79). Elektrolit değerlerinin derecelendirilmesinde Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 kullanılmıştır (Tablo 5).

Enfeksiyon kaynakları sınıflandırılırken idrar yolu enfeksiyonu ve balanit ùriner sistem enfeksiyonu olarak; ùst solunum yolu enfeksiyonu, pnùmoni ve sinùzit solunum sistemi enfeksiyonu olarak; anal apse, anal fissùr, genital ektima gangrenozum anogenital sistem enfeksiyonu olarak; ciltte herpes simpleks enf, paronişi ve selùlit cilt enfeksiyonu olarak; bakteriyemi, CMV enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, sepsis, aspergillozis yaygın kan enfeksiyonu olarak; diř apsesi ve oral mukozit oral enfeksiyon olarak; gastroenterit ve tifilit gastrointestinal sistem enfeksiyonu olarak sınıflandırıldı.

Tablo 4.Yaşa göre elektrolit ve albumin değerleri

Total kalsiyum		mg/dL	mmol/L
Yenidoğan	3-24 saat	9.0-10.6	2.3-2.65
	24-48 saat	7.0-12.0	1.75-3.00
	4-7 gün	9.0-10.9	2.25-2.73
Çocuk		8.8-10.8	2.20-2.70
Sonraki yaşlar		8.4-10.2	2.10-2.55
Klorür			mmol/L
Yenidoğan			97-110
Sonraki yaşlar			98-106
Magnezyum		mg/dL	mmol/L
0-6. günler		1.2-2.6	0.48-1.05
7 gün-2 yaş		1.6-2.6	0.65-1.05
2-14 yaş		1.5-2.3	0.6-0.95
Potasyum			mmol/L
0-1 hafta			3.2-5.5
1hafta-1 ay			3.4-6.0
1-6 ay			3.5-5.6
6 ay-1yıl			3.5-61
>1yıl			3.3-4.6
İnorganik Fosfor		mg/dL	mmol/L
0-5 gün		4.8-8.2	1.55-2.65
1-3 yaş		3.8-6.5	1.25-2.10
4-11 yaş		3.7-5.6	1.20-1.80
16-19 yaş		2.7-4.7	0.90-1.50
Sodyum			mmol/L
Yenidoğan			133-146
İnfant			134-144
Çocuk			134-143
Sonraki yaşlar			135-145
Albumin		g/dL	
<6 gün		2.5-3.4	
8 gün-1yaş		1.9-4.9	
1-3 yaş		3.4-4.2	
4-19 yaş		3.5-5.6	

Tablo 5.Elektrolit eksikliklerinin derecelendirilmesi

	Hiponatremi	Hipopotasemi
1.derece	Yaşa göre alt sınır-130 mmol/L	Yaşa göre alt sınır- 3,0 mmol/L
2.derece	-	Yaşa göre alt sınır-3,0 mmol/L; Semptomatik; müdahale gerektiren
3.derece	<130-120 mmol/L	<3,0-2,5 mmol/L; hastane yatışı gerektiren
4.derece	<120 mmol/L; hayatı tehdit eden durumlar	<2,5 mmol/L; hayatı tehdit eden durumlar
5.derece	Ölüm	Ölüm
	Hipofosfatemi	Hipopomagnezemi
1.derece	Yaşa göre alt sınır-2,5 mg/dL	Yaşa göre alt sınır- 0,5 mmol/L
2.derece	<2,5-2,0 mg/dL	<0,5-0,4 mmol/L
3.derece	<2,0-1,0 mg/dL	<0,4-0,3 mmol/L
4.derece	<1,0 mg/dL; hayatı tehdit eden durumlar	<0,3 mmol/L; hayatı tehdit eden durumlar
5.derece	Ölüm	Ölüm
	Hipokalsemi (Düzeltilmiş kalsiyum değerlerine göre)	
1.derece	Yaşa göre alt sınır-8 mg/dL	
2.derece	<8,0-7,0 mg/dL; semptomatik	
3.derece	<7,0-6,0 mg/dL; hastane yatışı gerektiren	
4.derece	<6,0 mg/dL; hayatı tehdit eden durumlar	
5.derece	Ölüm	

3.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik veriler sayı ve yüzdeler ile, ölçüm ile elde edilen veriler minimum, maksimum ortalama ve standart sapma değerleri ile sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için ki kare testi kullanıldı. Ölçüm ile elde edilen ve normal dağılan verileri karşılaştırmak için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılmayan verileri karşılaştırmak için ise Mann Whithney U ve Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlı kabul edilen p değeri <0,05 idi. Veri çözümlemesi için IBM SPSS version 23 kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından takipli, 1 Eylül 2016 – 1 Eylül 2018 tarihleri arasında, FN nedeniyle çocuk acil servisine veya çocuk hematoloji polikliniğine başvuran ya da çocuk hematoloji servis ya da kemik iliği nakil ünitesi yatışı sırasında FN gelişmiş olan, 0-18 yaş arası akut lösemi tanılı olgular üzerinde yapılmıştır. Bu tarihler arasında 36 hasta ve bu hastaların 118 FN atağı çalışmaya alınmıştır.

Hastaların yaşı dört ay ile 17 yaş arasında olup yaş ortalaması $6,8\pm 5,1$ yaş ve ortanca yaş 5 olarak saptandı. Hastaların %2,8'i bir yaşın altında infant, %80,6'sı 1-12 yaş çocuklar ve %16,7'si 12 yaşın üzerindedir.

Hastaların 17'si (%47,2) erkek, 19'u (%52,8) kız idi. Hastaların 29'u (%80,5) ALL, yedisi (%19,5) AML idi. Çalışmaya alınan üç hastaya (%8,3) kemik iliği nakli yapılmıştı.

Hastaların FN atak sayısı bir ile 11 arasında değişmekte olup, ortalama $2,9\pm 2,1$ FN atağı saptandı. Dokuz hastanın bir FN atağı, yedi hastanın iki FN atağı, yedi hastanın üç FN atağı, altı hastanın dört FN atağı, bir hastanın beş FN atağı, iki hastanın altı FN atağı, iki hastanın yedi FN atağı, bir hastanın sekiz FN atağı ve bir hastanın da 11 FN atağı saptandı.

Febril nötropeni ataklarının 48'i (%40,7) hematoloji servis yatışı sırasında ve ikisi (%1,7) kemik iliği nakil ünitesinde yatışı sırasında görüldü. Febril nötropeni atağı sırasındaki başvuruların ise 30'u (%25,4) çocuk acil servise ve 38'i (%32,2) çocuk hematoloji polikliniğine oldu.

. Febril nötropeni ataklarının beşi (%4,2) tanı anında, 45'i (38,1) indüksiyon tedavisi sırasında, 47'si (%39,8) konsolidasyon tedavisi sırasında, sekizi (%6,8) idame tedavisi sırasında, 10'u (%8,5) kurtarma tedavisi sırasında ve üçü (%2,5) KİT sonrası izlemde görüldü (Tablo 6).

Febril nötropeni ataklarının 41'i (%34,7) erkek ve 77'si (%65,3) kız olgularda görüldü. Febril nötropeni ataklarının 87'si (%73,7) ALL'li ve 31'i (%26,3) AML'li olgularda saptandı.

Tablo 6. Febril nütropeni atağı sırasında hastaların almakta olduğu KT dönemi

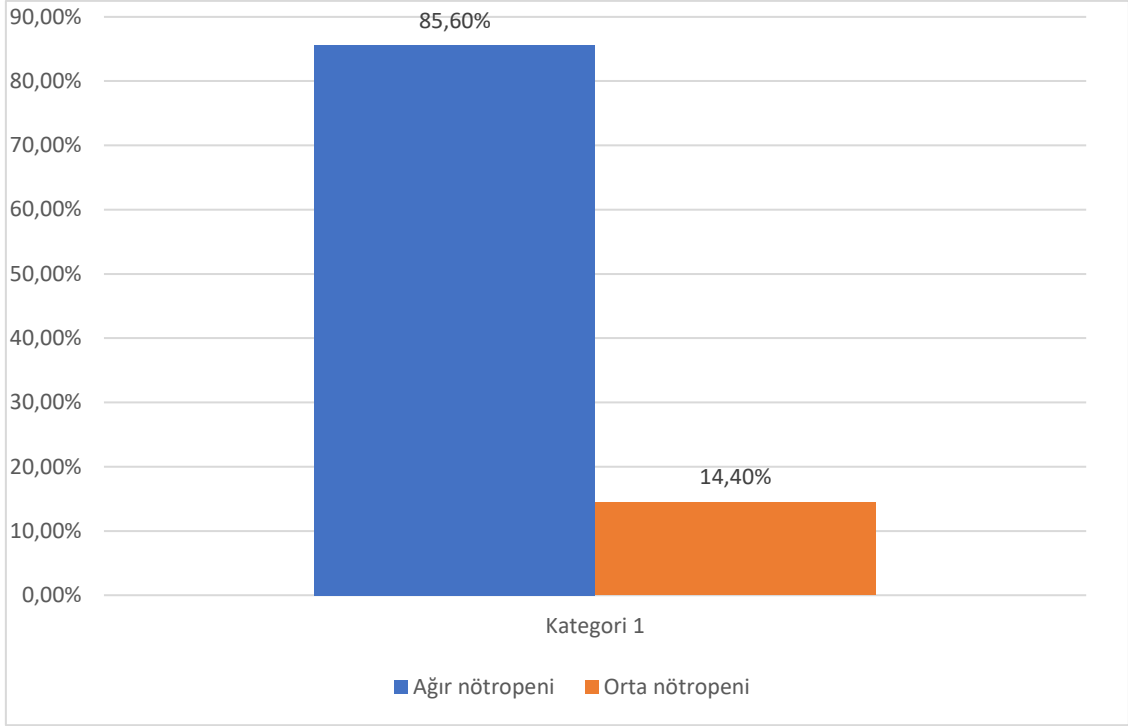
	n	%
Tanı anı	5	4,2
İndüksiyon	45	38,1
Konsolidasyon	47	39,8
İdame	8	6,8
Kurtarma	10	8,5
KİT sonrası	3	2,5

Febril nütropeni atağı sırasındaki beyaz küre ortalaması $1175 \pm 1521 / \text{mm}^3$ (aralık:100-7800), nötrofil ortalaması $196 \pm 251 / \text{mm}^3$ (aralık:0-900), hemoglobin ortalaması $9,3 \pm 1,6 \text{ g/dL}$ (aralık:6-15,4), trombosit ortalaması $87762 \pm 105221 / \text{mm}^3$ (aralık:5000-617000) saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların FN atağındaki tam kan sayımı sonuçları

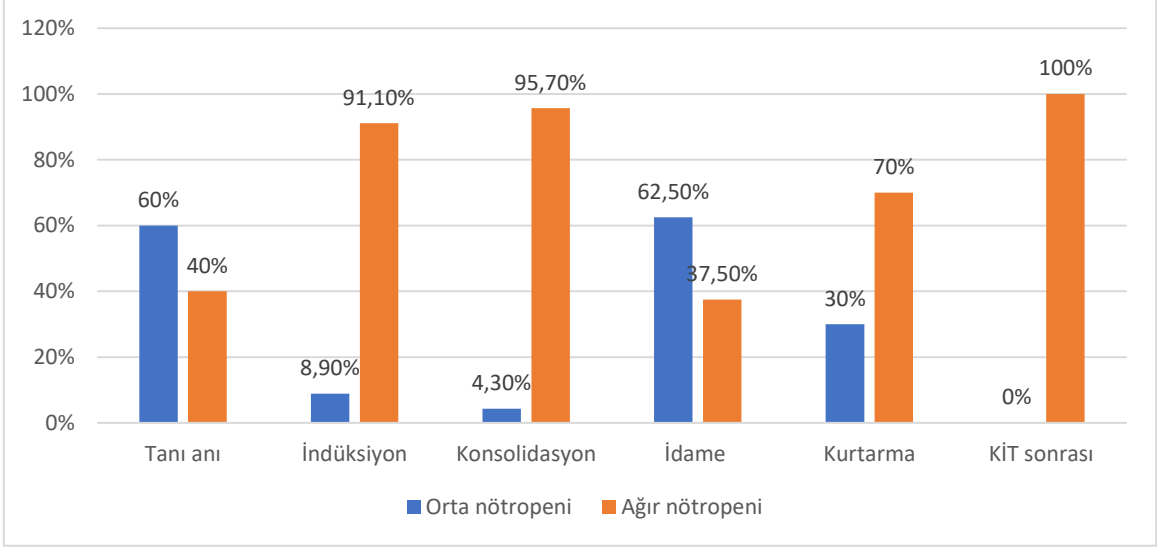
BK ($/\text{mm}^3$)	1175 ± 1521 (100-7800)
MNS ($/\text{mm}^3$)	196 ± 251 (0-900)
MLS ($/\text{mm}^3$)	778 ± 1191 (0-6900)
Hgb (g/dL)	$9,3 \pm 1,6$ (6-15,4)
Trombosit ($/\text{mm}^3$)	87762 ± 105221 (5000-617000)

Febril nütropeni ataklarının 101'inde (%85,6) ağır ve 17'sinde (%14,4) orta derecede nütropeni saptandı (Şekil 4). FN ataklarının 107'sinde (%90,7) lenfopeni, 105'inde (%89) anemi, 106'sında (%89,8) trombositopeni görüldü.



Şekil 4. Febril nötropeni atağında nötropeni derecesinin dağılımı

Febril nötropeni atakları sırasında kemoterapi dönemi ve nötropeni derecesi karşılaştırıldığında, tanı anında FN ataklarının üçünde (%60) orta, ikisinde (%40) ağır derecede nötropeni; indüksiyon döneminde FN ataklarının dördünde (%8,9) orta, 41'inde (%91,1) ağır derecede nötropeni; konsolidasyon döneminde FN ataklarının ikisinde (%4,3) orta, 45'inde (%95,7) ağır derecede nötropeni; idame tedavisi sırasında FN ataklarının beşinde (%62,5) orta, üçünde (%37,5) ağır derecede nötropeni; kurtarma tedavisi sırasında FN ataklarının üçünde (%30) orta, yedisinde (%70) ağır derecede nötropeni; KİT sonrasında üçünde (%100) ağır derecede nötropeni saptandı. İdame tedavisi sırasında FN başlangıcında genellikle orta derecede nötropeni görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Febril nütropeni ataklarındaki kemoterapi dönemine göre nütropeni derecesinin dağılımı

Febril nütropeni ataklarında sodyum değerlerinin ortalaması $136\pm 3,28$ mmol/L (aralık:128-146), potasyum değerinin ortalaması $3,84\pm 0,45$ mmol/L (aralık:2,33-5,11), fosfor değerinin ortalaması $3,88\pm 0,98$ mg/dL (aralık:2-6,60), magnezyum değerinin ortalaması $0,79\pm 0,08$ mmol/L (aralık:0,56-1), klorür değerinin ortalaması $102\pm 3,58$ mmol/L (aralık:92-117), düzeltilmiş kalsiyum değerinin ortalaması $9,12\pm 0,39$ mg/dL (aralık:7,10-10,20) saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Febril nütropeni ataklarında elektrolit ve albumin değerleri

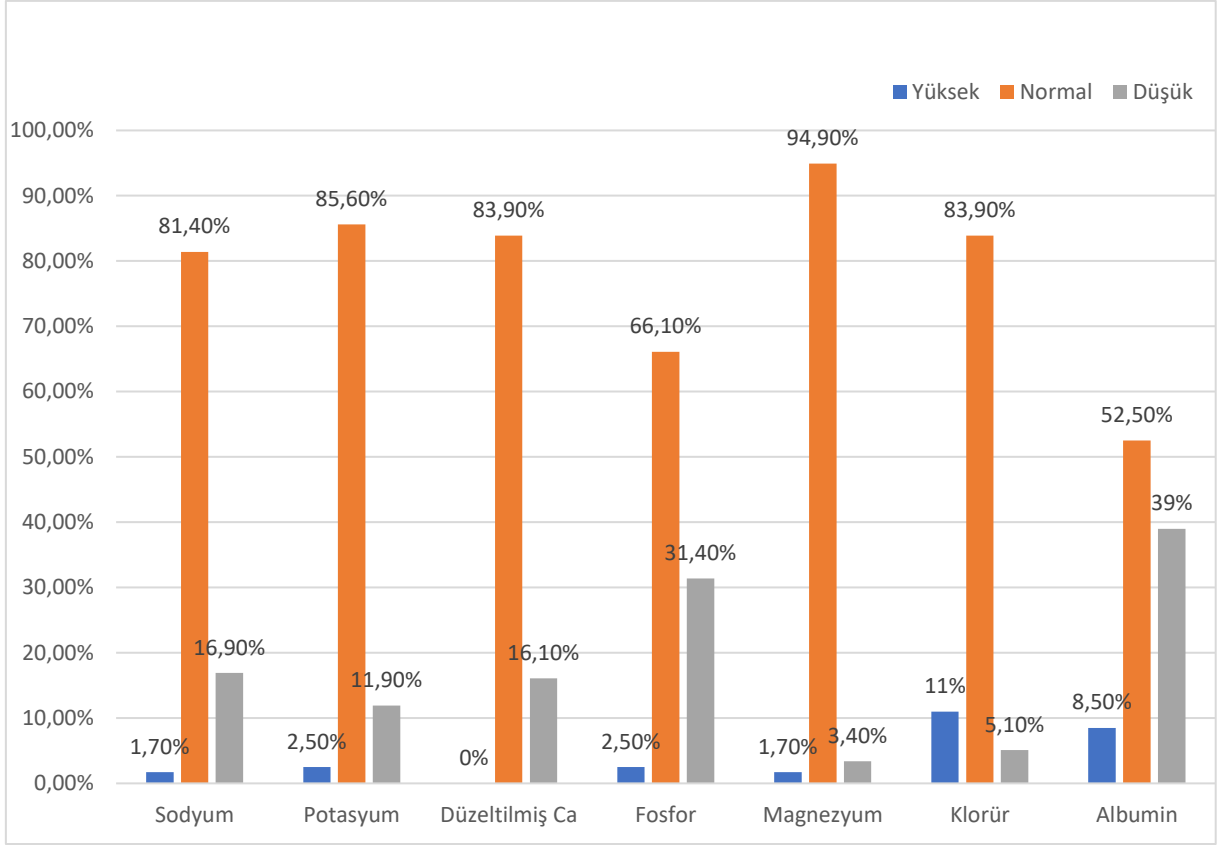
Albumin	g/dL	$3,6\pm 0,66$ (1,89-5)
Sodyum	mmol/L	$136\pm 3,28$ (128-146)
Potasyum	mmol/L	$3,84\pm 0,45$ (2,33-5,11)
Fosfor	mg/dL	$3,88\pm 0,98$ (2-6,60)
Magnezyum	mmol/L	$0,79\pm 0,08$ (0,56-1)
Klorür	mmol/L	$102\pm 3,58$ (92-117)
Düzeltilmiş kalsiyum	mg/dL	$9,12\pm 0,39$ (7,10-10,2)

Febril nötropeni ataklarının 71'inde (%60,2) elektrolit bozukluğu saptandı. Elektrolit değerleri ayrı ayrı incelendiğinde FN ataklarının 37'sinde (%31,4) hipofosfatemi, 20'sinde (%16,9) hiponatremi, 19'unda (%16,1) hipokalsemi, 14'ünde (%11,9) hipopotasemi, altısında (%5,1) hipokloremi ve dördünde (%3,4) hipomagnezemi saptandı. Febril nötropeni ataklarının 13'ünde (%11) hiperkloremi, üçünde (%2,5) hiperpotasemi, üçünde (%2,5) hiperfosfatemi, ikisinde (%1,7) hipernatremi ve ikisinde (%1,7) hipermagnezemi saptandı (Tablo 9) (Şekil 6).

Febril nötropeni ataklarındaki elektrolit düşüklükleri derecelendirildiğinde hiponatremi saptanan 20 atağın 16'sında (%80) birinci derece ve 4'ünde (%20) üçüncü derece hiponatremi saptandı. Hipopotasemi saptanan 14 atağın 12'sinde (%85,7) birinci derece, birinde (%7,1) üçüncü derece ve birinde (%7,1) dördüncü derece hipopotasemi saptandı. Hipofosfatemi saptanan 37 atağın 33'ünde (%89,2) birinci derece ve dördünde (%3,4) ikinci derece hipofosfatemi saptandı. Hipomagnezemi saptanan 4 atağın hepsinde birinci derece hipomagnezemi saptandı. Hipokalsemi saptanan 19 atağın 18'inde (%94,7) birinci derece ve birinde (%5,3) ikinci derece hipokalsemi saptandı.

Tablo 9. Febril nötropeni ataklarında elektrolit düzeylerinin normal, düşük ve yüksek olarak dağılımı

	Normal		Düşük		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%
Sodyum	96	81,4	20	16,9	2	1,7
Potasyum	101	85,6	14	11,9	3	2,5
Düzeltilmiş kalsiyum	99	83,9	19	16,1	-	-
Fosfor	78	66,1	37	31,4	3	2,5
Magnezyum	112	94,9	4	3,4	2	1,7
Klorür	99	83,9	6	5,1	13	11
Albumin	62	52,5	46	39	10	8,5



Şekil 6.Febril nötropeni ataklarında elektrolit ve albumin düzeylerinin dağılımı

Febril nötropeni ataklarının 39'una (%33,1) İV elektrolit replasmanı yapıldı. Elektrolit düşüklüğü olan febril nötropeni ataklarının 38'ine (%53,5) elektrolit replasmanı yapıldı. Hiponatremi saptanan 20 FN atağının altısına (%30), hipopotasemi saptanan 14 FN atağının dokuzuna (%64,3), hipokalsemi saptanan 19 FN atağının ikisine (%10,6), hipofosfatemi saptanan 37 FN atağının 18'ine (%48,6), hipomagnezemi saptanan dört FN atağının birine (%25) elektrolit replasmanı yapıldı.

Çocuk hematoloji servis yatışında 48 (%40,7) FN atağı ve kök hücre nakil ünitesinde yatışı sırasında iki (%1,7) FN atağı saptandı. Yatan hastaların FN atağı sırasında 40 'ında (%80) elektrolit bozukluğu saptandı ve yatan hastaların FN ataklarının 30'unda (%75) elektrolit replasmanı yapıldı.

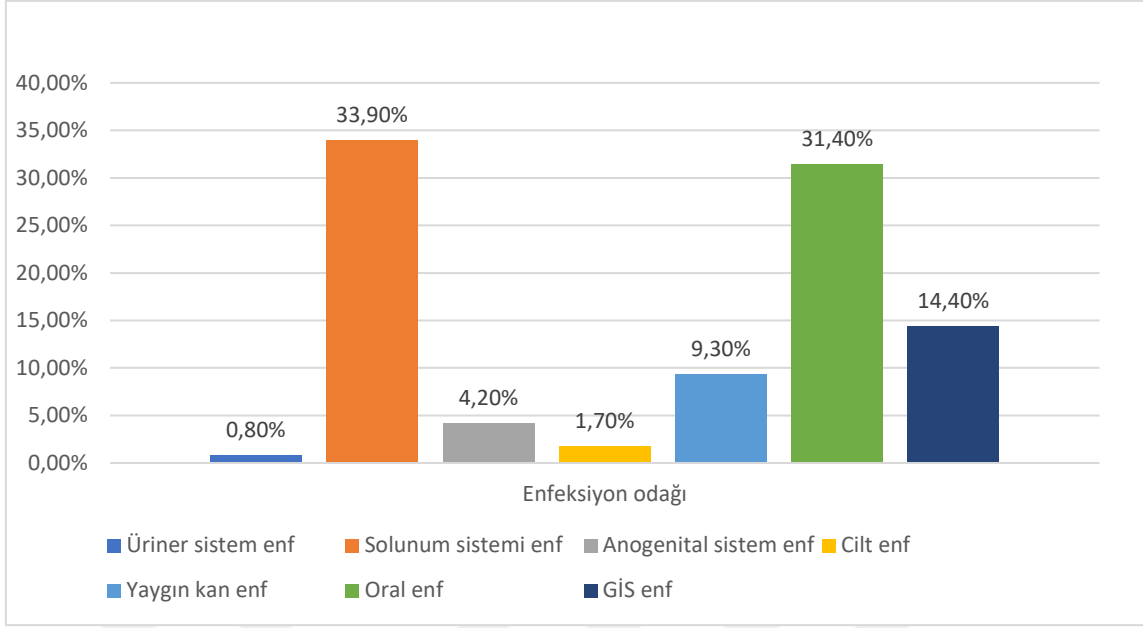
Yatan hastaların FN atakları sırasında aldıkları sıvılar ve miktarları incelendi. Bu atakların 49'unda hastalar İV sıvı desteği almaktaydı. Febril nötropeni ataklarının 28'inde (%57,1) %5 dekstroz %0,45 NaCl, 17'sinde (%34,7) %5 dekstroz %0,9 NaCl,3'ü (%6) %0,9 NaCl ve birinde (%2) %5 dekstroz %0,2 NaCl desteği verildi. Bu

atakların 35'inde (%71,4) 1600 cc/m², sekizinde (%16,3) 3000c/m² olacak şekilde sıvı desteği verildi (Tablo 10).

Tablo 10.Servis yatışı sırasında FN gelişen hastaların almakta olduğu sıvı tedavileri ve miktarları

Aldığı sıvı	n	%	Sıvı miktarı	n	%
%0,9 NaCl	3	6	1600cc/m ²	35	71,4
%5 Dekstroz %0,2 NaCl	1	2	2000cc/m ²	3	6,1
%5 Dekstroz %0,45 NaCl	28	57,1	3000cc/m ²	8	16,3
%5 Dekstroz %0,9 NaCl	17	34,7	60cc/kg	1	2
Toplam	49	100	100cc/kg	1	2
			120cc/kg	1	2
			Toplam	49	100

Enfeksiyon odakları incelendiğinde FN ataklarının birinde (%0,8) üriner sistem enfeksiyonu, 40'ında (%33,9) solunum sistemi enfeksiyonu, beşinde (%4,2) anogenital sistem enfeksiyonu, ikisinde (%1,7) cilt enfeksiyonu, 11'inde (%9,3) yaygın kan enfeksiyonu, 37'sinde (%31,4) oral enfeksiyon, 17'sinde (%14,4) gastrointestinal sistem enfeksiyonu saptandı (Şekil 7).



Şekil 7. Febril nütropeni atağında saptanan enfeksiyon odakları

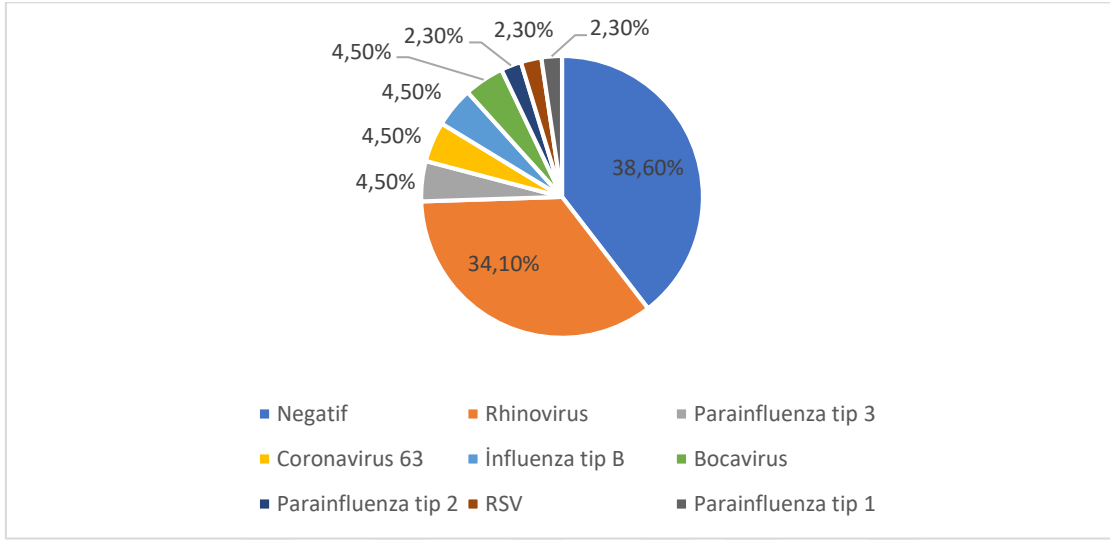
Febril nütropeni ataklarının bir kısmında enfeksiyon odağı saptanamadığı gibi bir kısmında da birden fazla odak bulunmaktaydı. Febril nütropeni ataklarının 29'unda (%24,6) enfeksiyon odağı saptanamadı, 67'sinde (%56,8) tek enfeksiyon odağı, 20'sinde (%16,9) iki enfeksiyon odağı ve ikisinde (%1,7) ise üç enfeksiyon odağı saptandı.

Febril nütropeni sırasında alından kan kültürlerinin ise 17'sinde (%14,4) üreme saptandı. Bu üremelerin ikisi (%11,7) *Esherichia coli*, biri (%5,8) *Klebsiella oxytoca*, biri (%5,8) *Klebsiella pneumoniae*, biri (%5,8) koagülaz negatif *Staphylococcus*, dördü (%23,5) *Pseudomonas aeruginosa*, dördü (%23,5) *Staphylococcus epidermidis*, biri (%5,8) *Acinetobakter lwoffii*, *Rothia dentocariosa* ve *Pseudomonas stutzeri*, birinde (%5,8) *Staphylococcus xylosus*, ikisinde (%11,7) *Stenotorphomonas maltophilia* olarak belirlendi.

Febril nütropeni ataklarında 116 idrar kültürünün üçünde (%2,6) üreme saptandı. İdrar kültürlerinin ikisinde (%66,6) *Klebsiella pneumoniae*, birinde (%33,3) *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptandı. Febril nütropeni sırasında hiçbir dışkı kültüründe ve dışkıda rotavirus adenovirus antijen testinde pozitif sonuç saptanmadı.

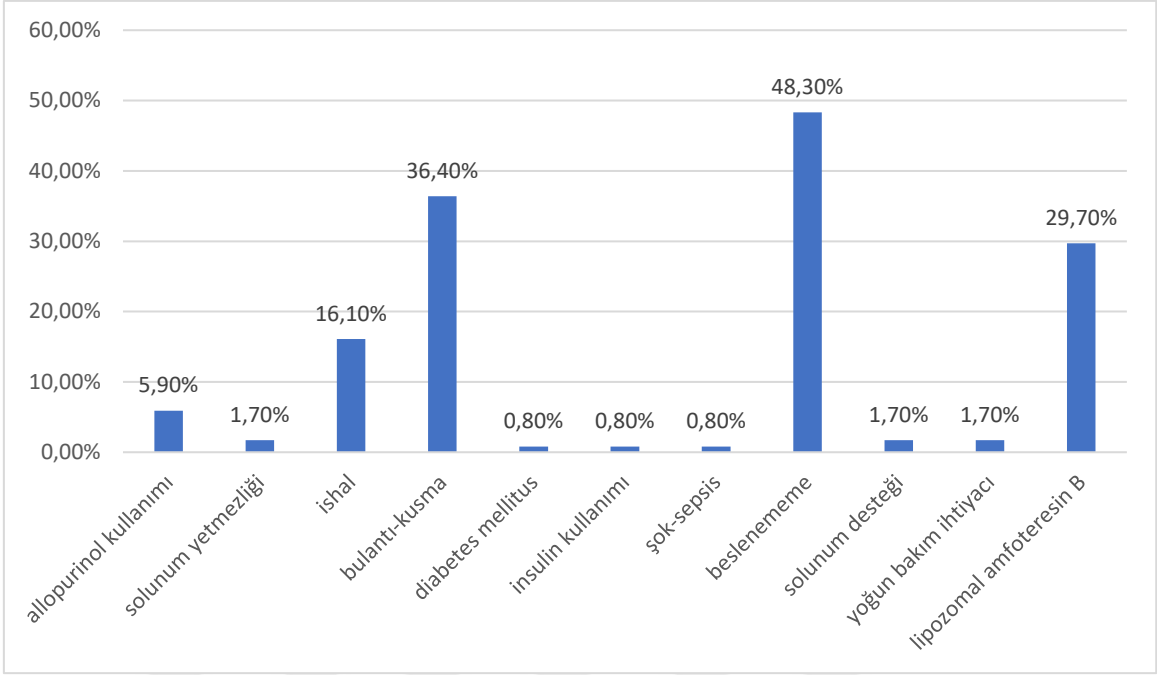
Hastaların solunum sistemi enfeksiyonu bulguları olması nedeniyle 44 FN atağında solunum virüs paneli, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile bakıldı. Bunların

17'si (%38,6) negatif sonuçlandı. Sonuç alınan testlerin 15'inde (%34,1) Rhinovirus, 2'sinde (%4,5) Parainfluenza virus tip 3, ikisinde (%4,5) Coronavirus 63, ikisinde (%4,5) İnfluenza virus tip B, ikisinde (%4,5) Bocavirus, birinde (%2,3) Parainfluenza virüs tip 2, birinde (%2,3) RSV, birinde (%2,3) Coronavirus 229, birinde (%2,3) Parainfluenza virüs tip1 pozitif saptandı (Şekil 8).



Şekil 8. Febril nötrojeni ataklarında solunum virüs paneli sonuçlarının dağılımı

Elektrolit bozukluğunun gelişmesi için risk faktörleri değerlendirildiğinde; 35 (%29,7) FN atağında lipozomal amfoterisin B kullanımı, yedi (%5,9) FN atağında allopurinol kullanımı, iki (%1,7) FN atağında solunum yetmezliği, 19 (%16,1) FN atağında ishal, 43 (%36,4) FN atağında bulantı-kusma, bir (%0,8) FN atağında diabetes mellitus, bir (%0,8) FN atağında insulin kullanımı, bir (%0,8) FN atağında şok-sepsis, 57 (%48,3) FN atağında beslenememe, iki (%1,7) FN atağında solunum desteği ihtiyacı, iki (%1,7) FN atağında yoğun bakım ihtiyacı saptandı. Febril nötrojeni ataklarının hiçbirinde diüretik kullanımı, böbrek fonksiyon bozukluğu, diabetes insipidus, tümör lizis sendromu, nefrolityazis, asidoz, alkoloz saptanmadı (Şekil 9).



Şekil 9. Febril nütropeni ataklarında elektrolit bozukluğuna neden olabilecek risk faktörlerinin dağılımı

Febril nütropeni atakları ALL ve AML hastalarında saptananlar olarak sınıflandığında elektrolit düzeylerinin normal, düşük ve yüksek olarak dağılımı Tablo 11'de yer almaktadır. Elektrolit bozukluklarından hiponatremi ALL'li olguların FN ataklarında AML olgularının FN ataklarına göre daha sık görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,018$). Hipofosfatemi ise AML olgularının ataklarında ALL olgularından daha sık saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$).

Febril nütropeni gelişim zamanındaki kemoterapi dönemi ve elektrolit düzeylerinin normal, düşük ve yüksek olarak dağılımı (Tablo 12) incelendiğinde hipofosfatemi en çok kurtarma tedavisi alan hastalarda (%90), en az da idame tedavisi alan hastalarda (%12,5) görülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01$).

Tablo 11. Febril nötropeni ataklarında lösemi tipleri ve elektrolit bozukluklarına etkisi

	ALL		AML		P
	n	%*	n	%*	
Albumin					
Normal	41		17		
Düşük	33	44,6	13	43,3	0,900
Yüksek	9	18	1	5,6	0,270
Sodyum					
Normal	64		30		
Düşük	18	22	1	3,2	0,018
Yüksek	1	1,5	0	0	1,000
Potasyum					
Normal	73		25		
Düşük	7	8,8	6	19,4	0,184
Yüksek	3	3,9	0	0	0,572
Fosfor					
Normal	59		15		
Düşük	21	26,3	16	51,6	0,011
Yüksek	3	4,8	0	0	1,000
Magnezyum					
Normal	78		31		
Düşük	3	3,7	0	0	0,559
Yüksek	2	2,5	0	0	1,000
Klorür					
Normal	72		25		
Düşük	6	7,7	0	0	0,332
Yüksek	5	6,5	6	19,4	0,074
Düzeltilmiş Kalsiyum					
Normal	72		23		
Düşük	11	13,3	8	25,8	0,110
Yüksek	0	0	0	0	-

*Yüzde olarak verilen değerler elektrolit değerleri normal-düşük, normal-yüksek olanlar arasında hesaplanmıştır.

Tablo 12. Febril nötropeni anındaki kemoterapi dönemi ve elektrolit bozukluklarına etkisi

	Tanı anı		İndüksiyon		Konsolidasyon		İdame		Kurtarma		KİT sonrası		P
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Albumin													
Normal	3		20		26		6		6		1		
Düşük	2	40	20	50	17	39,5	2	25	3	33,3	2	66,7	0,682
Yüksek	0	0	5	20	4	13,3	0	0	1	14,3	0	0	0,791
Sodyum													
Normal	5		35		36		8		9		3		
Düşük	0	0	9	20,5	10	21,7	0	0	1	10	0	0	0,457
Yüksek	0	0	1	2,8	1	2,7	0	0	0	0	0	0	0,983
Potasyum													
Normal	4		39		41		7		8		2		
Düşük	1	20	3	7,1	6	12,8	1	12,5	2	20	1	33,3	0,681
Yüksek	0	0	3	7,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,472
Fosfor													
Normal	2		31		36		7		1		1		
Düşük	2	50	13	29,5	10	21,7	1	12,5	9	90	2	66,7	0,01
Yüksek	1	33,3	1	3,1	1	2,7	0	0	0	0	0	0	0,151
Magnezyum													
Normal	5		42		44		8		10		3		
Düşük	0	0	2	4,5	2	4,3	0	0	0	0	0	0	0,945
Yüksek	0	0	1	2,3	1	2,2	0	0	0	0	0	0	0,988
Klorür													
Normal	5		37		38		6		10		3		
Düşük	0	0	3	7,5	3	7,3	0	0	0	0	0	0	0,865
Yüksek	0	0	5	11,9	6	13,6	2	25	0	0	0	0	0,558
Düzeltilmiş													
Kalsiyum													
Normal	4		39		42		8		5		1		
Düşük	1	20	6	13,3	5	10,6	0	0	5	50	2	66,7	0,04
Yüksek	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

*Yüzde olarak verilen değerler elektrolit değerleri normal-düşük, normal-yüksek olanlar arasında hesaplanmıştır.

Tablo 13. Febril nötropeni döneminde başvuru yeri ve elektrolit bozukluklarının dağılımı

	Başvuru yeri								
	Acil		Hematoloji poliklinik		Hematoloji servis		Kök hücre nakil ünitesi		P
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Albumin									
Normal	21		22		19		0		
Düşük	4	16	12	35,3	28	59,6	2	100	0,01
Yüksek	5	19,2	4	15,4	1	5	0	0	0,370
Sodyum									
Normal	27		31		36		2		
Düşük	3	10	7	18,4	10	21,7	0	0	0,530
Yüksek	0	0	0	0	2	5,3	0	0	0,358
Potasyum									
Normal	29		29		42		1		
Düşük	1	3,3	8	21,6	4	8,7	1	50	0,037
Yüksek	0	0	1	3,3	2	4,5	0	0	0,718
Fosfor									
Normal	23		27		27		1		
Düşük	7	23,3	9	25	20	42,6	1	50	0,051
Yüksek	0	0	2	6,9	1	3,6	0	0	0,625
Magnezyum									
Normal	30		36		44		2		
Düşük	0	0	1	2,7	3	6,4	0	0	0,490
Yüksek	0	0	1	2,7	1	2,2	0	0	0,844
Klorür									
Normal	28		33		36		2		
Düşük	1	3,4	2	5,7	3	7,7	0	0	0,878
Yüksek	1	3,4	3	8,3	9	20	0	0	0,132
Düzeltilmiş Kalsiyum									
Normal	28	93,3	35	92,1	36	75	0	0	
Düşük	2	6,7	3	7,9	12	25	2	100	0,001
Yüksek	0	0	0	0	0	0	0	0	-

*Yüzde olarak verilen değerler elektrolit değerleri normal-düşük, normal-yüksek olanlar arasında hesaplanmıştır.

Febril nötropeni döneminde başvuru yeri ve ve elektrolit düzeylerinin normal, düşük ve yüksek olarak dağılımı incelendiğinde, albumin düşüklüğü en sık kök hücre nakil ünitesinde yatmakta olan hastalarda (%100), en az çocuk acil servise başvuran hastalarda (%16) saptanmıştır (p=0,01). Hipopotasemi de benzer şekilde en sık kök hücre nakil ünitesinde yatmakta olan hastalarda (%50), en az çocuk acil servise başvuran hastalarda (%3,3) saptanmıştır (p=0,037). Hipokalsemi de en sık kök hücre nakil ünitesinde yatmakta olan hastalarda (%100), en az çocuk acil servise başvuran hastalarda (%6,7) saptanmıştır (p=0,001). Bu fark istatistiksel olarak anlamıdır (Tablo 13).

Nötropeni derecesi ve ve elektrolit düzeylerinin normal, düşük ve yüksek olarak dağılımı Tablo 14'de verilmiştir.

Risk faktörleri ve elektrolit bozuklukları değerlendirildiğinde, ishalin bulunduğu 19 FN atağının 17'sinde (%89,5), bulantı kusmanın bulunduğu 43 FN atağının 34'ünde (%79,1) ve beslenememenin bulunduğu 57 FN atağının 42'sinde (%73,7) elektrolit bozukluğu görüldü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Febril nötropeni ataklarında lipozomal amfoterisin B kullananlarda, 20 (%58,8) atakta albumin düşüklüğü (p=0,021) ve 12 (%34,3) atakta hipokalsemi görüldü (p<0,001). İshal bulunan 12 (%63,2) atakta albumin düşüklüğü (p=0,046), altı (%31,6) atakta hipopotasemi (p=0,012), iki (%11,8) atakta hipernatremi (p=0,029) ve yedi (%38,9) atakta hiperkloremi (p=0,001) görüldü. Bulantı kusması bulunan 25 (%61) atakta albumin düşüklüğü (p=0,03) ve 11 (%25,6) atakta hipokalsemi saptandı. Oral alımı bozuk olan 33 (%62,3) atakta albumin düşüklüğü saptandı (p<0,001) (Tablo 15,16).

Febril nötropeni atakları sırasında hastanede kalış süresi en az 3 gün en fazla 174 gün, ortalama hastanede kalış süresi 25,56 ±24,92 gün (median:16) saptandı.

Tablo 14. Nötropeni derecesi ve cinsiyet ile elektrolit bozukluklarının ilişkisi

	Nötropeni derecesi				p	Cinsiyet				P
	Orta		Ağır			Kız		Erkek		
	n	%*	n	%*		n	%*	n	%*	
Albumin										
Normal	10		52			44		18		
Düşük	7	41,2	39	42,9	0,898	26	37,1	20	52,6	0,120
Yüksek	0	0	10	16,1	0,338	7	13,7	3	14,3	1,000
Sodyum										
Normal	15		81			62		34		
Düşük	2	11,8	18	18,2	0,733	14	18,4	6	15	0,643
Yüksek	0	0	2	2,4	1,000	1	1,6	1	2,9	1,000
Potasyum										
Normal	14		87			66		35		
Düşük	2	12,5	12	12,1	1,000	10	13,2	4	10,3	0,770
Yüksek	1	6,7	2	2,2	0,376	1	1,5	2	5,4	0,288
Fosfor										
Normal	9		69			49		29		
Düşük	7	43,8	30	30,3	0,285	26	34,7	11	27,5	0,433
Yüksek	1	10	2	2,8	0,330	2	3,9	1	3,3	1,000
Magnezyum										
Normal	17		95			74		38		
Düşük	0	0	4	4	1,000	2	2,6	2	5	0,607
Yüksek	0	0	2	2,1	1,000	1	1,3	1	2,6	1,000
Klorür										
Normal	13		86			61		38		
Düşük	1	7,1	5	5,5	0,586	5	7,6	1	2,6	0,408
Yüksek	3	18,8	10	10,4	0,394	11	15,3	2	5	0,131
Düzeltilmiş										
Kalsiyum										
Normal	13		86			69		30		
Düşük	4	23,5	15	14,9	0,473	8	10,4	11	26,8	0,021
Yüksek	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-

*Yüzde olarak verilen değerler elektrolit değerleri normal-düşük, normal-yüksek olanlar arasında hesaplanmıştır.

Tablo 15. Febril nötropenide risk faktörleri ve elektrolit bozuklukları 1

	Amfoterisin B				p	İshal				p
	Yok		Var			Yok		Var		
	n	%*	n	%*		n	%*	n	%*	
Albumin										
Normal	48		14			55		7		
Düşük	26	35,1	20	58,8	0,021	34	38,2	12	63,2	0,046
Yüksek	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sodyum										
Normal	68		28			81		15		
Düşük	15	18,1	5	15,2	0,707	18	18,2	2	11,8	0,733
Yüksek	0	0	2	6,7	0,092	0	0	2	11,8	0,029
Potasyum										
Normal	74		27			88		13		
Düşük	8	9,8	6	18,2	0,221	8	8,3	6	31,6	0,012
Yüksek	1	1,3	2	6,9	0,187	3	3,3	0	0	1,000
Fosfor										
Normal	58		20			69		9		
Düşük	23	28,4	14	41,2	0,181	28	28,9	9	50	0,078
Yüksek	2	3,3	1	4,8	1,000	2	2,8	1	10	0,330
Magnezyum										
Normal	78		34			94		18		
Düşük	3	3,7	1	2,9	1,000	3	3,1	1	5,3	0,516
Yüksek	2	2,5	0	0	1,000	2	2,1	0	0	1,000
Klorür										
Normal	70		29			88		11		
Düşük	5	6,7	1	3,3	0,671	5	5,4	1	8,3	0,526
Yüksek	8	10,3	5	14,7	0,529	6	6,4	7	38,9	0,001
Düzeltilmiş Kalsiyum										
Normal	76		23			84		15		
Düşük	7	8,4	12	34,3	0,001>	15	15,2	4	21,1	0,506
Yüksek	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Elektrolit bozukluğu					0,042					0,004
Yok	38	45,8	9	25,9		45	45,5	2	10,5	
Var	45	54,2	26	74,3		54	54,5	17	89,5	

*Elektrolit bozukluğu segmesi dışında, yüzde olarak verilen değerler elektrolit değerleri normal-düşük, normal-yüksek olanlar arasında hesaplanmıştır.

Tablo 16. Febril nötropenide risk faktörleri ve elektrolit bozuklukları 2

	Bulantı-kusma				p	Beslenememe				p
	Yok		Var			Yok		Var		
	n	%*	n	%*		n	%*	n	%*	
Albumin										
Normal	46		16			42		20		
Düşük	21	31,3	25	61,0	0,003	13	23,6	33	62,3	<0,001
Yüksek	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sodyum										
Normal	65		31			53		43		
Düşük	10	13,3	10	24,4	0,132	8	13,1	12	21,8	0,215
Yüksek	0	0	2	6,1	0,111	0	0	2	4,4	0,208
Potasyum										
Normal	67		34			56		45		
Düşük	6	8,2	8	19,0	0,087	4	6,7	10	18,2	0,059
Yüksek	2	2,9	1	2,9	1,000	1	1,8	2	4,3	0,588
Fosfor										
Normal	52		26			45		33		
Düşük	22	29,7	15	36,6	0,451	15	25	22	40	0,085
Yüksek	1	1,9	2	7,1	0,273	1	2,2	2	5,7	0,575
Magnezyum										
Normal	73		39			58		54		
Düşük	2	2,7	2	4,9	0,613	3	4,9	1	1,8	0,620
Yüksek	0	0	2	4,9	0,127	0	0	2	3,6	0,239
Klorür										
Normal	68		31			54		45		
Düşük	2	2,9	4	11,4	0,094	3	5,3	3	6,3	1,000
Yüksek	5	6,8	8	20,5	0,059	4	6,9	9	16,7	0,107
Düzeltilmiş Kalsiyum										
Normal	67		32			54		45		
Düşük	8	10,7	11	25,6	0,034	7	11,5	12	21,1	0,151
Yüksek	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-
Elektrolit bozukluğu					0,001					0,004
Yok	38	50,7	9	20,9		32	52,5	15	26,3	
Var	37	49,3	34	79,1		29	47,5	42	73,7	

*Elektrolit bozukluğu segmesi dışında, yüzde olarak verilen değerler elektrolit değerleri normal-düşük, normal-yüksek olanlar arasında hesaplanmıştır.

Risk faktörleri ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, FN atağı ile başvuran AML'li olgularda hastanede kalış süresinin en az 6 gün en fazla 174 gün, ortalama hastanede kalış süresi $41,5 \pm 32,9$ gün ile ALL'li ($18,6 \pm 16,9$ gün) olgulardan daha uzun olduğu görüldü ($p=0,001$). Kemik iliği nakil ünitesinde ($44,5 \pm 3,5$ gün) ve çocuk hematoloji servisinde ($41,9 \pm 19,7$ gün) yatışı sırasında FN geçiren olguların hastanede kalış süresi çocuk hematoloji polikliniğine ($15,9 \pm 27,8$ gün) ve çocuk acil servise ($10,9 \pm 9,1$ gün) başvuranlara göre daha uzundu ($p<0,001$). Kemoterapi dönemi hastanede kalış süresi değerlendirildiğinde en uzun hastanede kalış süresi kurtarma tedavisi ($57,8 \pm 46,8$ gün), en kısa hastanede kalış süresi idame tedavisi almakta olan ($8,8 \pm 2,8$ gün) hastaların FN ataklarında görüldü ($p<0,001$) (Tablo 17).

Elektrolit bozukluğu ve hastanede kalış süresi değerlendirildiğinde elektrolit bozukluğu olan FN ataklarında hastanede kalış süresi ortalama $31,7 \pm 27,9$ gün (aralık: 4-174), olmayanlarda $16,4 \pm 15,8$ (aralık: 3-64) gün saptandı ($p<0,001$). Febril nötropeni atağı sırasında hipofosfatemi saptananlarda ($33,7 \pm 31,8$ gün), fosfor düzeyleri normal olanlara göre ($21,3 \pm 19,9$ gün) hastanede kalış süresi daha uzundu ($p=0,012$). Hipokalsemi saptananlarda ($45,3 \pm 38,4$ gün), düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri normal olanlara göre ($21,9 \pm 19,5$ gün) hastanede kalış süresi daha uzundu ($p=0,004$). Febril nötropeni ataklarında ishali olanların hastanede kalış süresi ($35,1 \pm 23,1$ gün), olmayanlara göre ($23,8 \pm 24,9$) daha uzun bulundu ($p=0,01$). Febril nötropeni ataklarında bulantı kusması olanların hastanede kalış süresinin ($38,4 \pm 23,7$) olmayanlara göre ($18,3 \pm 22,7$) daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$). İki ya da daha çok enfeksiyon odağının bulunmasının hastanede kalış süresini uzattığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 17).

Çalışma boyunca iki hasta birer FN atağında yoğun bakım ünitesinde izlendi. Yoğun bakıma yatışı olan hastaların birinde hipernatremi, hiperkloremi ve dördüncü derece hipopotasemi, diğerinde birinci derece hipofosfatemi saptandı. İki hasta da İV elektrolit replasmanı aldı.

Çalışmanın yapıldığı dönemde febril nötropeni atağı sırasında yaşamını kaybeden hasta olmadı. Çalışmada yer alan hastaların tümü taburcu edilebildi.

Tablo 17. Febril nötropenili hastaların özelliklerinin hastanede kalış süresine etkisi

	n	Yatış gün sayısı	p
Cinsiyet			
Kız	77	26,5±27,6 (3-174)	0,585
Erkek	41	23,9±18,8 (5-64)	
Yaş			
İnfant	4	49±30 (4-66)	0,107
Çocuk	90	24±25,9 (3-174)	
Adölesan	24	27,6±18,1 (5-60)	
Lösemi cinsi			
ALL	83	18,6±16,9 (3-66)	0.001
AML	31	41,5±32,8 (6-174)	
Başvuru yeri			
Acil	30	10,8±9,1 (3-42)	<0,001
Hematoloji polk	38	15,8±27,8 (4-174)	
Hematoloji servis	48	41,8±19,6 (8-102)	
Kİ nakil ünitesi	2	44,5±3,5 (42-47)	
KT dönemi			
Tanı anı	5	37,2±8,7 (23-46)	<0,001
İndüksiyon	45	32,8±22,7 (4-66)	
Konsolidasyon	47	13,1±11,2 (3-66)	
İdame	8	8,7±2,8 (4-13)	
Kurtarma	10	57,8±46,7 (21-174)	
KİT sonrası	3	33±20,1 (10-47)	
Nötropeni derecesi			
Orta nötropeni	17	32,4±41,2 (6-174)	0,568
Ağır nötropeni	101	24,5±21,1 (3-102)	
Albumin			
Düşük	46	31,9±22,1 (5-102)	0,066
Normal	62	22,8±27,3 (4-174)	
Yüksek	10	14,1±11,6 (3-42)	
Sodyum			
Düşük	20	24,3±20,4 (4-64)	0,895
Normal	96	25,4±25,7 (3-174)	
Yüksek	2	50±18,3 (37-63)	
Potasyum			
Düşük	14	39,1±44,6 (5-174)	0,226
Normal	101	23,6±20,6 (3-102)	
Yüksek	3	31,3±24 (8-56)	
Fosfor			
Düşük	37	33,7±31,8 (5-174)	0,012
Normal	78	21,3±19,9 (3-66)	
Yüksek	3	38,3±25 (14-64)	
Magnezyum			
Düşük	4	36±31,8 (5-64)	0,491
Normal	112	25,3±24,9 (3-174)	
Yüksek	2	23,5 ±9,1 (17-30)	

Klorür			
Düşük	6	37,3±24,3 (11-64)	0,062
Normal	99	24,1±25,2 (3-174)	
Yüksek	13	32,3±20,9 (8-66)	
Düzeltilmiş Ca			
Düşük	19	45,2±38,4 (5-174)	0,004
Normal	99	21,9±19,5 (3-66)	
İshal			
Yok	99	23,8±24,9 (3-174)	0,010
Var	19	35,1±23,1 (8-66)	
Bulantı-kusma			
Yok	75	18,3±22,7 (3-174)	<0,001
Var	43	38,4±23,7 (7-102)	
Beslenememe			
Yok	61	21,6±26,8 (3-174)	0,067
Var	57	30±22,2 (5-102)	
Elektrolit bozukluğu			
Yok	47	16,4±15,8 (3-64)	<0,001
Var	71	31,7±27,9 (4-174)	
Gastroenterit			
Yok	102	24,4±25,2 (3-174)	
Var	16	33,3±22 (8-66)	
ÜSYE			
Yok	91	24,9±25,9 (3-174)	
Var	27	27,9±21,3 (4-64)	
Oral mukozit			
Yok	82	27±27,3 (3-174)	
Var	36	22,5±18,2 (5-66)	
Pnömoni			
Yok	105	25,3±24,9 (3-174)	
Var	13	28,5±25,8 (7-102)	
Solunum sist. Enf.			
Yok	78	24,3±26,1 (3-174)	0,438
Var	40	28,1±22,5 (4-102)	
Yaygın kan enf.			
Yok	107	25,7±25,3 (3-174)	0,610
Var	11	25,1±21,4 (7-64)	
Oral enf.			
Yok	81	27,2±27,4 (3-174)	0,298
Var	37	22,1±18,2 (5-66)	
GİS enf			
Yok	101	24,1±25,1 (3-174)	0,017
Var	17	35,1±22,5 (8-66)	
Enfeksiyon odağı			
Yok	29	24,2±35,1 (3-174)	0,018
Bir enfeksiyon odağı	67	24,6±20 (4-102)	
İki yada daha çok enfeksiyon odağı	22	30,9±23 (5-66)	

5.TARTIŞMA

Febril nötropeni hematolojik maligniteli çocuk hastalarda sık görülen ve yaşamı tehdit etme potansiyeli taşıyan acil bir durumdur (80). Febril nötropenili hastalarda gidişi ve prognozu öngörmek için kullanılabilecek parametreler ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (50-52). Akut lösemili hastalarda özellikle hastalık tanısının ilk konulduğu zamanda metabolik acil durum oluşturan, başta tümör lizis sendromu gibi elektrolit bozukluğunun da yer aldığı tablolar gelişebilmektedir (81). Ancak febril nötropenili çocuk hastalarda elektrolit bozukluklarının sıklığı ve klinik gidişe etkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda akut lösemili çocuk hastaların %60,2'sinde FN atağının geliştiği zamanda elektrolit bozukluğu olduğu saptandı. Çalışmamızda atakların %31,4'ünde hipofosfatemisi, %16,9'unda hiponatremisi, %16,1'inde hipokalsemi, %11,9'unda hipopotasemi, %5,1'inde hipokloremisi ve %3,4'ünde hipomagnezemi olduğu görüldü. Bu elektrolit bozuklukları FN ataklarının büyük çoğunluğunda birinci derece olacak şekilde hafifti. Febril nötropeni ataklarının %33,1'ine intravenöz elektrolit replasmanı yapıldı. Hiponatremisi akut lenfoblastik lösemili hastalarda, hipofosfatemisi ise akut miyeloid lösemili olguların ataklarında daha sık saptandı. Atakta ishali olan hastaların %89,5'inde, bulantı-kusması olan hastaların %79,1'inde ve beslenme bozukluğu olan hastaların %73,7'sinde elektrolit bozukluğu saptandı ve bu özellikleri taşımayan hastalara göre bozuklukların sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Kemoterapi almış erişkin 215 febril nötropeni hastasında bazal elektrolit bozukluklarının değerlendirildiği bir çalışmada olguların elektrolit bozukluğu sıklığı %83,5 olarak bildirilmiştir (5). Aynı çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer olarak elektrolit bozukluklarının büyük kısmının birinci derece olduğu, %65'inin intravenöz elektrolit replasman tedavisi aldığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda atakta gastrointestinal yakınmaları ve beslenme bozukluğu olan hastalarda elektrolit bozukluğu, bu özellikleri taşımayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık bulundu. Shaikh ve ark.'larının erişkin hastalar ile yapılan çalışmasında elektrolit bozukluğu olan hastaların sadece %12'sinde kusma ve/veya ishal görüldüğü saptanmış ve elektrolit bozukluğu gelişiminde tam tanımlanamayan ek faktörlerin olduğu tartışılmıştır (5). Bizim çalışmamızın sonuçları

göz önüne alındığında çocuk hastalarda ishal ve bulantı-kusma ile erişkinlere göre elektrolit dengesizliği geliştirme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda elektrolit bozukluğu olan hastaların hastanedeki kalış süreleri $31,7 \pm 27,9$ gün (4-174 gün) iken, elektrolit bozukluğu olmayan hastalarınki $16,4 \pm 15,8$ gün (3-64 gün) ile anlamlı şekilde daha uzun saptandı. Shaikh ve ark.'larının çalışmasında da elektrolit bozukluğu olan olgularda anlamlı olarak daha uzun hastanede kalış süresi saptanmıştır (5). Hastanede kalış süresinin maliyet artışına da neden olduğu göz önüne alınarak elektrolit bozukluğunun FN olgularında maliyet artışı riski ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hiponatremi akut lenfoblastik lösemili hastalarda, hipofosfatemi ise akut miyeloid lösemili olguların ataklarında daha sık saptandı. Hiponatremi akut lösemili hastalarda hipovolemik hiponatremi, uygunsuz ADH sendromu, lösemi ilişkili tübüler bozukluk ve/veya tuz kaybettiren nefropati ile ortaya çıkabilmektedir (82-84). Çalışmamızdaki hastalarda hiponatreminin kesin nedenini belirleyemedik.

Hipofosfatemi akut lösemili hastalarda tümör hücrelerinin hızlı büyümesi ile fosforun hücre içine kayması, idrarla uygunsuz fosfor kaybı veya fosfor alımının azalması ile ilişkilendirilmektedir (85-87). Çalışmamızdaki hastalarda beslenme bozukluğu varlığında hipofosfateminin daha sık saptanmış olması nedeniyle ana nedenin alım azlığı olduğunu düşündük.

Amfoterisin kullanımı elektrolit dengesizliği için önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir (88). Çalışmamızda serviste yatmaktayken febril nütropeni gelişen olguların %64'ü lipozomal amfoterisin B tedavisi almaktaydı (%62,5 profilaksi ve %37,5'i tedavi dozunda). Amfoterisin B kullanımı ile FN gelişme zamanında elektrolit bozukluğunun sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeninin olguların hastanede yatmaktayken elektrolit dengesizliğinin önüne geçilecek şekilde desteklenmesi olabileceği düşünülmüştür.

Kurtarma tedavisi alan hastalarda gelişen FN ataklarında elektrolit bozukluğunun sık olduğu görüldü. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen iki hastamızda da intravenöz replasmanı gerektiren elektrolit bozukluğu mevcuttu. Shaikh ve ark.'larının çalışmasında kaybedilen hastaların %86,6'sında elektrolit bozukluğu ve %56'sında üçüncü derece hiponatremi olduğu bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da daha ağır

linik durum ile ilişkili olabilecek kurtarma tedavisi alan hastalarda ve yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastalarda elektrolit bozukluğu daha sık olarak izlendi.

Çalışmamız süresince febril ntropeni atağı ile kaybedilen hastamız olmadı. Febril ntropeni hematolojik maligniteli hastalarda halen önemli bir mortalite nedenidir. Febril nötropenide etken mikroorganizmaların çoğuna etkili antimikrobiyal tedaviler ve gelişmiş destek tedavi ile mortalite belirgin olarak azalmıştır (89,90).

Elektrolit bozukluklarının akut lösemili çocukların febril ntropenisinde prognoza olan etkisinin saptanması için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.



6.SONUÇLAR

1. Çalışmanın yapıldığı süre içinde akut lösemili çocuklarda hasta başına ortalama $2,9 \pm 2,1$ (1-11) FN atağı geliştiği saptandı.
2. Febril nötropeni ataklarının 48'i (%40,7) hematoloji servis yatışı sırasında ve ikisi (%1,7) kemik iliği nakil ünitesinde yatışı sırasında görüldü. Febril nötropeni atağı sırasındaki başvuruların ise 30'u (%25,4) çocuk acil servise ve 38'i (%32,2) çocuk hematoloji polikliniğine oldu.
3. Febril nötropeni ataklarının beşi (%4,2) tanı anında, 45'i (38,1) indüksiyon tedavisi sırasında, 47'si (%39,8) konsolidasyon tedavisi sırasında, sekizi (%6,8) idame tedavisi sırasında, 10'u (%8,5) kurtarma tedavisi sırasında ve üçü (%2,5) KİT sonrası izlemde saptandı.
4. Akut lösemili çocuk hastaların %60,2'sinde FN atağının geliştiği zamanda elektrolit bozukluğu belirlendi.
5. Çalışmamızda atakların %31,4'ünde hipofosfatemi, %16,9'unda hiponatremi, %16,1'inde hipokalsemi, %11,9'unda hipopotasemi, %5,1'inde hipokloremi ve %3,4'ünde hipomagnezemi olduğu görüldü.
6. Febril nötropeni ataklarındaki elektrolit düşüklükleri derecelendirildiğinde hiponatremi saptanan 20 atağın 16'sında (%80) birinci derece ve 4'ünde (%20) üçüncü derece hiponatremi saptandı. Hipopotasemi saptanan 14 atağın 12'sinde (%85,7) birinci derece, birinde (%7,1) üçüncü derece ve birinde (%7,1) dördüncü derece hipopotasemi saptandı. Hipofosfatemi saptanan 37 atağın 33'ünde (%89,2) birinci derece ve dördünde (%3,4) ikinci derece hipofosfatemi saptandı. Hipomagnezemi saptanan 4 atağın hepsinde birinci derece hipomagnezemi saptandı. Hipokalsemi saptanan 19 atağın 18'inde (%94,7) birinci derece ve birinde (%5,3) ikinci derece hipokalsemi saptandı.
7. Febril nötropeni ataklarının %33,1'ine intravenöz elektrolit replasmanı yapıldı.
8. Hiponatremi akut lenfoblastik lösemili hastalarda, hipofosfatemi ise akut miyeloid lösemili olguların ataklarında daha sık saptandı.
9. Febril nötropeni döneminde ishali olan hastaların %89,5'inde, bulantı-kusması olan hastaların %79,1'inde ve beslenme bozukluğu olan hastaların %73,7'sinde

- elektrolit bozukluğu saptandı ve bu özellikleri taşımayan hastalara göre bozuklukların sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.
10. Çalışmamızda elektrolit bozukluğu olan hastaların hastanedeki kalış süreleri $31,7 \pm 27,9$ gün (4-174 gün) iken, elektrolit bozukluğu olmayan hastalarınki $16,4 \pm 15,8$ gün (3-64 gün) ile anlamlı şekilde daha uzun saptandı.
 11. Febril nötropeni ataklarında ishali olanların yatış süresinin ($35,1 \pm 23,1$ gün), olmayanlara göre ($23,8 \pm 24,9$) daha uzun bulundu ($p=0,01$).
 12. Febril nötropeni ataklarında bulantı kusması olanların yatış süresinin ($38,4 \pm 23,7$) olmayanlara göre ($18,3 \pm 22,7$) daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$).
 13. İki ya da daha çok enfeksiyon odağının bulunmasının yatış süresini uzattığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).
 14. Çalışmamızda serviste yatmaktayken febril nötropeni gelişen olguların %64'ü lipozomal amfoterisin B tedavisi almaktaydı (%62,5 profilaksi ve %37,5'i tedavi dozunda). Amfoterisin B kullanımı ile FN gelişme zamanında elektrolit bozukluğunun sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı.
 15. Daha ağır klinik durum ile ilişkili olabilecek kurtarma tedavisi alan hastalarda ve yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastalarda elektrolit bozukluğu daha sık olarak izlendi.
 16. Çalışmamız süresince febril nötropeni atağı ile kaybedilen hastamız olmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Yeşilipek MA. TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtları 2002-2012. (http://tphd.org.tr/files/11_07_2013/Losemi_Verileri_2002_2012%23Mehmet_Akif_YESILPEK.pdf)
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:83-103.
3. Ağaoğlu L, Kebudi R. Türkiye'de febril nötropeni ve tarihçesi. Turk Pediatr Hematol Educ Ser 2016;1:1-8.
4. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. Flora Dergisi 2004;9:73-105.
5. Shaikh AJ, Bawany SA, Masood N, et al. Incidence and Impact of Baseline Electrolyte Abnormalities in Patients Admitted with Chemotherapy Induced Febrile Neutropenia. J Cancer 2011;2:62-66.
6. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In:Lanzkowsky P, editor. Manual of Peadiatric Hematol and Oncol 6th ed. London UK: Elsevier 2016;18:367-390.
7. Gutierrez A, Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. In:Orkin SH, editor. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia : Elsevier, 2015;1527-1554.
8. Berman JN, Look AT. Pediatric myeloidleukemia, myelodisplasia and myeloproliferative disease. In: Fisher DE, Look AT, Lux SE, et al, editor. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015;1555-1613.
9. Arber DA. Hematopoetic neoplasms: Principles of pathologic diagnosis. In:Arber DA, Glader B, List AF, et al, editor. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2014;1391-1398
10. Raetz EA, Loh ML, O'Brien MM, et al. Acute lymphoblastik leukemia in children. In: Arber DA, Glader B, List AF, et al, editor. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2014; 1616-1636.

11. Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia in children. In: Arber DA, Glader B, List AF, et al, editor. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2014;1637-1655.
12. Bain BJ, Clark DM, Wilkins BS. *Bone Marrow Pathology*. London: Wiley-Blackwell, 2010.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
14. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al. French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical importance. *J Clin Pathol* 1986;39:998–1002.
15. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5032.
16. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Childhood Leukemias*. Cambridge University Press, 2012;13:332-366
17. Patrick K, Wade R, Goulden N. Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol* 2014;166:421-424.
18. Brown P, Levis M, Shurtleff S, et al. FLT3 inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of FLT3 expression. *Blood* 2005;105:812-820.
19. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, et al. Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:527-535.
20. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;113:6330-6337.
21. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, et al. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood* 2014;123:35-40.

22. Behm FG. Immunophenotyping. In: Pui CH, editor. Childhood leukemia. New York: Cambridge University Press, 2012.
23. Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108:3654-3661.
24. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 2014;124:3441-3449.
25. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
26. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:277-85.
27. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
28. Trama A, Botta L, Foschi R, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EURO CARE-5. *Lancet Oncol* 2016;17:896-906.
29. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403.
30. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943-1955.
31. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120:1165-1174.
32. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565.
33. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-284.

34. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371–382.
35. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24:285-297.
36. Rives S, Camós M, Estella J, et al. Longer follow-up confirms major improvement in outcome in children and adolescents with Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukaemia treated with continuous imatinib and haematopoietic stem cell transplantation. Results from the Spanish Cooperative Study SHOP/ALL-2005. *Br J Haematol* 2013;162:419-421.
37. Lauer SJ, Shuster JJ, Mahoney DH Jr, et al. A comparison of early intensive methotrexate/mercaptopurine with early intensive alternating combination chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III randomized trial. *Leukemia* 2001;15:1038-1045.
38. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-89.
39. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
40. Ünal Ş, Çetin M. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerine Genel Bakış. *Türk Hematoloji Derneği, HematoLog* 2016;6:282-285.
41. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-615.
42. Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH, editor. *Childhood Leukemias* 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2012;660-700.
43. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.

44. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52: 56-93.
45. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:4427-38
46. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines-children are not little adults. *Eur J Cancer* 2011;47:811-813.
47. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One* 2012;7:38300.
48. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, et al. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-1019.
49. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:38-42.
50. 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.
51. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. 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.
52. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, et al. 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.
53. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:114-119.
54. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:53-59.

55. Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, et al. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:9-12.
56. Marchetti O, Calandra T. Infections in the Neutropenic Cancer Patient. In: Cohen J, Powderly WG, editor. *Infectious Diseases*, 2nd edition. Mosby, Toronto 2004;1077-1092.
57. Donnelly PJ, Blijlevens MAN, Velden Van der JFM. Infectious in the Immuno Compromised Host: General Principles. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2015;4547-4560.
58. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31(4):388-392.
59. Mister P. Infections in Special Populations. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G, editor. *Diagnostic Microbiology*, 5th. Maryland - China: Saunders-Elsevier, 2016;933-941.
60. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51-59.
61. Klastersky J. *Febrile Neutropenia*. London: Springer-Health, 2014.
62. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Caspian J Intern Med* 2013;4:698–701.
63. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram-positive bacterial infections in patients with cancer. *Leuk Lymphoma* 2012;53:8-18.
64. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:240-245.
65. Taj M, Farzana T, Shah T, et al. Clinical and microbiological profile of pathogens in febrile neutropenia in hematological malignancies: a single center prospective analysis. *J Oncol* 2015;596504-5
66. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and Empirical therapy of infection in cancer patients. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editor. *Mandell,*

- Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia: Elsevier, 2015.
67. Delarze E, Sanglard D. Defining the frontiers between antifungal resistance, tolerance and the concept of persistence. *Drug Resist Updat* 2015;23:12-19.
 68. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:423-427.
 69. O'Regan S, Carson S, Chesney RW, et al. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood* 1977;49:345-353.
 70. Mir MA, Delamore IW. Metabolic disorders in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1978;40:79-92.
 71. Lantz B, Carlmark B, Reizenstein P. Electrolytes and whole body potassium in acute leukemia. *Acta Med Scand* 1979;206:45-50.
 72. Gardner H, Martins da Cunha AC. Electrolyte changes in acute leukemia in childhood. *Pediatr Padol* 1985;20:117-126.
 73. Lacasse Y, Bolduc P. Sudden death in leukemic patients treated with doxorubicin. *Can J Cardiol* 1992;8:53-56.
 74. Weiss RB, Grillo-López AJ, Marsoni S, et al. Amsacrine-associated cardiotoxicity: an analysis of 82 cases. *J Clin Oncol* 1986;4:918-928.
 75. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;98:266-271.
 76. Kapoor M, Chan GZ. Fluid and electrolyte abnormalities. *Crit Care Clin* 2001;17:503-29.
 77. Gopakumar KG, Seetharam S, Km JK, et al Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma: Analysis from a resource-limited setting. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:27401.
 78. Filippatos TD, Milionis HJ, Elisaf MS Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia. *Eur J Haematol* 2005;75:449-460.
 79. Kliegman RM, Stanton BF, et Geme JW, et al. Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015:35;726

80. Anurag K, Feusner A, Feusner J. Supportive Care of Patients with Cancer. In: Lanzkowsky P, editor. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 6th ed. London UK: Elsevier 2016;18:620-655.
81. Dargatzis JL, Hijiya N. Metabolic emergencies in the child with acute leukemia. Clin Ped Emerg Med 2011;12:191-201.
82. Milionis HJ, Bourantas CL, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. Am J Hematol. 1999;62:201-7.
83. Robertson GL. Syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 1989;321:538-9.
84. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Salt-losing nephropathy. Clinical presentation and mechanisms. Am J Nephrol. 1983;193-8.
85. Le Prise PY, Oudry B, Richier JL. Letter: Phosphate metabolism disorder in a case of acute lymphoblastic leukemia. Initial hypophosphoremia. Nouv Presse Med. 1974;3:896.
86. Young IS, Bailie K, Trimble ER. Severe hypophosphataemia in a patient with acute leukaemia. Ann Clin Biochem. 1993;30:326-8.
87. Zamkoff KW, Kirshner JJ. Marked hypophosphatemia associated with acute myelomonocytic leukemia. Indirect evidence of phosphorus uptake by leukemic cells. Arch Intern Med. 1980;140:1523-4.
88. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother. 2002;49:37-41.
89. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. Int J Antimicrob Agents. 2000;16:173-6.
90. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7958-66.

8.EKLER

8.1. ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3355-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Lösemi Hastalarında Febril Nötropeni Geliştiğinde Saptanan Elektrolit Bozukluklarının Sıklığı ve Klinik Gidişe Etkisi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Şebnem Yılmaz Bengoa Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/15-14	Tarih:08.06.2017
	Prof.Dr.Şebnem Yılmaz Bengo'nun sorumlusu olduğu "Çocuk Lösemi Hastalarında Febril Nötropeni Geliştiğinde Saptanan Elektrolit Bozukluklarının Sıklığı ve Klinik Gidişe Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÖTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

8.2. VERİ KAYIT FORMU

FEBRİL NÖTROPENİLİ ÇOCUK LÖSEMİ HASTALARINDA SAPTANAN ELEKTROLİT BOZUKLUKLARININ SIKLIĞI VE KLİNİK GİDİŞE ETKİSİ

Hasta veri formu

Hasta Adı-Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyet:

Mevcut lösemi türü:

Kemik iliği nakli:

Nakil tarihi:

Febril nötropeni başlangıç tarihi:

Yatış Süresi:

Başvuru yeri:

Kemoterapi dönemi:

Başvuru anında Tam kan sayımı:

Laboratuvar	Düzeyi	Normal	Yüksek	Düşük
WBC	/mm ³			
ANS	/mm ³			
ALS	/mm ³			
Hb	g/dL			
PLT	/mm ³			

Başvuru anında biyokimyasal testler:

Laboratuvar	Düzeyi	Normal	Yüksek	Düşük	Replasman
Alb	g/dL				
Na	mmol/L				
K	mmol/L				
P	mg/dL				
Mg	mmol/L				
Cl	mmol/L				
Ca	mg/dL				
Glu	mg/dL				

Hiperlipidemi varlığı- varsa düzeyleri:

Enfeksiyon odağı:

Üriner katater:

Santral katater:

Alınan kültür sonuçları:

SVP-RSV antijeni :

Başlanan antibiyoterapi:

Allopurinol kullanımı:

Diüretik kullanımı:

Amfoterisin B dozu(1-3-5 mg/kg):

Renal yetmezlik:

Solunum yetmezliği:

ishal:

Bulantı: Kusma:

Diabetes mellitus:

Diabetes insipidus:

Şok-sepsis:

Tümör-lizis:

Nefrolityazis:

Asidoz:

Alkaloz:

İnsulin kullanımı:

Mekanik ventilasyon:

Yoğun Bakım İhtiyacı:

Beslenememe:

Çalışmaya alınma sayısı:

Exitus:

Total kalsiyum		mg/dL	mmol/L
Yenidoğan	3-24 saat	9.0-10.6	2.3-2.65
	24-48 saat	7.0-12.0	1.75-3.00
	4-7 gün	9.0-10.9	2.25-2.73
Çocuk		8.8-10.8	2.20-2.70
Sonraki yaşlar		8.4-10.2	2.10-2.55
Klorür			mmol/L
Yenidoğan			97-110
Sonraki yaşlar			98-106
Magnezyum		mg/dL	mmol/L
0-6. günler		1.2-2.6	0.48-1.05
7 gün-2 yaş		1.6-2.6	0.65-1.05
2-14 yaş		1.5-2.3	0.6-0.95
Potasyum			mmol/L
0-1 hafta			3.2-5.5
1 hafta-1 ay			3.4-6.0
1-6 ay			3.5-5.6
6 ay-1yıl			3.5-61
>1yıl			3.3-4.6
İnorganik Fosfor		mg/dL	mmol/L
0-5 gün		4.8-8.2	1.55-2.65
1-3 yaş		3.8-6.5	1.25-2.10
4-11 yaş		3.7-5.6	1.20-1.80
16-19 yaş		2.7-4.7	0.90-1.50
Sodyum			mmol/L
Yenidoğan			133-146
İnfant			134-144
Çocuk			134-143
Sonraki yaşlar			135-145
Albumin		g/dL	
<6 gün		2.5-3.4	
8 gün-1yaş		1.9-4.9	
1-3 yaş		3.4-4.2	
4-19 yaş		3.5-5.6	