

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİPROFLOKSASİN PROFİLAKSİSİ ALAN AKUT
LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL
ENFEKSİYON SIKLIĞI VE PROGNOZA ETKİSİ**

PEDİATRİ UZMANLIK TEZİ

DR. NURETTİN ALICI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZÜHRE KAYA

ANKARA 2018

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİPROFLOKSASİN PROFİLAKSİSİ ALAN AKUT
LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL
ENFEKSİYON SIKLIĞI VE PROGNOZA ETKİSİ**

PEDİATRİ UZMANLIK TEZİ

DR. NURETTİN ALICI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZÜHRE KAYA

ANKARA 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin belki de en meşakkatli dönemi olan uzmanlık tezimin hazırlanmasındaki her aşamada emeği geçen ve uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve akademik bilgisini, yardımını, tecrübesini, yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen, sayın hocam Prof. Dr. Zühre KAYA'ya

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında özellikle de başasistanlık dönemim boyunca her zaman yanımda olan desteklerini hiç esirgemeyen, Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye

Yetişmemde emeği olan bütün hocalarıma

Gazi Pediatri'de birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma

Asistanlığımın her döneminde birlikte çalışma şansı bulduğum ve kendisi ile birlikte çalışmaktan her zaman mutlu olduğum arkadaşım Dr. Meltem AKGÜLERDAL'a

Hayatımın her döneminde yanımda ve her durumda bana destek olan sevgili annem babam ve kardeşlerime

Pediatrist ailesi oldukları için kendilerine ayıracağım zamanlarından feragat eden, yorgunluğuma sabreden, sevgili eşim ve kızıma

Teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ	3
2.2. FEBRİL NÖTROPENİ.....	20
2.3. AKUT LÖSEMİLERDE PROFİLAKSİ	32
2.3.1. Kinolon Profilaksisi:.....	32
2.3.2. Çocuklarda Kinolon Profilaksisi:	34
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1 Lösemi tanısı ve tedavisi:	37
3.2. Hasta İzlemi:.....	37
3.3. Yöntemler	38
3.3.1. Risk faktörleri:.....	38
3.3.2. Tedavi Protokollerine Göre Febril Nötropeni Epizodlarının Klinik ve Mikrobiyolojik Değerlendirmeleri:	39
3.3.3. Laboratuvar ve Radyografik İncelemeler:	39
4. BULGULAR	41
4.1. Bakteriyel enfeksiyon sıklığı:.....	41
4.2 ALL li hastalarda Tedavi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi	42
4.3. AML li Hastalarında Tedavi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:	45
4.4. ALL ve AML Hastalarının Tedavi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodlarda Kullanılan Antibiyotiklerin Değerlendirilmesi:	47
4.5. ALL ve AML Hastalarının Kemoterapi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodlarda ve Surveyans Kültürlerindeki Mikrobiyal Etkenlerin Dağılımı:.....	49
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇLAR	87
7. ÖZET.....	90
8. SUMMARY	92
9. KAYNAKÇA	94

KISALTMALAR

ADE	: Ara-C-Daunorubisin-Etoposid
ALB	: Albumin
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloblastik lösemi
BFM	: Berlin Frankfurt Münster grubu
CD	: Cluster of differentiation
CRP	: C reaktif protein
FAB	: French American British
FNE	: Febril nötropeni epizodu
I.V	: İntravenöz
MACE	: Amsakrin-Etoposid
MİDAC	: Mitoksantron-Ara-C
MNS	: Mutlak notrofil sayısı
MRC	: Medical Research Council
P.O	: Oral
RT	: Radyoterapi
SSS	: Santral sinir sistemi
SVK	: Santral venöz kateter
WBC	: White blood cell count (Beyaz küre sayımı)

1. GİRİŞ

Akut lösemi, normal lenfoid ve miyeloid ana hücrelerin hematopoezin özgün bir evresinde duraklayarak, klonal ekspansiyonu sonucu oluşan, çocukluk çağıının en sık görülen hematolojik malign hastalığıdır. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini akut lösemiler oluşturmaktadır. Onbeş yaş altındaki çocuklarda görülen malign hastalıkların yaklaşık olarak %23'ü akut lenfoblastik lösemidir (ALL) (1). ALL yalnız çocukluk çağıının en sık görülen malign hastalığı olması açısından değil tedavide elde edilen başarılar açısından da bu yaş grubunun en önemli malin hastalığı özelliğini taşımaktadır. Çocukluk çağı malin hastalıklarında kür şansı %77-80'lere ulaşmıştır (1). Ancak bu başarının önündeki en büyük engellerden biri uygulanan tedavilere bağlı gelişen febril nötropenidir. Febril nötropeni, ateş ve nötropeni olarak ayrı tanımlanır. Lösemi tedavisi gören bir hastada mutlak nötrofil sayısının (MNS) $< 500/\text{mm}^3$ olması, MNS 24 – 48 saat süreyle $500 - 1000/\text{mm}^3$ arasında seyretmesi nötropeni olarak tanımlanır. Olguların %20'de MNS $< 100/\text{mm}^3$ altındadır. Ateş ise oral ölçüm ile; 1 kez 38.3°C üzeri ölçüm, 1 saat süreyle 38°C seyretmesi veya aksiller ölçüm ile; 1 kez 38°C üzeri ölçüm ya da 1 saat süreyle 37.5°C seyretmesi olarak tanımlanır. Özellikle MNS $<100/\text{mm}^3$ olan, beklenen nötropeni süresi uzun (>10 gün) olan, primer hastalığı lösemi olan (özellikle indüksiyon tedavisi sırasında) (ALL, akut myeloid lösemi (AML), allogeneik kök hücre nakli (allo-KIT)), yüksek doz kemoterapi alan hastalar, nötropenik ateş için yüksek riskli hastalardır. Nötropenik ateş tanısı alan hastalarda tedavi risk durumuna göre başlanır, klinik

ve laboratuvar yanıtına göre 72 saat sonra tekrar değerlendirme yapılır (2). Febril nötropenik epizodları önlemek için etkin antimikrobiyal profilaksi halen tartışmalıdır. Çocuklarda bazı lösemi protokollerinde bactrim profilaksisi önerilirken bactrimle bağlı kan serilerindeki bozukluklar nedeniyle diğer protokollerde hastanedeki etkenlerin kolonizasyon durumuna göre farklı yaklaşımlar önerilmektedir. Erişkinlerde ise kinolon profilaksisinin başarı ile uygulandığı bilinmektedir. Yan etkileri nedeniyle çocuklarda kinolonlar tercih edilmemektedir. Ancak günümüzde kök hücre nakli yapılan çocuklarda kinolon profilaksisinin başarı ile uygulandığı bildirilmektedir (3). Biz de kliniğimizde 1997 yılından beri akut lösemili olguların ağır nötropenik durumlarında kullandığımız kinolon profilaksisinin bakteriyel enfeksiyon sıklığı ve prognoza etkisini retrospektif verilerimizi toplayarak araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ

2.1.1. Tanım: Lösemi ilikteki kök hücre ve progenitör hücrelerin malign transformasyonu sonucunda sınırsız çoğalma kapasitesine sahip anormal hücre klonunun ortaya çıkması ile oluşmaktadır. Bu hücrelerin sayısının kemik iliğinde %25'i geçmesi lösemi tanısı koydurur (4).

2.1.2 Sıklık: Akut lösemiler çocukluk çağında en sık görülen kanser tipi olup çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Lösemi tipleri içinde en sık görülen ALL olup AML'den yaklaşık 5 kat daha sık görülmektedir (5). Gelişmiş ülkelerde ALL en sık 1-5 yaş arasındaki çocuklarda görülmekte olup son 30 yılda %20'lik bir kümülatif artış dikkati çekmektedir. AML en sık ilk 2 yaşta görülürken daha sonra bu sıklıkta azalma başlar ve yaklaşık 9 yaş civarında en az görüldüğü yaş dönemine ulaşır; daha sonra adölesan dönemde tekrar artış gösterir (6).

2.1.3. Etyoloji: Lösemilerin çoğu bilinen bir risk faktörü olmadan ortaya çıkarken, bazıları da kalıtılmış veya de novo germline mutasyon zemininde gelişir (7). Lösemi gelişiminde rolü olduğu tahmin edilen genetik ve çevresel faktörlerden bahsedilmiştir.

2.1.3.1. Genetik Faktörler

2.1.3.1.1. Lösemik hücrelerde edinsel genetik değişiklikler (somatik mutasyon): Akut lösemilerin %80'inde lösemik klonu özgü edinsel kromozom değişikliği saptanır; normal klonda bu genetik bozukluğa rastlanmaz. Lösemi

oluşumunda bu kromozomal değişikliklerin rolü olduğu ve hastalığın prognozunu etkilediği bilinmektedir. Bu kromozomal değişiklikler iki grupta incelenir (Tablo 1).

2.1.3.1.1.1. Sayısal değişiklikler: Kromozomlardaki sayısal değişikliklerin çoğunun prognostik ve terapötik önemlerinin olduğu gösterilmiştir. Hücre başına 50 kromozomun üstünde olan yüksek hiperdiploidi varlığı pediatrik ALL'li olguların %25'inde görülmektedir. Bu hastaların çoğu standart risk grubuna giren hastalar olup 5 yıllık sağ kalım oranları %90-95 olarak bildirilmektedir (8). Buna karşılık 44 kromozomun altında olan hipodiploidi olguların %1-2'sinde görülebilmekte olup kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (9).

2.1.3.1.1.2. Yapısal değişiklikler: Bunlar kromozomlarda görülen translokasyonlar, delesyonlar, inversiyonlar, gen amplifikasyonları ve nokta mutasyonlarıdır. En sık görüleni translokasyonlardır. Translokasyonlar çoğunlukla transkripsiyon faktör genlerini etkiler. Transkripsiyon faktörleri DNA'ya bağlanan proteinlerdir; normal büyüme ve farklılaşma zincirinde yer alan proteinlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Kromozom translokasyonu sonucu oluşan yeni füzyon gen, hasarlı hücreye onkojenik özellik kazandırarak veya kromozomal delesyon sonucu tümör baskılayıcı genin etkisinin kaybolmasını sağlayarak lösemik hücre gelişimini kolaylaştırır (10).

Tablo 1: Lösemi tiplerindeki genetik mutasyonlar ve onkogenler

Lösemi tipi	Genetik mutasyon	Onkogen
Pre B-ALL	t(1;19)	PBX-E2A
ALL-AML	t(4;11)(11q23)	MLL
ALL-AML	t(9;22)	ABL/BCR
Olgun B-ALL	t(8;14)	MYC
T-ALL	t(8;14)	MYC

2.1.3.1.2. Lösemik hücrelerde kalıtsal genetik değişiklikler: Bazı kalıtsal kromozom anormalliklerinin seyrinde lösemi sıklığının arttığı bilinmektedir. Örneğin; Down sendromunda (trizomi 21) lösemi riski 20-600 kat artar. Bloom sendromu, kemik iliği yetmezlik sendromlarından Fankoni aplastik anemisi, Kostmann sendromu, ataksi-telenjiyektazi ve nörofibromatoziste de lösemi riski artmaktadır

2.1.3.2. Çevresel Faktörler: İnsanların maruz kaldığı fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Bu etkenler esas olarak enfeksiyonlar (özellikle viral), radyasyon (iyonize ve noniyonize), hava kirliliği, pestisitler, ilaçlar ve yiyeceklerdir.

2.1.3.2.1. Toksik ilaç ve kimyasallar: Genotoksik ilaç ve kimyasalların detoksifikasyonu, bireyler arasındaki DNA polimorfizmi nedeni ile farklılık

gösterir. Bu farklılık bireylerin genotoksik ajanlardan farklı derecede etkilenmesine neden olur.

- Benzen (organik çözücüler)
- Kanser kemoterapötikleri: Alkilleyici ajanlar (monozomi-5, monozomi-7)
- Topoizomeraz II inhibitörleri (VP-16, VM-26): Topoizomeraz II enzimi DNA çift sarmalındaki kırılma ve tekrar bağlanmaları katalize eder. Bu enzim inhibe olduğunda DNA çift sarmalında kırıklar artar, bu kırıklar yeni rekombinasyonlar için zemin oluşturur.
- Antrasiklinler
- Alkol, sigara: İnfant lösemiyle ilişkili
- Pestisidler (böcek ilaçları)

2.1.3.2.1. Radyasyon:

- İyonize radyasyon: Atom bombası, nükleer santraller, tanısal radyografiler, radon gazı
- Noniyonize radyasyon: Elektrikli cihazlar, baz istasyonları, güç kaynakları ve yüksek enerji nakil hatlarından yayılan elektromanyetik alanların lösemi etyolojisindeki rolü kanıtlanmamıştır.

2.1.4. Patogenez: Lösemide hücre çoğalmasını ve olgunlaşmasını kontrol eden genetik mekanizmada ortaya çıkan mutasyonlar sonucu oluşan genetik değişiklikler nedeniyle hücreler çoğalmaya devam ettiği halde olgunlaşamazlar ve lösemik hücreler oluşur (11).

1-Lösemik blastlar bölünerek devamlı çoğaldığından kemik iliğinde sürekli artarak kemik iliğini kaplar ve normal hematopoetik hücrelerin gelişmesine engel

olurlar. Kemik iliğindeki blast oranı, toplam hücrelerin yaklaşık %60'ını aştığında löseminin klinik belirtileri görülür. Bu sırada vücuttaki toplam blast sayısı $10^{12}/\text{kg}$ 'dır. Hastalarda kemik iliği yetmezliği bulguları olarak; anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötropeniye ikincil enfeksiyonlar görülmektedir.

2-Lösemik blast periferik kana çıkıp, doku ve organları infiltre edebilir. Hastalığın bulguları sıklık sırası ile hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali olup, santral sinir sisteminde (SSS), kemikte, akciğerde, karaciğerde, intestinal sistemde ve ürogenital sistemde de tutulum saptanabilmektedir.

2.1.5. Sınıflandırma: Lösemilerin ayırıcı tanısı morfolojik, immunfenotipik ve genetik yöntemlerle yapılır. Çocukluk çağı ALL'si French-American-British (FAB) kriterlerine göre L1, L2, L3 olarak sınıflandırılmıştır (6, 11, 12). Myeloblastik lösemi ise FAB kriterlerine göre;

- M0: Minimal differansiye AML
- M1: Az differansiye AML
- M2: Maturasyonun olduğu AML
- M3: Promyelositik lösemi
- M4: Myelomonositik lösemi
- M4Eo: Eozinofilik varyantı
- M5: Monositik lösemi

- M6: Eritrolösemi
- M7: Megakaryositik lösemi olarak sınıflandırılır (13).

İmmunolojik sınıflama ise lösemik blastın cinsini ve gelişim aşamasını gösteren ve membranında bulunan protein yapısındaki antijenik yapılara (CD ve/veya sitoplazmasındaki enzimlere) göre yapılmaktadır.

- B hücreli ALL: CD79a, CD19, CD22, cIgM, sIg
- T hücreli ALL: CD3, CD7, CD2, CD5, CD1a
- AML: CD13, CD33, c-Kit

2.1.6. Klinik ve laboratuvar bulgular: Çocukluk çağı lösemilerinde klinik bulgular kemik iliğinin ya da organların blastlar tarafından tutulması ile görülür. Kemik iliği tutulumuna bağlı yakınmalar anemi, trombositopeni, nötropeni ve aplastik anemi klinik bulgularıdır.

- Anemi ile ilişkili yakınmalar solukluk, yorgunluk, taşikardi, nefes darlığı ve nadiren kalp yetmezliğidir.
- Trombositopeniyi ilgilendiren bulgular peteşi, pupura, mukozal kanamalar ve bazen iç organ kanamalarıdır.
- Nötropeni ile ilişkili bulgular ateş, ağız içi mukozasında ülserasyon ve enfeksiyonlardır.

Hastaların %1-2'si başlangıçta pansitopeni ile başvurur ve yanlışlıkla aplastik anemi veya kemik iliği yetmezliği tanısı alıp sonuçta akut lösemi olarak

teşhis edilebilirler. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali ise lenfoid dokuların infiltrasyonuna ait bulgulardır.

Santral sinir sistemi tutulumu ALL’li olguların %5’inden azında görülür. Baş ağrısı, sabah kusması, papil ödemi, bilateral 6. kranial sinir felci gibi klinik belirtiler intrakraniyal basınç artışına; hemiparezi, kranial sinir felci, konvülsiyon, serebellar tutulum, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi gibi fokal nörolojik bulgular ise parankimal tutulumuna işaret etmektedir. Hipotalamik sendrom (aşırı kilo alma, hirsutizm, polifaji), diabetes insipidus, omurilik kloraması, sırt ağrısı, bacak ağrısı, uyuşma, zayıflık, Brown-Sequard sendromu, mesane ve anal sfinkter tutulumu gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Santral sinir sistemi kanamaları AML’de, ALL’den daha sık görülür. Bu durumun nedeni serebral damarlarda blastların lökostatiz, trombüs, enfarktüs ve kanamaya sebep olmasıdır. Ayrıca trombositopeni ve koagülopati de kanamaya katkıda bulunabilir.

Genitoüriner sistem değerlendirmesinde tanı anında erkek hastaların %2’sinden azında testis tutulumu görülür. Relaps ALL hastalarının %10’undan daha az bir kısmı izole testis relapsı ile başvurur. Renal, gastrointestinal sistem, kemik ve eklem, cilt, kalp ve akciğer tutulumu da lösemi ile takip edilen hastalarda saptanabilir (14).

2.1.6.1. Laboratuvar bulguları:

- ALL’de çoğunlukla normokrom normositer anemi olur.
- Lökosit sayısı normal (4000-10.000 / mm³), azalmış (<4000 / mm³) ve

artmış ($>10.000 / \text{mm}^3$) olabilir ancak mutlak nötrofil sayısı hemen daima azalmıştır.

- Trombosit sayısı da çoğunlukla azalmıştır.
- Periferik kan yaymasında blast görülebilir veya görülmeyebilir.
- Normal kemik iliğinde %5'e kadar normal hematopoetik blast hematogon şeklinde görülebilir. Kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi ile kesin tanı konur.
- Lösemi tanısı için kemik iliğinde blast oranı %25'ten fazla olmalıdır.
- AML'de ise tanıdaki medyan WBC sayısı $20.000 / \text{mm}^3$ iken hastaların yaklaşık %20'sinde WBC $100.000 / \text{mm}^3$ üzerinde bulunur.
- Auer çubukları, iğne şeklindeki intrasitoplazmik azurofilik inklüzyon cisimleri çoğunlukla AML'de, özellikle M2 veya M3 AML'de görülür.
- Anemi: Hemoglobin, hastaların % 50'sinde 9 g/dl 'dir.
- Trombositopeni: Trombosit, hastaların %75'inde $100.000/\text{mm}^3$ 'dir.
- AML'nin DSÖ sınıflandırmasına göre, kemik iliği aspirasyonunda %20'den fazla blast oranı AML tanısı için gereklidir. Ancak t (8; 21) (q22; q22), inv (16) (p13; q22) veya t (16; 16) (p13;q22) ve t (15;17) (q22;q12) sitogenetik anormallikleri tespit edildiğinde blast yüzdesinden bağımsız olarak AML olarak kabul edilir.

2.1.7. Risk Grupları:

2.1.7.1. ALL Risk Grupları: ALL BFM 95 protokolüne göre risk grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (15).

2.1.7.1.1. Standart Risk

- 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\mu\text{L}$
- Lökositler $<20.000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon mevcut
- t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
- T immunolojisi dışı

6 kriterin tümüne birden uymalı

2.1.7.1.2. Orta Risk

- 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon mevcut
- t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu)

Hastalar 4 kriterin tümüne birden uymalı, ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az 1'i mevcut olmalı:

- Lökosit sayısı $\geq 20000/\mu\text{L}$
- Yaş <1

- Yaş $\geq$ 6

2.1.7.1.3. Yüksek Risk

- 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon elde edilememiş
- t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) mevcut
- t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut

Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı yüksek risk grubunda yer almak için yeterlidir.

2.1.7.2. AML Risk Grupları: AML MRC-12 protokolüne göre risk grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

2.1.7.2.1. Düşük Risk:

- İyi karyotipik anormallikler (t(8;21) , t(15;17) , inv (16)) tespit edilen tüm hastalar (İlk kür sonrası kemik iliği yanıtına bakmaksızın)

2.1.7.2.2. Standart Risk

- Düşük veya yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm hastalar

(yani iyi karyotipik anormallikleri taşımayan ve ilk kür sonrası tedaviye direnç göstermeyen)

2.1.7.2.3. Yüksek Risk

- İlk kür sonrası tedaviye direnç gösteren tüm hastalar (iyi karyotipik anormallik taşımayan hastalar)

2.1.8. Tedavi: ALL BFM protokolündeki ilaç doz ve günleri Tablo 2-5 de gösterilmiştir.

Tablo 2: ALL BFM 95 protokol I tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Prednizolon	60 mg/m ² /gün p.o.	1. günden 29. güne dek
Vinkristin	1.5 mg/ m ² /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
Daunorubisin	30 mg/ m ² /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
L-Asparaginaz	5000 Ü/ m ² /gün i.v.	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. günler
Siklofosamid	1000 mg/ m ² /gün i.v.	36 ve 64. gün
Sitozin arabinozid	75 mg/ m ² /gün i.v.	38-41, 45-48, 52-55, 59-62. günler arası
6-Merkaptopürin	60 mg/ m ² /gün p.o.	36. günden 64. güne kadar

Tablo 3: ALL BFM 95 protokol M tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
6-Merkaptopürin	25 mg/ m ² /gün p.o.	1. günden 56. güne kadar
Metotreksat	5 g/ m ² /gün i.v.	8, 22, 36, 50. günler
Leukovorin rescue*	15 mg/ m ² /gün i.v.	9, 23, 37, 51. günler

*Leucovorin rescue: Metotreksat tedavisinin 42. saatinde başlanır. Metotreksat seviyesine göre 6 saat aralıklarla tekrarlanır.

Tablo 4: ALL BFM 95 protokol II tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Deksametazon	10 mg/ m ² /gün p.o.	1. günden 21. güne kadar
Vinkristin	1.5 mg/ m ² /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
Doksorubisin	30 mg/ m ² /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
L-Asparaginaz	10000 Ü/ m ² /gün i.v.	8, 11, 15, 18. günler
Siklofosfamid	1000 mg/ m ² /gün i.v.	36. gün
Sitozin arabinozid	75 mg/ m ² /gün p.o.	38-41, 45-48. günler arası
6-Thioguanin	60 mg/ m ² /gün p.o.	36. günden 49. güne kadar

Tablo 5: ALL BFM 95 idame tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
6-Merkaptopürin	50 mg/ m ² /gün p.o.	1-70. günler arası devamlı
Metotreksat	20 mg/ m ² /gün p.o.	1-70. günler arası haftada bir
Vinkristin	1,5 mg/ m ² /gün i.v.	57 ve 63. gün
Deksametazon	6 mg/ m ² /gün p.o.	57-63. günler arası devamlı

AML MRC-12 protokolündeki ilaç doz ve günleri Tablo 6-10 arasında gösterilmiştir.

Tablo 6: AML MRC 12 ADE 10+3+5 tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Sitozin arabinozid	100 mg/ m ² /doz i.v.	1-10. günler arası, günde 2 doz
Daunorubisin	50 mg/ m ² /gün i.v.	1, 3, 5.gün
Etoposid	100 mg/ m ² /gün	1-5. günler arası

Tablo 7: AML MRC 12 ADE 8+3+5 tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Sitozin arabinozid	100 mg/ m ² /doz i.v.	1-8. günler arası, günde 2 doz
Daunorubisin	50 mg/ m ² /gün i.v.	1, 3, 5.gün
Etoposid*	100 mg/ m ² /gün	1-5. günler arası

Tablo 8: AML MRC MACE tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Amsakrin	100 mg/ m ² /doz	1-5. günler arası
Sitozin arabinozid	200 mg/ m ² /doz	1-5. günler arası
Etoposid	100 mg/ m ² /doz	1-5. günler

Tablo 9: AML MRC 12 MIDAC tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Sitozin arabinozid	3 gr/ m ² /doz	1, 2 ve 3.günler, günde iki doz
Mitoksantron	10 mg/ m ² /gün	1-5. günler arası

Tablo 10: AML MRC 12 CLASP tedavi şeması

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Sitozin arabinozid	3 gr/ m ² /doz	1, 2, 8 ve 9. günler, günde iki doz
L-asparaginaz	6000 Ü/ m ² /doz	2 ve 9. günler

2.1.9. Prognoz: Çocukluk çağı akut lösemisinin tedavisinde son 20 yılda belirgin bir ilerleme izlenmiş ve bunun sonucunda özellikle ALL’de 5 yıllık sağ kalım oranı %90’ları aşmıştır. Yine son yıllarda AML’de uzun dönem sağ kalım; kemoterapilerdeki yenilikler, hematopoetik kök hücre naklinin başarılarının artması ve destek tedavilerin iyileşmesi sonucu %70’lere kadar yükselmiştir (16).

2.1.10. Komplikasyonlar:

2.1.10.1. SSS toksisitesi ile ilgili geç etkiler:

2.1.10.1.1. Büyüme geriliği: Tedavide uzun süreli steroid kullanımı gibi yoğun kemoterapiler, kemiklere uygulanan radyoterapiler (örneğin kranial radyasyon dozu 30 Gy’yi aştığı zaman büyüme geriliği) ve kötü beslenme büyümeyi olumsuz etkiler (10).

2.1.10.1.2. Obezite: Kür elde edilen akut lösemili hastalarda obezite sık görülen bir komplikasyondur ve uzun süreli izlemde bu oranın %35-57 arasında olduğu bildirilmiştir. Artmış kilo alımı tedavi kesilmesinden sonra 1 yıl içinde belirgin iken obezitede kranial radyoterapi ve steroid kullanımının etkisi büyüktür (10).

2.1.10.1.3. Üreme fonksiyonları: Testislerde lösemik relapsı olan ve testislere 24 Gy'den fazla radyoterapi alan hastalarda germ hücre sayısının azaldığı ve leydig hücre fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır. Ayrıca siklofosfamid ve antimetabolitlerin testislerde fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Akut lösemili kız hastalarda ise tedavi sonrası ovaryal fonksiyonlar normal olsa da erken puberte görülebilir. Uterin kasların elastikiyeti ve vasküler yapısı da zarar görmektedir (14).

2.1.10.2. SSS dışı organ toksisitesine bağlı görülen geç yan etkiler:

2.1.10.2.2. Kardiyak: Antrasiklinler lösemi protokolünde bulunan bir ilaç olup, doza bağlı kardiyotoksik etkiye sahiptir. Kümülatif antrasiklin dozunun 550 mg/m² altında tutulması ile kardiyomyopati riski azaltılabilir (17).

2.1.10.2.2. Karaciğer: Özellikle metotreksat ve 6-merkaptopürin gibi antimetabolitlere bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülmekte ve tedavi kesilmesiyle normale dönmektedir. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanılmasıyla karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatoma arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (18).

2.1.10.2.3. İskelet: Kranial radyoterapi, yüksek doz steroid, metotreksat ve siklofosfamid tedavileri kemik demineralizasyonuna yol açmaktadır. Özellikle osteopeni ve avasküler nekroz izlenir (10).

2.1.10.2.4. Böbrek: İfosfamid, karboplatin ve sisplatin akut tübüler disfonksiyon da dahil olmak üzere böbrek komplikasyonlarına neden olabilir ancak karboplatin sisplatinden daha az nefrotoksiktir. Akut tübüler işlev

bozukluğu, artmış potasyum, fosfor ve magnezyum şeklinde kendini gösterebilir. İfosfamid ayrıca hipofosfatemik riketse neden olabilir (10).

İfosfamid nefrotoksisitesi için risk faktörleri şunlardır:

- Özellikle 4 yaşın altında tedavi gören hastalar,
- Hidronefroz,
- Sisplatinin önceden verilmesi,
- İfosfamidin 60 gr / m²den daha yüksek kümülatif dozu
- Renal radyasyon ≥ 15 Gy verilmesi.

Mesanein hemorajik sistiti ve fibrozisi, siklofosfamid ve ifosfamid ile tedavi sonrası, özellikle mesane radyoterapisi alan hastalar dahil edildiğinde ortaya çıkabilir (14).

2.1.11. Prognoza Etki Eden Faktörler

Hastalık gidişine etki ettiği belirlenen faktörler:

Yaş: Bir yaş altında ve >10 yaş olan çocuklarda 1-10 yaş arasında olanlara göre daha kötüdür. En kötü prognoz <1yaş grubundadır.

Lökosit sayısı: Yüksek olan olgularda prognoz kötüdür. Üst sınır BFM protokollerinde 20.000/mm³, Amerikan protokollerinde ise 50.000/mm³ alınır.

İmmünofenotip: pre B hücreli lösemilerde prognoz daha iyidir. T hücrelilerde kötüdür (19)

Kromozom sayısı ve DNA indeksi: Kromozom sayısı >50 ve DNA indeksi >1.16 ise prognoz iyidir.

Sitogenetik: Hipodiploidi, t(9,22), kötü prognozu belirler. Kromozom 4, 10, 17 trizomilerinde ise prognoz iyidir.

SSS hastalığı: Tanı sırasında SSS tutulumu varsa prognoz RT ve daha yoğun intratekal tedavilere rağmen kötüdür.

Tedaviye erken yanıt: En önemli prognostik özelliktir. Steroid yanıtı, 8. gün periferik kan yaymasında blast sayısı, 8, 15, 33. gün kemik iliği blast oranları tedavi yanıtı açısından önemli ipuçlarıdır (kemik iliğinde blast sayısına göre sınıflama) (19).

2.2. FEBRİL NÖTROPENİ

2.2.1. Tanım: Febril nötropeni; çoğunlukla kemoterapi sonrası nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38,3°C ten daha yüksek olması olarak tanımlanır. Çocukluk çağı lösemilerinde mortalite ve morbiditede belirgin role sahip olan febril nötropeni, uluslararası kılavuzlarda; Nötropenik hastada ateşin, bir kez oral >38.3°C veya bir saat ara ile oral 2 kez >38°C diye belirtilirken, ülkemizde ise vücut ısısı genellikle aksiller veya kulak zarından ölçülmesinden dolayı bir kez aksiller >38°C veya en az bir saat süreyle aksiller >37.5°C olarak tanımlanmaktadır. Nötropeni; nötrofil sayısı <500/mm³ veya 500-1000/mm³ arasındaki nötrofil sayısının kemoterapi sonrası 48 saat içinde <500/mm³ e düşmesi beklenen durum olarak tanımlanmaktadır (2).

Yaşamı tehdit eden febril nötropeni kliniği nedeni ile hematolojik maligniteli hastalarda %10'a ulaşan mortalite oranları bildirilmiştir (20).

2.2.2. Etyoloji: Febril nötropenide farklı patojenler enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu etkenler sıklıkla bakterilerdir (21). Zaman içinde enfeksiyon etkeni olarak gösterilen bakteriyel patojenlerin predominant kategorileri değişkenlik göstermektedir (22). Gram pozitif bakteriler %65, gram negatif bakteriler ise %35 oranında izlenirken başlıca etkenler gram pozitif bakterilerden; koagülaz-negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklar, gram negatif etken olarak ise *Enterobakter* türleri ve *Pseudomonas aureginosa* dır (23). *Pneumocystis Carinii*; pediatrik lösemili olgular başta olmak üzere immün supresif tedavi alanlarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Sıklıkla interstisyel pnömoni gelişimine neden olduğundan trimetoprim sulfametoksazol profilaksi verilmesinin önemli ölçüde bu komplikasyondan koruduğu gözlenmiştir. Bu uygulama rutin kemoterapi protokollerine girmiştir (24).

Fungal etkenler arasında öne çıkan mikroorganizmalar *Candida* ve *Aspergillus* türleri olarak sıralanmaktadır (25). Nötropenik hastalarda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı; uzun süreli hospitalizasyon, kortikosteroid kullanımı ve kateterler fungal enfeksiyonların gelişme riskini artırmaktadır. *Candida* türleri yaklaşık %60 olarak görülmekte iken *Aspergillus türleri* nde bu oran %30 dur. *Candida albicans* kandidiyal enfeksiyonların büyük kısmını oluşturmaktadır. *Candida crusei* enfeksiyonlarında son yıllarda artış görülmekte olup, flukonazol rezistan olması nedeniyle önemlidir. Nötropenik olgularda

Candida glabrata, *Candida topikalis*, *Candida lusitaniae*, *Candida guilliermondi*, *Candida parapsilosis* izole edilen diğer patojenler olarak ön plana çıkmaktadır (26).

2.2.3. Klinik: Klinikte genellikle tek bulgu ateştir (2). Ülkemizde ise vücut ısısı genellikle aksiller veya kulak zarından ölçülmesinden dolayı bir kez aksiller $>38^{\circ}\text{C}$ veya en az bir saat süreyle aksiller $>37.5^{\circ}\text{C}$ olarak saptanması ateş olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda tipik enfeksiyon odağı net olarak belirlenemeyebilir. Bunun nedeni febril nötropenik çocuklarda; doku ve organlarda enflamasyon oluşturmaya yetecek lökosit ve notrofilin olmaması nedeniyle çocuklarda enfeksiyonun tek bulgusu ateş yüksekliği olabilmektedir. Bu nedenle nötropenik hastalar ayrıntılı bir anamnez ile sorgulanmalı ve günlük olarak çok dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır (27).

2.2.3. Tanı

2.2.3.1. Öykü ve Fizik Muayene: Ayrıntılı bir öykü, bölgeye özgü yeni semptomların açığa çıkarılmasını, antimikrobiyal profilaksiye dair bilgileri, enfeksiyon temaslarını, geçmişte belgelenmiş enfeksiyonları veya patojen kolonizasyonunu ve kan ürünü uygulanması gibi enfeksiyöz olmayan ateş nedenlerinin eş zamanlı varlığını içermelidir. Diyabet, yakın zamanda uygulanmış cerrahi prosedürler gibi altta yatan komorbid durumlar belirtilmelidir.

Febril nötropenik hastaların fizik muayenesi, özellikle kateter bölgesi, girişim yapılan ve enfeksiyona açık olan bölgelerde, hafif semptomların ve belirtilerin saptanmasına yönelik titiz bir araştırmayı gerektirmektedir: deri

(özellikle, kateter giriş ve çıkış bölgeleri veya kemik iliği aspirasyon bölgeleri gibi eski işlem bölgeleri), orofarenks (periodontiumu içeren), gastrointestinal kanal, akciğerler ve anal bölge değerlendirilmelidir. İlave tanı araçları kan testlerini, mikrobiyolojik kültürleri ve radyografik incelemeleri içermektedir (2).

2.2.3.1. Kültürler: Toplam kan kültürü hacmi bakteriyemiği saptamada çok önemli bir belirleyicidir (28). Buna göre, en az 2 set kan kültürü örneği elde edilmelidir (bir “set” 1 aerobik ve 1 anaerobik kan kültürü şişesine bölünen yaklaşık 20 ml’lik bir kanın 1 ven veya kateter girişinden alınmasından oluşmaktadır). Çocuklarda ise 40 kg’ın altındaki hastalarda, daha fazla volüm kaybı olmaması için erişkin kültür tüpüne orantılı olarak daha küçük kan kültürü seti hacimleri önerilmektedir. Retrospektif yapılan 2 çalışma, 2 kan kültürü setinin ağır hasta olan kişilerde dolaşımdaki patojenlerin %80-90’ını saptadığını ve %96’dan daha fazla patojen saptanmasına ulaşmak için en az ≥ 3 kan seti alınması gerektiğini belirtmişlerdir (29, 30). Kanserli nötropenik hastalarda, ilk ateş değerlendirmesi sırasında periferik bir venden elde edilen 1 setin yanı sıra tüm SVK lümenlerinden (eğer varsa) elde edilen kan kültürü setlerinin toplanması önerilmektedir. Bazı uzmanlar, periferik ven örnekleme olmaksızın, her iki kan kültürü setinin tek başına SVK’dan elde edilmesini önermişlerdir ancak eşzamanlı alınan periferik kan kültür olmaksızın kateter ile ilgili bir enfeksiyonun dışlanması mümkün değildir (31-33). Ampirik antibiyotikler ile ilk ateş epizodunun kontrol altına alınmasından sonra yeniden ateş yükselmesi tekrarlanan kültürler ile yeni bir olası enfeksiyon atağı olarak değerlendirilmelidir. Aşağıda belirtilen kültürler klinik belirtiler ve semptomlara göre yönlendirilmelidir ancak rutin olarak yapılmamalıdır.

- Dışkı: diyaresi olan bir hastanın dışkı örneği bir *Clostridium difficile* toksin testi ile değerlendirilmelidir.
- İdrar: İdrar örneklerinin kültürü, idrar yolu enfeksiyonu belirtileri veya semptomları varsa, bir üriner kateter takılmışsa veya idrar tahlili bulguları anormalse, endikedir.
- BOS: Omurilik sıvısının incelenmesi ve kültürü menenjit şüphesinin olması halinde endikedir.
- Deri: Enfekte olduğundan şüphelenilen deri lezyonlarının aspirasyonu biyopsisi, gram, wright boyama ve kültürü yapılmalıdır (34).
- Solunum yolu örnekleri: Hastanın balgamlı bir öksürüğü varsa, rutin bakteri kültürü için balgam örnekleri gönderilmelidir. Akciğer filminde gözle görülür, etiyolojisi belirsiz bir infiltrasyon sergileyen hastalar için, bronkoalveolar lavaj (BAL) ile elde edilen alt solunum yolu örneklerinin alınması önerilmektedir. Burun çalkantı veya BAL örneklerinin, solunum yolu viral enfeksiyonu semptomları için değerlendirilmesi, özellikle bir salgın sırasında veya kış mevsiminde, önerilmektedir. Tetkikler adenovirüs, influenza A ve B virüsü, RSV ve parainfluenza virüsünün saptanması için yapılmalıdır.

2.2.3.2. Diğer Laboratuvar Analizleri: Destekleyici bakımın planlanması ve olası ilaç toksisite bulgusu açısından takibin gerçekleştirilmesi için tam kan sayımları ve serum kreatinin ve üre nitrojen düzeylerinin ölçümü gereklidir. Bu testler yoğun antibiyotik tedavisi seyri boyunca en azından her 3 günde bir yapılmalıdır. Komplike seyir veya şüpheli hepatoselüler hasar ya da kolestatik hastalık sergileyen hastalar için, serum transaminaz düzeylerinin en azından

haftalık olarak takip edilmesi önerilebilir. Çalışmalar kanserli nütropenik hastalarda C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 ve -8 ve prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçlerinin kullanımına ilişkin farklı sonuçlar bildirilmektedir (35, 36).

2.2.3.3. Radyografi: Solunum ile ilişkili belirti ve semptomları olan hastalarda, pnömoninin dışlanması için bir akciğer grafisi çekilmelidir. Nütropeni sırasında pnömoni hızla solunum yetmezliğine ilerleyebilir ve tedavi edilmezse ölümcül olabilir. Diğer bölgelerin tomografi ile görüntülenmesi (baş, sinüsler, karın ve pelvis) klinik açıdan endike olduğunda yapılmalıdır (2).

2.2.4. Tedavi: Febril nütropeni durumunda ampirik antibiyotik tedavisinin tipi (i.v/ p.o), tedavi uygulama yeri (polikliniğe karşı servis) ve antibiyotik tedavi süresi risk sınıfına göre planlanmalıdır.

- Yüksek riskli hastalar; beklenen uzamış (>7 gün süren) ve derin nütropenisi olan (sitotoksik kemoterapinin ardından mutlak nötrofil sayımı [MNS] <100 hücre/mm³) hastalar, primer hastalığı lösemi olanlar (özellikle indüksiyonda)(ALL, AML, Allo-KIT), hastalığın remisyonunda olmaması, yüksek doz kemoterapi alan hastalar ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar olarak kabul etmektedir. Bu tip hastalar ampirik tedavi için öncelikle hastaneye kabul edilmelidirler.

- Düşük riskli hastalar; kısa (≤ 7 gün süren) nötropenik dönemler göstermesi beklenen veya hiç komorbiditesi olmayan veya az komorbiditesi olan hastalardır ve bu grup oral ampirik tedavi için adaydır (2).

Ampirik antibiyotik tedavisinin hedefi, kan kültürü sonuçları elde edilene kadar, patojen bakterilere bağlı ciddi morbiditenin ve mortalitenin önlenmesidir. *P. aeruginosa*'nın kapsanması, özellikle bu enfeksiyon ile ilişkili yüksek mortalite oranları nedeniyle, geçmişte ateş ve nötropeni için önerilen antibiyotik seçimlerine büyük ölçüde yön vermiştir ve *P. aeruginosa*'nın kapsanması günümüzde birinci basamak ampirik antibiyotik rejiminin temel bir bileşeni olmayı sürdürmektedir (37, 38). Kan kültürlerinde üreme olmasa bile, ampirik antibiyotikler febril nötropenik hastalarda olası gizli enfeksiyonların önlenmesinde yaşamsal öneme sahiptir. Tüm etkili ampirik antibiyotik rejimleri (çoklu (kombine) veya tekli (monoterapi)) notrofillerin yokluğunda bakterisidal aktivite, anti-psödomonal aktivite ve minimal toksisite gibi etkileri göstermektedir. Temel amaç hızla, ciddi veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilecek en olası ve en virülan patojenleri kapsayan bir spektrumun belirlenmesidir. Bu, hem çok ilaçlı kombinasyonları hem de monoterapi rejimleri gibi çeşitli antibiyotik rejimleri ile başarılabilir ancak, özel bir ampirik antibiyotik rejiminin seçilmesi hastanın risk durumuna, pulmoner infiltrasyon veya selülit gibi lokalize olmuş enfeksiyon belirtilerine veya semptomlarına, ve özellikle, bölgesel ve hatta bireysel olarak hastalardaki bakteri kolonizasyonu ve direnç paternlerine dikkat edilerek, nötropenik hastalarda enfeksiyonlara neden olan patojenlerin epidemiyolojisindeki eğilimlere dayandırılmalıdır. Bir kez kan

kültürü sonuçları alındığında ve organizma duyarlılıkları saptandığında çoğunlukla kan örneklerinin alınmasından sonraki birkaç gün içinde, bunlar daha özgün antibiyotiklerin seçilmesini sağlayabilir. Oysa, olguların çoğunda, kan kültürü sonuçları negatiftir. Bu durumda, ampirik antibiyotikler genel olarak MNS düzelme öngörüsü yakın olana veya alternatif antimikrobiyal spektrumu gerektiren bir enfeksiyon tanımlanana kadar uygulanmaya devam edilebilir (2).

Yüksek riskli hastalar *P. aeruginosa* ve diğer ciddi gram-negatif patojenleri kapsayan geniş spektrumlu IV antibiyotikler ile yatarak tedaviyi gerektirir. Sefepim, bir karbapenem (imipenem-cilastatin ya da meropenem) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir anti-psödomonal β -laktam ajan ile monoterapilerin her biri çok ilaçlı kombinasyonlar kadar etkilidir ve birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (2, 39-43). Bir meta-analizde β -laktam monoterapisinin β -laktam artı aminoglikozid kombinasyonlarına göre anlamlı bir avantaj sağladığı ve β -laktam monoterapisinin daha az yan etki ve daha az morbiditeye karşın benzer sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterildi (44). Aminoglikozid monoterapisi, bu ajan sınıfına karşı hızlı bir mikrobiyal direncin ortaya çıkması nedeniyle, ampirik tedavi veya nötropeni sırasında bakteriyemi için tercih edilmemelidir. Sefepim ise febril nötropeninin ampirik tedavisi için kabul edilebilir bir monoterapi olmayı sürdürmektedir. İlaça dirençli gram-negatif bakteri türleri febril nötropenik hastalarda gözlenen enfeksiyonlardan artan şekilde sorumludur. Geniş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) genleri, öncelikle *Klebsiella* türleri ve *E. coli* olmak üzere, bu türler arasında geniş bir β -laktam antibiyotik direnci aralığına sahiptir (39, 40). *Klebsiella* türlerini ve *P. aeruginosa*'yı da içeren, karbapenemaz üreten organizmalar da imipeneme veya meropeneme karşı dirençli

enfeksiyonlara neden olabilir (45). *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPK) üreten organizmalar tüm β -laktam antibiyotiklere karşı dirençlidir ve kolistin veya tigesiklin ile tedavi gerektirebilirler (46, 47). Vankomisin gibi glikopeptid grubu antibiyotikler nötropenik ateş için ampirik antibiyotik tedavisinin standart bir parçası değildir. Nötropenik hastalarda en yaygın bakteriyemi nedeni olan koagülaz negatif stafilokoklar, nadiren hızlı klinik kötüleşmeye neden olduklarından, genellikle ateş zamanında vankomisin ile bu tip enfeksiyonların tedavi edilmesi acil bir gereksinim değildir (31). Ancak streptokok viridans hızlı klinik kötüleşmeye neden olduklarından glikopeptidler bu grup hastalarda erkenden başlanmalıdır. Febril nötropeni için uygulanan birinci basamak ampirik rejime glikopeptid (vankomisin veya teikoplanin gibi) eklenmesini gerektiren özgün durumlar aşağıda belirtilmiştir.

- Hemodinamik bozukluk veya diğer ağır sepsis kanıtları
- Radyografik olarak belgelenmiş pnömoni
- Son tanımlamanın ve duyarlılık testinin elde edilmesinden önce, gram-pozitif bakteriler için pozitif kan kültürü
- Klinik açıdan şüpheli ciddi kateter ile ilgili enfeksiyon (örn., kateter giriş/çıkış bölgesi çevresinde selülit ve kateter ile yapılan infüzyonla gözlenen titreme)
- Herhangi bir bölgede deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
- Metisiline dirençli *S. Aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar veya penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon

- Eğer fluorokinolon profilaksisi verilmişse ve seftazidim ampirik tedavi olarak kullanılıyorsa, ağır mukozit varlığı (2)

Sefepim, karbapenem ve piperasilin-tazobaktam içeren monoterapi rejimleri kusursuz viridans streptokok koruması sağlamaktadır ve rejime glikopeptid ekleme gereksinimini ortadan kaldırarak, oral mukoziti olan hastalarda febril nötropeni tedavisi için yeterli tekli ajanlar olarak tercih edilmektedir (48). Ancak artan MRSA varlığı göz önünde bulundurulduğunda da, ampirik rejimin bir parçası olarak glikopeptid kullanılması için her geçen gün artan bir gerekçe olabileceği kabul edilmektedir. Koagülaz-negatif stafilokoklara bağlı enfeksiyonlara göre, *S. aureus*'a bağlı ciddi enfeksiyonlar septik şok ile daha fazla ilişkilendirilmektedir (49). MRSA kolonizasyonu olan nötropenik hastalar erken dönemde ampirik glikopeptid kullanımından yarar sağlayabilir. Pnömonokoklar da, hemen fark edilmez ve hızlıca uygun antibiyotikler ile tedavi edilmezlerse, fulminan enfeksiyona neden olabilirler; antibiyotik duyarlılıkları öğrenilene ve antimikrobiyal koruma buna göre ayarlanana kadar, tedavi rejimine glikopeptid eklenmesi yararlı olabilir.

Nötropeni sırasında gözlenen komplikasyonlar için düşük risk taşıyan, dikkatle seçilmiş febril erişkin nötropenik hastalar ilk olarak oral geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilebilir (2). Genelde, oral antibiyotik kullanımı, yukarıda tanımlandığı gibi, yalnızca nötropeni sırasında komplikasyonlar açısından düşük risk altında olduğu açıkça kriterler ile belirlenen hastalar için düşünülebilir. Birçok hasta ve bazı kurumlar için, ayaktan hasta tedavisi basitçe hastaneden uzak olma veya aile uyumsuzluğu ya da taşıtın olmaması gibi pratik hususlar nedeniyle önerilmemektedir.

Yoğun sitotoksik kemoterapi almış olan yüksek riskli hastalar invazif mantar enfeksiyonu riski taşımaktadırlar. Mayalar (esas olarak *Candida* türleri) ve küfler tipik olarak, nötropeni seyrinde ilk ateş olayına neden olmaktan çok, uzamış nötropenisi olan hastalarda ısrarcı veya nükseden ateş ile kendini gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır (50). *Candida* türleri insanda bulunan mukozal yüzeyleri yaygın şekilde kolonize eden bir tür olduğundan, mukoza bariyerini yıkarak kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olabilirler. Öncelikle flukonazol ile birlikte, azol profilaksisi bazı yüksek riskli kanser hastalarında invazif *Candida* enfeksiyonlarının insidansını anlamlı olarak azaltmıştır ancak, azole dirençli etkenlerden kaynaklanan enfeksiyonlar meydana gelebilir (2). Flukonazol invazif küf enfeksiyonlarına karşı herhangi bir aktiviteye sahip olmadığından, yalnızca *Candida* profilaksisi için kullanılabilir. Aspergilloz (en yaygın invazif küf enfeksiyonu), zigomikoz ve fuzaryum gibi invazif küf enfeksiyonları neredeyse yalnızca 10-15 günden daha uzun süren derin nötropenisi (<100 hücre/mm³) olan yüksek riskli hastalarda meydana gelmektedir (51). En büyük riski taşıyanlar, invazif küf enfeksiyonunun yüksek saptandığı AML tedavisi alan hastalardır (52). Ateş, invazif mantar enfeksiyonunun tek belirtisi olabilir; dolayısıyla, tedaviye başlamada geç kalmanın engellenmesi için, ısrarcı veya nükseden nötropenik ateş için ampirik antifungal tedavi kılavuzlarda standart tedavi yaklaşımı olmuştur (2). Nötropenik ateşli hastalarda 4-7 günlük antibiyotik uygulamasından sonra ısrarcı veya nükseden ateş varlığında ve toplam nötropeni süresinin 7 günü aşması halinde ampirik antifungal tedavi başlanması düşünülmelidir.

İlk antibiyotik rejiminde yapılacak değişimler klinik ve mikrobiyolojik verilere göre yönlendirilmelidir. Durumu diğer açılardan stabil olan bir hastada

açıklanamayan inatçı ateş seyrek olarak birinci basamak antibiyotik rejiminde ampirik bir değişimi gerektirmektedir. Eğer bir enfeksiyon tanımlanırsa, antibiyotikler buna göre ayarlanmalıdır. Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar bölgeye ve herhangi bir izole edilmiş organizmanın duyarlılıkları açısından uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Eğer başlangıçta gram-pozitif organizmalar için vankomisin veya bir başka ilaca başlanmışsa, bir gram-pozitif enfeksiyona dair bulgu olmaması halinde 2 gün sonra bu tedavi durdurulabilir. Nötropenik ateş için standart ajanlar ile uygulanan ilk dozlardan sonra hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar, dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakteriler ve mantarları kapsayan bir spektruma sahip olacak şekilde genişletilmiş antimikrobiyal tedavi almalıdırlar. Ampirik antifungal kullanımı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal rejim ile geçirilen 4-7 gün sonrasında ateşin kalıcı olduğu ve ateş kaynağının tanımlanamadığı yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir (2).

Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyonları olan hastalarda, tedavi süresi mevcut etkene ve lokalizasyona göre belirlenmektedir; uygun antibiyotiklere en az nötropeni süresi boyunca (MNS >500 hücre/mm³ olana kadar) veya klinik açıdan gerekli olması halinde daha uzun bir süre boyunca devam edilmelidir. Açıklanamayan ateşi olan hastalarda, birinci basamak rejime belirgin kemik iliği iyileşmesi belirtileri gözlenene kadar devam edilmesi önerilmektedir; geleneksel sonlanım noktası 500 hücre/mm³'ü aşan artmış bir MNS'dır. Alternatif olarak, eğer uygun bir tedavi seyri tamamlanmışsa ve belgelenmiş bir enfeksiyona dair tüm belirtiler ve semptomlar ortadan kalkmışsa,

nötropenik kalan hastalar kemik iliği kendini toplayana dek oral fluorokinolon profilaksisine kaldıkları yerden devam edebilirler (2).

2.3. AKUT LÖSEMİLERDE PROFİLAKSİ

Febril nötropenik epizodları önlemek için etkin antimikrobiyal profilaksi halen tartışmalıdır. Çocuklarda bazı lösemi protokollerinde bactrim profilaksisi önerilirken bactrime bağlı kan serilerindeki bozukluklar nedeniyle diğer protokollerde hastanedeki etkenlerin kolonizasyon durumuna göre farklı yaklaşımlar sunulmaktadır. Erişkinlerde ise kinolon profilaksisinin başarı ile uygulandığı bilinmektedir. Yan etkileri nedeniyle çocuklarda kinolonlar tercih edilmemektedir. Ancak günümüzde kök hücre nakli yapılan çocuklarda kinolon profilaksisi başarı ile uygulanmaktadır.

Hematolojik malignansili hastalarda kullanılan antibiyotik profilaksisi *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif bakterileri hedeflemektedir. Bu bakteriler virulansı yüksek olmasından dolayı hayatı tehdit edici enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

2.3.1. Kinolon Profilaksisi:

Eski kılavuzlarda febril nötropeni için profilaktik antibiyotiklerin rutin uygulanması önerilmemiştir. Seçilmiş yüksek riskli hastalarda fluorokinolon profilaksisi için sınırlı bir rolü öne süren birkaç çalışmanın yayınlanmasından sonra, uzamış ve derin nötropenisi olması beklenen (>7 gün boyunca MNS <100 hücre/ mm^3) bazı yüksek riskli hastalar için antibakteriyel kemoprofilaksinin

düşünülmelerini içeren nitelikli bir öneride bulunulmuştur (53-56). Florokinolon profilaksisi uzun sürede ve derin nötropenin (>7 gün boyunca MNS ≤ 100 hücre/mm³) beklendiği yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir. Levofloksasin ve siprofloksasin en kapsamlı şekilde değerlendirilmiş ajanlardır ve levofloksasin oral mukozit ile ilgili invazif streptokok viridans enfeksiyonu için risk artışı olan durumlarda tercih edilmesine karşın, bu ajanların kabaca eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Gram-negatif basiller arasında florokinolon direnci gelişiminin takibine yönelik sistematik bir strateji önerilmektedir. Florokinolon profilaksisine gram-pozitif etkili bir ajanın eklenmesi genel olarak önerilmemektedir. Antibakteriyel profilaksi 7 günün altında bir süre boyunca nötropenik kalması beklenen düşük riskli hastalar için rutin olarak önerilmemektedir (2).

Florokinolon grubu antibiyotikler geniş-spektrumlu antibakteriyel aktiviteleri, avantajlı güvenlik profilleri ve oral emilimlerinin iyi olması nedeniyle, çok sayıda klinik araştırmada kullanılmışlardır. Levofloksasin ve siprofloksasin florokinolon grubu içerisinde en fazla çalışması yapılan ajanlardır. Siprofloksasin invitro şartlarda *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği levofloksasine göre daha iyi olmasına karşın, levofloksasinin gram-pozitif (örneğin alfa-hemolitik streptokok) etkinliğinin daha iyi olması ve günde tek doz kullanılması onu siprofloksasine karşı avantajlı duruma getirmektedir. Levofloksasin özellikle mukozit ile ilişkili viridans grubu streptokok enfeksiyon riskinin arttığı hasta grubunda daha faydalı bulunmuştur (2). Florokinolon profilaksisinin, nötropenik hastaların sağkalımlarına olumlu katkıları olmasıyla birlikte, yapılan benzer çalışmalarda [26-28], profilaksinin neden olduğu antibiyotik direnci ve toksisite

nedeniyle çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda özellikle kinolon direncinin yüksek olduğu hasta popülasyonlarında antibiyotik profilaksisinin etkinliğinin azaldığı gözlemlenmiştir (57-59). Bundan dolayı florokinolon profilaksisi uygulayan merkezlerin sistematik bir şekilde gram-negatif bakterilerdeki florokinolon direncini izlemeleri önerilmektedir (2).

2.3.2. Çocuklarda Kinolon Profilaksisi:

Avrupa Lösemi Grubunun verilerine dayanarak erişkin ve çocuk yaş gruplarında yaptığı araştırmada ortalama 81 bakteriyemi epizodunun %58 i gram-pozitif bakteri (%23 ile en sık koagülaz-negatif streptokoklar etken) %42 si gram-negatif bakteri (%23 ile en sık *Enterobacteriaceae*) nedenli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre gram-negatif bakterilerin florokinolon grubu antibiyotiklere direnci erişkin yaş grubunda ortalama %41 iken çocukluk yaş grubunda %7 – 32 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu gruptaki *Enterobacteriaceae* ailesinin florokinolon direnci erişkinlerde ortalama %56 kadar yüksek iken çocukluk yaş grubunda ise %4 lerde tespit edilmiştir (23). 1990-1996 yılları arasında çocuk ve erişkin hastalardaki bakteriyemi ve fungemi epizodlarının incelendiği bir çalışmada, siprofloksasin profilaksisi alan çocuk ve erişkin hastalardaki infeksiyon epizodu 118 ve 401 olarak bulunmuştur. Çocuklarda en sık *Staphylococcus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* saptanmış, Çocuk hasta grubunda bakteriyemiye bağlı ölüm erişkinlerden düşük bulunmuştur (60). Yousef ve arkadaşlarının (61) araştırmasında ise; İngiltere’de Haziran – Aralık 2000 tarihleri arasında yoğun tedavi alan ALL li çocuklara siprofloksasin profilaksisi verilmiştir. Toplam 194 yoğun kemoterapi dönemi hesaplanmıştır. Bu dönemlerin 130 u kontrol grubu, 64 ü profilaksi grubu olarak ayrılmıştır. Profilaksi grubunda

kontrol grubuna göre; hastanede kalım süresi 10 gün, yoğun bakımda kalış süresinin 12 gün azalmış olduğu bulunmuştur. Kanıtlı bakteri enfeksiyonu %22 den %19 lara kadar düşmüştür. Siprofloksasin profilaksisi verilen AML li çocuklar ile yapılan bir çalışmada ise profilaksinin febril nötropeni, ateşli geçirilen gün, antibiyotik tedavi tercihleri ve mortalite üzerinde bir etkisi görülmemekle birlikte gram-negatif bakteriyemi sıklığında azalma gösterilmiştir (62). 2016 yılında yapılan tek merkezli bir çalışmada ise; 2004-2012 yılları arasında tedavi gören akut lösemili çocuk hastalardan siprofloksasin kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırılmış; profilaksi grubunun geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerektiren febril nötropeni görülme günü 3 gün daha geç bulunmuş, kemoterapi erteleme süresinde 7-10 günlük kısalma gösterilmiş, sistemik antibiyotik kullanımında ise ortalama 8 günlük kısalma saptanmış (63). Çocuklarda fluorokinolon profilaksisinin risk-yarar oranının değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmalar yapılmamıştır ancak, akut lösemi için indüksiyon tedavisi veya allogeneik transplantasyon gibi çok yüksek riskli durumlarda ilaçların kullanılmasının yarar sağlayacağı bildirilmiştir (2). Levofloksasin profilaksisine ilişkin randomize bir çalışmada yalnızca solid tümörleri veya lenfoması olan daha düşük riskli hastalar incelenmiş ve profilaksi ile kemoterapi döngüsü başına yaşanan ateşli nöbetlerde %33 oranında bir azalma görülürken, belgelenmiş enfeksiyonlar üzerinde bir etki gözlenmemiştir (55). Dolayısıyla, düşük riskli hasta popülasyonlarında rutin fluorokinolon kemoprofilaksisi kullanımı önerilmemektedir Bazı klinisyenler iskelet-kas sistemi toksisitesini ortaya koyan klinik öncesi hayvan çalışmaları nedeniyle, çocuklarda fluorokinolonların rutin kullanımı konusunda isteksizdirler. Kansersiz olmayan

çocuklarda yapılan geniş fluorokinolon kullanımı çalışmaları ciddi sorunlar tanımlamamakla birlikte, bu ilaçların diğer antibiyotik sınıflarına göre daha fazla kas-iskelet sistemi yan etkileri ile ilişkilendirilmiştir (64). Florokinolon profilaksisi başlanacak hastaların öncesinde EKG de uzamış QT aralığına sahip olup olmadıklarına dikkat edilmelidir. Florokinolonların toksik etkisi ile QT aralığını uzattıkları ve hayatı tehdit edebilecek ventriküler aritmilere neden olduğu bildirilmektedir (65). Bu hastalarda, diğer QT aralığını uzatan ajanların (örn. vorikonazol) kullanımında da dikkatli olunmalıdır. Kinolon profilaksisi kullanımına karar verilirken gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerde florokinolon direnci artışına neden olacağı gözönünde tutulmalıdır (58). Onkoloji hastalarında yüksek fluorokinolon kullanımı fluorokinolon dirençli *E. coli* ve *C. difficile* enterokolit enfeksiyonlarında artış ile ilişkilendirilmiş ancak, yeni meta-analizler bir ilişki olduğunu ortaya koymamıştır (2). Antibakteriyel kemoprofilaksilerin ne zaman başlatılıp ne zaman kesileceği sorusu sistematik olarak araştırılmamıştır. Birçok klinisyen profilaksi tedavisine sitotoksik tedavinin ilk gününde veya son kemoterapi dozunun uygulanmasından sonraki günde başlamakta ve profilaksiyi nötropenik dönemin sonlanmasıyla veya ateş gelişen hastalarda, ampirik antibiyotik tedavisine başlandığında kesmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 1998-2015 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 0-18 yaş arası ALL tanısı ile izlenen 80, AML tanısı ile izlenen 20, toplam 100 hasta alındı. Hastalara ait bilgiler; hastane bilgi yönetim sistemi, çocuk hematoloji dosya arşivi ve mikrobiyoloji antibiyogram defterleri kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesinde etik kurul izni (13.06.2016 tarihinde 349 sayılı) alındı.

3.1 Lösemi tanısı ve tedavisi:

Lösemi tanısı klinik bulgular ile birlikte tam kan sayımı parametrelerinde anormallik saptanan hastalarda kemik iliğinin wright boyalı preparatlarının ışık mikroskobu ile incelenmesi ile konulduktan sonra immunfenotipik ve sitogenetik incelemelerle hastalığın tipleri belirlendi.

Tüm hastalar lösemi tiplerine göre risk gruplarına ayrılarak ALL li hastalarda BFM-95 protokolüne göre protokol 1 faz 1 ve 2 indüksiyon tedavisi, protokol M konsolidasyon tedavisi ve protokol 2 faz 1 ve 2 reindüksiyon tedavisi, AML li hastalarda ise MRC-12 protokolüne göre 2 kür ADE indüksiyon tedavisi ve MACE, MIDAC konsolidasyon tedavisi kullanılmıştır.

3.2. Hasta İzlemi:

ALL li hastalara $MNS < 500/mm^3$ olduğunda, AML li hastalara ise kemoterapi başlangıcından itibaren siprofloksasin 20-30 mg/kg/gün (iki doz) (p.o.) profilaktik olarak başlanıp tüm hastalara $MNS > 500/mm^3$ olduğunda veya geniş spektrumlu antibiyotik başlandığında siprofloksasin kesilmesi şeklinde antimikrobiyal profilaksi uygulandı. Hastanede kalış süreleri ile değişkenlik gösterse de ALL li hastalardan tedavi boyunca hasta başına ortalama 18 kez,

AML li hastalardan tedavi boyunca hasta başına ortalama 24 kez kan kültürü, katater kültürü, boğaz kültürü, idrar kültürü, rektal sürüntü kültürü olmak üzere surveyans kültürleri alındı.

Kliniğimizde nötropenik ateş, kılavuzlarda tanımlandığı gibi aksiller veya kulak zarından ölçülen vücut ısısının bir kez aksiller $>38^{\circ}\text{C}$ veya en az bir saat süreyle aksiller $>37.5^{\circ}\text{C}$ olması ve eş zamanlı nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasındaki nötrofil sayısının kemoterapi sonrası 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ e düşmesi beklenen durum olarak tanımlanmaktadır. Febril nötropeni gelişen hastalarda siprofloksasin profilaksisi kesilmiştir.

Hastaların febril nötropenik epizodlarında da kan kültürü, katater kültürü, boğaz kültürü, idrar kültürü, rektal sürüntü kültürleri alındıktan sonra hastane enfeksiyon kontrol komitesinin bildirdiği bakteri kolonizasyonu ve direnç paternleri de gözönünde bulundurularak tekli veya çoklu olmak üzere farklı nonflorokinolon ampirik antibiyotik seçimleri ile antimikrobiyal tedavilerine başlandı. Kullanılan antimikrobiyal ilaçlar sulperazon(sefeperazon sulbaktam), sefepim(cefepime), imipenem (imipenem+silastatin sodyum), meropenem, tazosin(piperisilin tazobaktam), amikasin(amikasin sülfat), teikoplanin, vankomisin(vancomisin hidroklorür) idi.

3.3. Yöntemler

3.3.1. Risk faktörleri:

Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, lösemi tipi, tanı tarihi, relaps ve ölüm tarihleri, ölümlerin enfeksiyon ilişkili nedenlere bağlı olup olmadığı, idame

kemoterapi bitiş tarihleri belirlendi. Tedavi boyunca araya giren FNE lara bağlı planlanan tedavi suresindeki gecikme hesaplandı.

3.3.2. Tedavi Protokollerine Göre Febril Nötropeni Epizodlarının Klinik ve Mikrobiyolojik Değerlendirmeleri:

Febril nötropeni epizodları hastaların tedavi protokollerinde görüldükleri fazlara göre ayrıldı. Her fazda kaç febril nötropeni epizodunun olduğu, -varsa- klinik olarak belgelenmiş enfeksiyon odakları, mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon etkenleri (gram pozitif veya gram negatif etkenler), ampirik olarak başlanan antibakteriyel ve/veya antifungal ilaçlar, yapılan tedavi değişiklikleri ve antibiyotik kullanma günleri, bu epizodlara bağlı ölümün gelişip gelişmediği tespit edildi.

3.3.3. Laboratuvar ve Radyografik İncelemeler:

Hastaların tanı sırasında tam kan sayımı, CRP, albümin, tüm febril nötropeni epizodlarının başında tam kan sayımı, CRP, albümin, kan kültürü, katater kültürü, boğaz kültürü, idrar kültürü, rektal sürüntü kültürü üremeleri ile surveyans kültürlerindeki üremeler, bu kültürlerin antibiyogramlarındaki kinolon direnci/duyarlılığı kaydedildi. Ateş odağına yönelik görüntüleme yöntemleri akciğer grafisi, ekokardiyografi, ultrasonografi, tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme raporları geriye dönük tarandı.

3.3.4. İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS 15.0 bilgisayar programında analiz edildi. Tanımlayıcı Değerler “Sayı” ve “Yüzde” olarak belirtildi. Değişkenler ortalama+standart sapma veya median (minimum-maksimum) olarak tanımlandı. Verilerin dağılımına göre sayısal bağımsız veriler ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney u testi, çoklu karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Kategorik veriler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Tüm hastaların toplam febril epizod sayısının, 30 günlük riskli nötropenik gün sayısına oranları ile 1000 izlem günü başına düşen bakteriyemi oranları da hesaplandı. Hastaların tedavi boyunca geçirdikleri febril nötropenik epizodların tanı, tedavi ve prognoz üzerine etkileri univariate ve multivariate logistik regression analiz ile değerlendirildi. Tahmini rölatif risk (Odds ratio) ve 95% confidence interval (95%CI) her bir risk faktörü için ayrı olarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %80 i ALL (n=80), %20 si AML (n=20) olup 80 ALL hastanın yaş ortalaması medyan 5 yaş (minimum-maksimum, 1-17) 20 AML hastanın yaş ortalaması medyan 7 yaş (minimum-maksimum, 1-16 yaş) olarak bulundu. ALL hastalarının 49'u erkek (%62), 31'i kızdı (%38). AML hastalarının 12'si erkek (%60), 8'i kızdı (%40). Lösemi tipine göre ALL hastalarının %72'si pre-B ALL, %11'i B-ALL, %7'si T-ALL, %10'u bifenotipik ALL idi. AML hastalarının %5'i AML-M0, %40'ı AML-M2, %20'si AML-M3, %25'i AML-M4, %5'i AML-M5, %5'i AML-M7 idi.

ALL ve AML li hastaların tanı anı lökosit sayısı, albumin ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 11). Tüm ALL hastalarının 8. Gün periferik yaymalarında steroid yanıtı vardı. Her iki lösemi grubunda 33. Gün kemik iliği yanıtları tüm hastalarda M1 (remisyonunda kemik iliği) olarak değerlendirildi. Toplam 16 (%16) hastada relaps, 8 (%8) hastada kemoterapi sonrası tedavi yanıtı ve enfeksiyon komorbiditesi nedeni ile ölüm tespit edildi. Relaps oranı ALL li hastalarda %10, AML li hastalarda %40 olarak bulunup, relaps oranı açısından her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. ($p<0.05$). Ölüm oranı ALL li hastalarda %5, AML li hastalarda %20 olarak bulunup, ölüm oranı açısından her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 11).

4.1. Bakteriyel enfeksiyon sıklığı:

ALL' li hastalarda tedavi boyunca toplam 195 FNE izlenirken 161 FNE 1 kez, 34 FNE 2 kez saptandı (Şekil 1). Kan kültüründe anlamlı üreme tespit edilen febril epizod sayısı 19 olup 80 ALL li hastanın toplam 14400 riskli tedavi gün

sayısı hesaplandığında 1000 gün başına düşen bakteriyemi oranı 1.3 (95% CI, 0.5–1.5) olarak bulunmuştur. Klinik olarak tedavi boyunca %54 (28/52 epizodun) en sık pnömoni saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak indüksiyon ve konsolidasyon fazında gram pozitif etkenler fazla iken reindüksiyon fazında gram negatif etkenlerin ağırlık oluşturduğu tespit edilmiştir. ALL li hastalarda toplam 85(%21) surveyans kültüründe üreme elde edildi (Tablo 11).

AML' li hastalarda toplam 72 FNE gelişmiş olup 64 FNE 1 kez 8 FNE 2 kez saptandı (Şekil 2). Kan kültüründe anlamlı üreme tespit edilen epizod sayısı 7 olup 20 AML li hastanın toplam 3850 riskli tedavi gün sayısı hesaplandığında 1000 gün başına düşen bakteriyemi oranı 1.8 (95% CI, 1.4–2.2) olarak bulunmuştur. Klinik olarak tedavi boyunca %62 (13/21 epizodun) da en sık gastroenterit saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak ilk indüksiyon fazında gram negatif etkenler fazla iken konsolidasyon ve reindüksiyon fazında gram pozitif etkenlerin ağırlık oluşturduğu tespit edilmiştir. ALL li hastalarda toplam febril epizod sayısının, 30 günlük riskli nötropenik gün sayısına oranı 0,8 (95% CI, 0.6–1.0) olarak bulunurken AML li hastalarda 1,4 (95% CI, 0.9–1.9) olarak hesaplandı. AML li hastalarda toplam 32(%41) surveyans kültür üremesi oldu (Tablo 11).

4.2 ALL li hastalarda Tedavi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi

4.2.1. Protokol 1 Faz 1 ve 2'deki (İndüksiyon Kemoterapisi) Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:

Protokol 1 faz 1’de toplam 47 febril nötropeni epizoduna rastlandı. Bunların 39’u (%83) ilk febril nötropeni epizodu iken 8’i (%17) ikinci febril nötropeni epizodu idi. Bu fazdaki febril nötropeni epizodlarının 14’  (%30) klinik olarak kanıtlanmıştı ve en yüksek oranda görülen klinik odak pnömoni (%58) idi (Tablo 12). Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış 10 kültür üremesi oldu. Bu  remelerden 9’u kan kültüründe saptanırken 1’i katater kültüründe idi. En sık üreyen etken koagülaz-negatif stafilokok oldu. Bu fazda FNE dışında alınan 25 (%30) surveyans kültüründe üreme oldu. Koagülaz-negatif stafilokok en sık üreyen etken idi. Surveyans kültürlerinde kinolon direnci %40 olarak saptandı (Tablo13,14).

Protokol 1 faz 2 de toplam 54 febril nötropeni epizoduna rastlandı. Bunların 42’si (%78) ilk febril nötropeni epizodu iken 12’si (%22) ikinci febril nötropeni epizodu idi. Protokol 1 faz 2’deki febril nötropeni epizodlarının 15’i (%30) klinik olarak kanıtlanmış olup pnömoni (%66) en sık saptanan odaktı (Tablo 12). Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış 8 kültür üremesi oldu. En fazla üreme kan kültüründe izlendi. En sık üreyen etken Difteroid türleriydi. FNE dışında alınan surveyans kültürlerinde 20 (%25)  reme oldu. Bu fazda da en sık surveyans etkeni koagülaz-negatif stafilokok idi. Kinolon direnci %65 olarak belirlendi (Tablo13,14).

Protokol 1 faz 1 ve protokol 1 faz 2’deki febril nötropeni epizodlarında yapılan laboratuvar tetkiklerindeki sonuçlar karşılaştırıldığında protokol 1 faz 2’deki hastaların Hb değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüklük saptanırken, diğer kan sayım parametrelerinde (WBC, trombosit, CRP, albümin) anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p<0.05$) (Tablo 12). Her iki tedavi fazında da ikili antibiyotik

daha sık kullanılmış olsa da protokol 1 faz 2 de ikili antibiyotik kullanımı istatistiksel anlamlı olarak tekli ilaç kullanımına göre daha fazlaydı ($p<0.05$) (Tablo 12). Antifungal kullanımı protokol 1 faz 1 ve faz 2 de benzer oranlarda bulundu.

4.2.2. Protokol M deki Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:

Bu fazdaki toplam 16 febril nötropeni epizodundan 12'si (%75) birinci febril nötropeni epizodu, 4'ü (%25) ikinci febril nötropeni epizodu idi. Klinik odak saptanamadı. Mikrobiyolojik olarak toplam 5 kültür üremesi oldu. En sık kan kültüründe koagülaz-negatif stafilokok üremesi saptandı. Bu fazdaki surveyans kültürlerinin 16'sında bakteri üremesi olurken en sık üreme yerleri kan kültürü ve idrar kültürü, en sık üreyen etkenler ise sırasıyla koagülaz-negatif stafilokok ve *E. coli* idi. Kinolon direnci %37 idi. Protokol M de de ikili antimikrobiyal kullanımı tercih edilmişti. Antifungal kullanım gereksinimi ise sadece %2 olarak bulundu (Tablo 15,16).

4.2.3. Protokol 2 Faz 1 ve 2'deki Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:

Protokol 2 faz 1'de toplam 49 febril nötropeni epizoduna rastlandı. İlk febril epizod sayısı 41 (%83) iken ikinci febril epizod sayısı 8 (%17) idi. Protokol 2 faz 1'deki febril nötropeni epizodlarının 13'ü (%30) klinik olarak kanıtlanmıştı. En yüksek orandaki klinik odak pnömoni (%46) idi. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış 9 kültür üremesi oldu (Tablo 17). En sık kan kültürü ve idrar kültüründe üreme olup üreyen etkenler ise *E. coli* ve *Citrobakter* türleriydi. FNE

dışında alınan 16 (%12,5) surveyans kültüründe üreme oldu. En sık üreyen mikroorganizma *Pseudomonas* türleri idi. Surveyans kültürlerinde kinolon direnci %37 olarak saptandı (Tablo 18,19).

Protokol 2 faz 2'deki toplam 29 febril nötropeni epizodunun ise 27'si (%96) ilk febril nötropeni epizodu iken sadece 2'si (%4) ikinci febril nötropeni epizodu idi. Bu fazdaki febril nötropeni epizodlarının ise 10'u (%37) klinik olarak kanıtlıydı. En yüksek orandaki klinik odak ise pnömoniydi (%40) (Tablo 17). Mikrobiyolojik olarak belgelenmiş 6 kültür üremesi oldu. En fazla üreme idrar kültüründe görüldü. FNE dışında alınan surveyans kültürlerinde 10 (%25) üreme oldu. Bu fazda da en sık surveyans etkeni koagülaz-negatif stafilokok idi. Kinolon direnci %30 olarak belirlendi. (Tablo 18,19).

Protokol 2 faz 2 de de protokol 2 faz 1'dekine göre Hb seviyesinin istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 17). Her iki tedavi fazında da ikili antibiyotik tedavisi tercih edildi. Antifungal kullanımı protokol 1'deki gibi her iki fazda da benzer oranlardaydı (Tablo 17).

4.3. AML li Hastalarında Tedavi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:

4.3.1. Birinci ve İkinci ADE Protokollerinde Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:

Birinci ADE protokolü boyunca toplamda 19 febril nötropenik epizod tespit edildi. Bunların 16'sı (%84) birinci febril nötropenik epizod, 3'ü (%16) ikinci febril nötropenik epizod idi. Hastaların 7'sinde (%36) klinik odak tespit edilebildi. En sık klinik odaklar pnömoni (%42) ve akut gastroenterit (AGE)

(%42) idi (Tablo 20). Mikrobiyolojik olarak belgelenmiş 3 kültür üremesi oldu. Kan kültüründe 2, gaita kültüründe 1 üreme saptandı. Bu protokolde alınan surveyans kültürlerine 9 (%45) üreme oldu. En sık üreyen etken koagülaz-negatif stafilokok idi. Kinolon direnci %55 olarak saptandı (Tablo 21).

İkinci ADE protokolünde görülen 17 febril nötropeni epizodun ise 16'sı (%94) ilk febril nötropeni epizodu iken sadece 1'i (%4) ikinci febril nötropeni epizodu idi. Bu protokoldeki febril nötropeni epizodlarının ise sadece 2'si (%11) klinik olarak kanıtlıydı (Tablo 20). İkinci ADE protokolünde FNE da mikrobiyolojik olarak 2 kan kültürü üremesi olurken her ikisinde de etken koagülaz-negatif stafilokok idi. Alınan surveyans kültürlerinde 10 (%50) üreme oldu. En sık üreme sırası ile kan ve katater kültürlerinde olurken en sık etkenler koagülaz-negatif stafilokok, *Klebsiella* türleri ve *Enterococcus faecum* olarak tespit edildi. Kinolon direnci %70 olarak belirlendi (Tablo 21). Her iki protokolde de ikili antimikrobiyal tedavi tercih edildi. Antifungal kullanımı benzer oranlardaydı. Antimikrobiyal tedavi rejimi seçimleri ve antifungal kullanım oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 20).

4.3.2. MACE Protokolündeki Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:

Bu protokolde toplamda 19 febril nötropenik epizod tespit edildi. Tamamı (%84) birinci febril nötropenik epizod idi. Febril nötropenik epizodların 9'unda (%47) klinik odak tespit edildi. En sık klinik odak akut gastroenterit (AGE) (%77) idi (Tablo 22). Febril nötropeni epizodlarında 1 kültür üremesi oldu. Kan kültüründe elde edilen üremede etken *S. maltophilia* idi. Surveyans kültürlerine 8

(%40) üreme oldu. En sık üreyen etken koagülaz-negatif stafilokok idi (Tablo 23). Kinolon direnci %50 olarak saptandı. Febril nötropeni epizodlarının %85 i ikili antimikrobiyal tedavi ile tedavi edildi. Antitifungal %15 oranda kullanıldı. (Tablo 22).

4.3.3. MIDAC Protokolündeki Febril Nötropenik Epizodların Değerlendirilmesi:

MIDAC protokolünde 14 febril nötropenik epizod tespit edildi. Bunlardan 12'si (%85) birinci febril nötropenik epizod, 2'si (%15) ikinci febril epizod idi. Febril nötropeni epizodlarında 3 (%21) klinik odak tespit edildi. En sık klinik odak akut gastroenterit (AGE) (%66) idi (Tablo 24). MIDAC protokolü boyunca görülen febril nötropeni epizodlarında 2 kültür üremesi oldu. Her iki üreme de kan kültüründeydi. Etkenler ise Enterokok türleri ve *Klebsiella* türleri olarak tespit edildi. Surveyans kültürlerine 5 (%25) üreme oldu. En sık üreyen etken koagülaz-negatif stafilokok idi. Kinolon direnci %80 olarak saptandı (Tablo 25). Febril nötropeni epizodlarının tedavisinde tercih edilen antimikrobiyal rejim ikili antimikrobiyal tedavi idi. Antitifungal %10 oranda kullanıldı. (Tablo 24).

4.4. ALL ve AML Hastalarının Tedavi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodlarda Kullanılan Antibiyotiklerin Değerlendirilmesi:

Febril nötropeni epizodlarının tedavisinde seçilen antibiyotiklerin kemoterapi fazlarına göre değerlendirilmesi yapıldığında ALL hastalarında en sık tercih edilenler;

- Protokol 1 faz 1'de tekli antibiyotik olarak Sulperazon (%54), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Sulperazon (%33) kullanıldığı,

- Protokol 1 faz 2’de tekli antibiyotik olarak Sulperazon (%58), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Sulperazon (%34) kullanıldığı,
- Protokol M de tekli antibiyotik olarak Piperasilin-Tazobaktam (%28), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve İmipenem (%40) kullanıldığı,
- Protokol 2 faz 1’de tekli antibiyotik olarak Sulperazon (%50), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Meropenem (%34) kullanıldığı,
- Protokol 2 faz 2’de tekli antibiyotik olarak Sulperazon (%60), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Sulperazon (%34) kullanıldığı,

tespit edilmiştir (Tablo 26,27).

AML hastalarında ise;

- Birinci ADE protokolünde tekli antibiyotik olarak Meropenem (%35) ve Sefepim (%35), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Meropenem (%80)
- İkinci ADE protokolünde tekli antibiyotik olarak Sulperazon (%50) ve Sefepim (%50), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Meropenem (%40)
- MACE protokolünde tekli antibiyotik olarak Piperasilin-Tazobaktam (%50) ve Meropenem (%50), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Sulperazon (%40)

- MIDAC protokolünde tekli antibiyotik olarak Meropenem (%75), ikili antibiyotik olarak Amikasin ve Sulperazon (%25), Amikasin ve Meropenem (%25) ve Amikasin ve İmipenem (%25) kullanıldığı

tespit edilmiştir (Tablo 28,29).

4.5. ALL ve AML Hastalarının Kemoterapi Fazlarına Göre Febril Nötropenik Epizodlarda ve Surveyans Kültürlerindeki Mikrobiyal Etkenlerin Dağılımı:

ALL de febril nötropeni epizodlarında kültürlerde üreyen etkenler kemoterapi fazlarına göre değerlendirildiğinde;

- Protokol 1 faz 1 de gram pozitif bakteri oranı %65, gram negatif bakteri oranı %35 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitif bakterilerden; koagülaz-negatif stafilokok olduğu görüldü.
- Protokol 1 faz 2 de gram pozitif bakteri oranı %50, gram negatif bakteri oranı %50 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitif bakterilerden; Difteroid türleri, gram negatif bakterilerden *E. coli* dir.
- Protokol M de üretilen etkenlerin tümü gram pozitif bakteriler olup çoğunlukla koagülaz-negatif stafilokok olarak tespit edildi.
- Protokol 2 faz 1 de gram pozitif bakteri oranı %25, gram negatif bakteri oranı %75 olarak bulundu. Başlıca etkenler gram negatif bakterilerden *Klebsiella* türleri ve *E. coli* dir.
- Protokol 2 faz 2 de gram pozitif bakteri oranı %33, gram negatif bakteri oranı %67 olarak bulundu (Tablo 30)(Şekil 3).

ALL de surveyans kültürlerinde üreyen etkenler kemoterapi fazlarına göre değerlendirildiğinde ise;

- Protokol 1 faz 1 de gram pozitif bakteri oranı %66, gram negatif bakteri oranı %34 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitif bakterilerden; koagülaz-negatif stafilokok olduğu görüldü.
- Protokol 1 faz 2 de gram pozitif bakteri oranı %60, gram negatif bakteri oranı %40 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitif bakterilerden; koagülaz-negatif stafilokok gram negatif bakterilerden *E. coli* idi.
- Protokol M de gram pozitif bakteri oranı %56, gram negatif bakteri oranı %44 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitif bakterilerden; koagülaz-negatif stafilokok gram negatif bakterilerden *E. coli* idi.
- Protokol 2 faz 1 de gram pozitif bakteri oranı %38, gram negatif bakteri oranı %62 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitiflerden koagülaz-stafilokok iken gram negatiflerden *Pseudomonas* türleri olarak saptandı.
- Protokol 2 faz 2 de gram pozitif bakteri oranı %60, gram negatif bakteri oranı %40 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitiflerden koagülaz-stafilokoku (Tablo 31)(şekil 4).

AML hastalarında febril nötropeni epizodlarında kültürlerde üreyen etkenler kemoterapi fazlarına göre değerlendirildiğinde; birinci ADE protokolünde gram negatif bakterilerin diğer tüm protokollerde ise gram pozitif bakterilerin hakim etkenler olduğu, bunların arasında ALL li hastalarda olduğu

gibi koagülaz-negatif stafilokokların ön planda olduğu görüldü (Tablo 32) (Şekil 5).

AML hastalarında surveyans kültürlerinde üreyen etkenler kemoterapi fazlarına göre değerlendirildiğinde ise;

- Birinci ADE protokolünde gram pozitif bakteri oranı %78, gram negatif bakteri oranı %22 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitiflerden koagülaz-stafilokoku.
- İkinci ADE protokolünde gram pozitif bakteri oranı %60, gram negatif bakteri oranı %40 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitiflerden koagülaz-negatif stafilokoklar ve *E. faecium*, gram negatiflerden ise *Klebsilla* türleriydi.
- MACE protokolünde gram pozitif bakteri oranı %75, gram negatif bakteri oranı %25 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitiflerden koagülaz- -negatif stafilokoku.
- MIDAC protokolünde gram pozitif bakteri oranı %66, gram negatif bakteri oranı %34 olarak bulundu. Başlıca etken gram pozitiflerden koagülaz-negatif stafilokoklar ve *E. faecium* idi (Tablo 33)(Şekil 6).

ALL li 29(%58) hastada ortalama kinolon direnci saptanırken AML li 11 (%78) hastada kinolon direnci bulundu. ALL li hastalardan 7'si AML li hastaların da 4'ü tedavi başında kinolon duyarlı iken tedavi sonunda ise kinolon direnci geliştirmişlerdi.

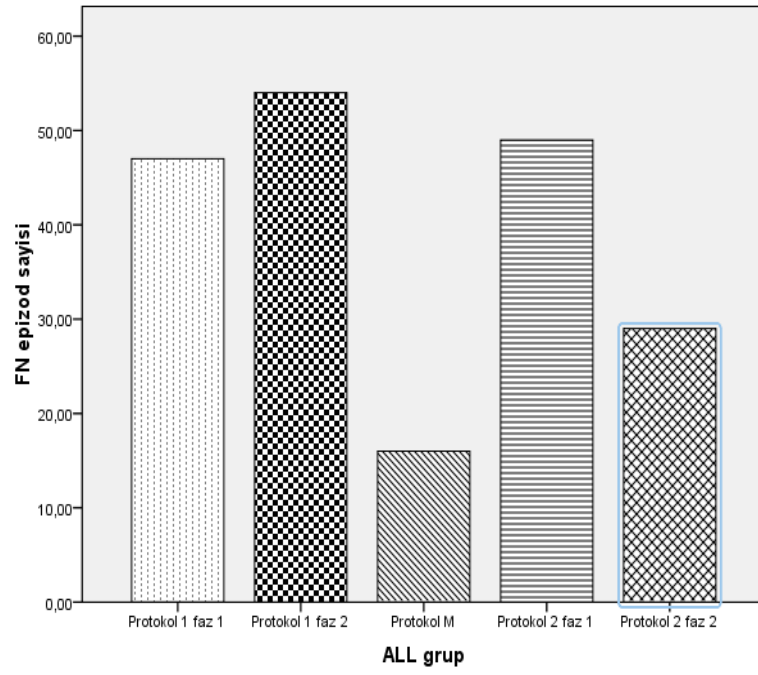
4.6. ALL ve AML Gruplarında Geçirilen Febril Nötropeni Epizodu Sayısına Göre Prognoza Etki Eden Risk Faktörlerinin Değerlendirmesi:

Tüm hasta gruplarında geçirilen febril nötropeni epizodları 3 febril nötropeni epizodundan az ve 3 febril nötropeni epizodundan fazla olarak sınıflandırıldığında; erkek cinsiyet ve kız cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Lösemi tiplerine göre karşılaştırma yapıldığında ise 3 den fazla FNE geçirme oranı AML li hastalarda ALL li hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak 4.1 kat daha fazla bulundu ($p<0.05$). Febril nötropenik epizodlar nedeni ile tedavide görülen gecikme durumu 3 den fazla FNE geçiren olgularda daha az geçiren olgulara göre 5.4 kat istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Relaps durumuna göre karşılaştırma yapıldığında ise 3 den fazla FNE geçirenlerde relaps oranı daha az geçiren olgulara göre 3.9 kat istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Sağkalım durumuna göre karşılaştırma yapıldığında ise 3 den fazla FNE geçirenlerde sağkalım oranı daha az geçiren olgulara göre 4.6 kat istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 34).

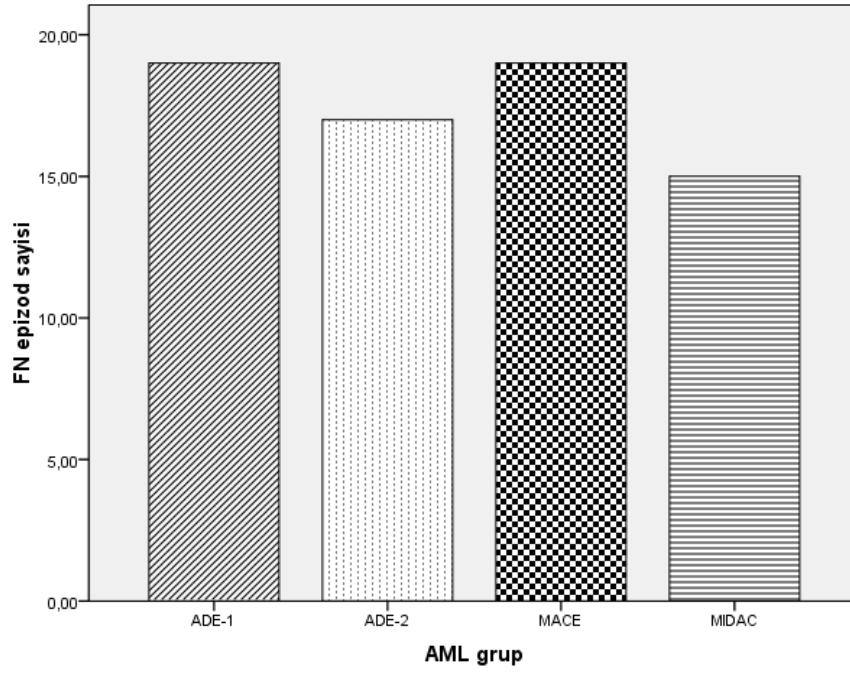
Tablo 11: Demografik veriler

	ALL	AML	p
	n: 80	n: 20	
Yaş (medyan(minimum-maksimum))	5(1-17)	7(1-16)	0.30
Cinsiyet(Erkek/Kız)	49/31	12/8	0.91
Risk grubu (Standart/Yüksek)	57/23	18/2	
Sitogenetik	1 t(9;22) /9 t(12;21)/1 t(1;19)	4 t(8;21)	
İlk tanı WBC (x10.e3/µL)	22068±6028	28351±8930	0.62
İlk tanı CRP (mg/L)	25.8±5.6	32.8±13.8	0.60
İlk tanı Albumin (g/dL)	4.1±0.5	4.0±0.6	0.41
8. gün Periferik Yayma (Yanıt durumu: Var/Yok)	80/0	-	
15. Gün Kemik İliği(M1/M2/M3)	73/5/2	18/2	
33. GÜN Kemik İliği(M1/M2/M3)	80/0/0	20/0/0	
Febril Nötropenik Epizod Sayısı Sayısı(1. FNE/2. FNE)(%)	161(%82)/34(%18)	64(%88)/8(%12)	
Toplam FNE Sayısı	195	72	
30 günlük nötropeni başına FNE sayısı (95% CI)	0.8 (0.6-1.0)	1.4 (0.9-1.9)	
1000 riskli gün başına bakteriyemi oranı (95% CI)	1.3 (0.5-1.5)	1.8 (1.4-2.2)	
ALLBFM 95 Fazlara göre FNE sayıları			
Protokol 1 Faz 1	39/8	-	
Protokol 1 Faz 2	42/12	-	
Protokol M	12/4	-	
Protokol 2 Faz 1	41/8	-	
Protokol 2 Faz 2	27/2	-	
AML MRC 12 Fazlara göre FNE sayıları			
1. ADE	-	16/3	
2. ADE	-	16/1	
MACE	-	19/0	
MİDAC	-	13/2	
Surveyans Kültür (Bakteri Üremesi: Var/Yok)%	85(%21)/310(%79)	32(%41)/46(%59)	
Relaps(Var/Yok)	8/72	8/12	0.003
Ölüm (Var/Yok)	4/76	4/16	0.04

Şekil 1: ALL tedavi fazlarına göre FNE sayıları



Şekil 2: AML tedavi fazlarına göre FNE sayıları



Tablo 12: ALL indüksiyon fazındaki hastaların FNE değerlendirilmesi

	Protokol 1 Faz 1	Protokol 1 Faz2	p
Hb (g/dL)	8.2±1.6	7.6±1.1	0.02
WBC (x10.e3/μL)	1567.5±326.7	1174.2±117.2	0.24
ANS (x10.e3/μL)	224.7±36.6	209.8±41.3	0.78
Plt (x10.e3/μL)	84896.8±11680.8	70620.1±10433.7	0.36
ALB (g/dL)	4.3±0.7	3.8±0.6	0.37
CRP (mg/L)	33.6±7.7	43.1±7.3	0.47
Febril nötropeni sayısı	47	54	
1. FNE (%)	39(%82)	42(%78)	0.54
2. FNE (%)	8(%18)	12(%22)	
Klinik tanı (var/yok)(%)	14(%32)/31(%68)	15(%30)/35(%70)	0.90
Klinik odak			
ÜSYE	5(%34)	4(%26)	0.64
Pnomoni	8 (%58)	10(%66)	
AGE	1(%8)	1(%8)	
Tedavi monoterapi	20(%26)/56(%74)	10(%14)/66(%86)	0.03
Alan/almayan(%)			
Çoklu tedavi	28(%36)/48(%64)	44(%56)/35(%44)	0.02
Alan/almayan(%)			
Antifungal kullanımı	11(%14)/65(%86)	6(%8)/70(%92)	0.15
Alan/almayan(%)			

Tablo 13: ALL indüksiyon fazındaki hastaların FNE kültür üremeleri

	Protokol 1 Faz 1	Protokol 1 Faz2
Mikrobiyolojik odak		
Kan kültürü	9	4
Kateter kültürü	1	1
İdrar kültürü	-	3
Etken		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	-
Alfa hemolitik streptokok	1	-
<i>Bacillus</i> türleri	1	-
<i>Candida albicans</i>	1	-
<i>E. coli</i>	1	2
Koagülaz-negatif stafilokok	4	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	-
Difteroid türleri	-	3
Enterokok türleri	-	1
<i>Klebsiella</i> türleri	-	1
<i>Pseudomonas</i> türleri	-	1

Tablo 14: ALL indüksiyon fazındaki surveyans kültür üremeleri ve kinolon duyarlılığı

	Protokol 1 faz 1	Protokol 1 faz2
Surveyans kültürü	20(%30)/54(%70)	20(%20)/60(%80)
Üreme durumu var/yok (%)		
Üreme yeri		
Kateter kültürü	8	3
Kan kültürü	13	6
İdrar kültürü	4	7
Rektal sürüntü kültürü	-	4
Etken		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1
<i>Bacillus</i> türleri	3	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	-
<i>Klebsiella</i> türleri	1	2
<i>E. coli</i>	1	4
Koagulaz-negatif stafilokok	11	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-
<i>Pseudomonas</i> türleri	2	0
<i>Pseudomonas putida</i>	-	1
Gram negatif basil	1	-
<i>Streptococcus mitis</i>	-	1
<i>Enterococcus faecium</i>	-	3
Kinolon duyarlılığı	10 (%40)/15 (%60)	13 (%65)/7 %(35)
Dirençli /duyarlı (%)		

Tablo 15: ALL protokol M FNE değeriendirilmesi

	Protokol M
Hb (g/dL)	8.3±1.6
WBC (x10.e3/μL)	1567.5±326.7
ANS (x10.e3/μL)	224.7±36.6
Plt (x10.e3/μL)	84896.8±11680.7
ALB (g/dL)	4.3±0.7
CRP (mg/L)	33.6±7.7
Febril nötropeni sayısı	16
1.FNE (%)	12(%75)
2.FNE (%)	4(%25)
Klinik tanı (var/yok)	0/16
Tedavi monoterapi	
Alan/almayan(%)	14(%12)/66(%88)
Çoklu tedavi	6(%8)/74(%92)
Alan/almayan(%)	
Antifungal kullanımı	2(%2)/78(%98)
Alan/almayan(%)	

Tablo 16: ALL protokol M FNE ve surveyans kültür üremeleri

Protokol M	
Mikrobiyolojik odak	
Kan kültürü	3
Katater kültürü	2
İdrar kültürü	-
Etken	
Koagülaz-negatif stafilokok	4
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1
Surveyans kültürü	
Üreme durumu var/yok (%)	16(%20)/63(%80)
Üreme yeri	
Kateter kültürü	3
Kan kültürü	5
İdrar kültürü	5
Rektal sürüntü kültürü	2
Yara yeri kültürü	1
Etken	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1
Difteroid türleri	2
Enterokok türleri	1
<i>E. coli</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Koagülaz-negatif stafilokok	5
<i>Pseudomonas</i> türleri	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
Kinolon duyarlılığı	
Dirençli/duyarlı (%)	6(%37)/10(%63)

Tablo 17: ALL protokol 2 FNE değ erlendirilmesi

	Protokol 2 faz 1	Protokol 2 faz2	p
Hb (g/dL)	10.5±1.8	8.1±2.1	0.001
WBC (x10.e3/�L)	1137.2±123.7	1077.5±116.5	0.74
ANS (x10.e3/�L)	265.4.7±38.1	253.4±55.3	0.85
Plt (x10.e3/�L)	75334.7±8820.7	118840.2 ±27253.1	0.07
ALB (g/dL)	4.4±0.9	4.1±0.8	0.38
CRP (mg/L)	54.8±8.1	43.3±10.6	0.80
Febril nötropeni sayısı	49	29	
1.FNE (%)	41(%84)	27(%94)	0.36
2.FNE (%)	8(%16)	2(%6)	
Klinik tanı (var/yok)(%)	13(%28)/36(%72)	10(%36)/17(%64)	0.60
Klinik odak			
Pnömoni	6(%46)	4(%40)	0.84
Kardit	1(%8)	1 (%10)	
AGE	1(%8)	-	
Diğ�er	5 (%38)	5(%50)	
Tedavi monoterapi	12(%12)/68(%88)	11(%16)/69(%84)	0.66
Alan/almayan(%)			
Çoklu tedavi	37(%46)/43(%56)	14(%18)/66(%82)	0.003
Alan/almayan(%)			
Antifungal kullanımı	15(%14)/65(%86)	1(%12)/79(%88)	0.15
Alan/almayan(%)			

Tablo 18: ALL protokol 2 FNE kültür üremeleri

	Protokol 2 Faz 1	Protokol 2 Faz 2
Mikrobiyolojik odak		
Kateter kültürü	3	2
Kan kültürü	2	1
İdrar kültürü	3	3
Yara yeri kültürü	1	-
Etken		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	-
<i>Acinetobacter</i> türleri	-	1
Alfa hemolitik streptokok	1	-
<i>Candida albicans</i>	1	-
<i>Citrobacter</i>	-	1
<i>E. Coli</i>	2	1
<i>Klebsiella</i> türleri	2	-
Koagülaz-negatif stafilokok	1	1
Nonhemolitik streptokok	-	1
<i>Pseudomonas</i> türleri	1	-

Tablo 19: ALL protokol 2 surveyans kültür üremeleri ve kinolon duyarlılığı

	Protokol 2 Faz 1	Protokol 2 Faz 2
Surveyans kültürü	16(%20)/64(%80)	10(%12)/70(%88)
Üreme durumu var/yok (%)		
Üreme yeri		
Kateter kültürü	3	4
Kan kültürü	5	3
İdrar kültürü	7	2
Rektal sürüntü kültürü	1	1
Etken		
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	-
<i>Enterobacteriaceae</i> türleri	-	1
Enterokok türleri	1	1
<i>E. coli</i>	2	1
Koagülaz-negatif stafilokok	4	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	2
<i>Klebsiella</i> türleri	1	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1	-
<i>Pseudomonas</i> türleri	5	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	-
Kinolon duyarlılığı	6(%37)/10(%63)	3(%30)/7(%70)
Dirençli/duyarlı (%)		

Tablo 20: AML birinci ve ikinci ADE protokollerinde (indüksiyon fazı) FNE değerlendirmesi

	Birinci ADE	İkinci ADE	p
Hb (g/dL)	7.3±1.2	7.5±1.2	0.25
WBC (x10.e3/μL)	1317.5±439.2	819.5±102.2	0.40
ANS (x10.e3/μL)	109.2±35.4	55.7±19.9	0.24
Plt (x10.e3/μL)	31481.6±4501.6	46239.6±12950.1	0.25
ALB (g/dL)	3.5±0.7	3.7±0.5	0.59
CRP (mg/L)	73.8±23.9	64.7±15.3	0.10
Febril nötropeni sayısı	19	17	
1.FE (%)	16(%84)	16(%94)	
2.FE (%)	3(%16)	1(%6)	
Klinik tanı (var/yok)(%)	5(%25)/15(%75)	2(%12)/14(%88)	
Klinik odak			
ÜSYE	1	1	
Pnömoni	2	1	
AGE	2		
Tedavi monoterapi Alan/almayan(%)	5(%25)/15(%75)	2(%10)/18(%90)	
Çoklu tedavi Alan/almayan(%)	13(%65)/7(%35)	15(%75)/5(%25)	
Antifungal kullanımı Alan/almayan(%)	6(%30)/14(%70)	2(%10)/18(%90)	

Tablo 21: AML birinci ve ikinci ADE protokollerinde (indüksiyon fazı) FNE ve surveyans kültür üremeleri

	Birinci ADE	İkinci ADE
Mikrobiyolojik odak		
Kan kültürü	2	2
Gaita kültürü	1	
Etken		
<i>Aspergillus flavus</i>	1	
<i>Candida albicans</i>	1	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	
Koagülaz-negatif stafilokok	1	2
Surveyans kültürü		
Üreme durumu	9(%45)/11(%55)	10(%50)/10(%50)
(Var/yok)(%)		
Üreme yeri		
Kan kültürü	7	4
Katater kültürü		3
İdrar kültürü	1	2
Rektal sürüntü kültürü	1	1
Etken		
<i>Bacillus</i> türleri	1	1
Koagülaz-negatif stafilokok	3	2
Alfa hemolitik streptokok	-	1
<i>Micrococcus</i> türleri	2	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2
<i>E. coli</i>	1	1
<i>Klebsiella</i> türleri	-	2
<i>Stenotrophomas maltofilia</i>	1	1
Kinolon duyarlılığı	5(%55)/4(%45)	7(%70)/3(%30)
Dirençli/duyarlı (%)		

Tablo 22: AML MACE FNE değerlendirmesi

	MACE
Hb (g/dL)	8.3±1.1
WBC (x10.e3/μL)	669.1±48.1
ANS (x10.e3/μL)	88.3±8.1
Plt (x10.e3/μL)	46647.2±851.2
ALB (g/dL)	3.9±0.8
CRP (mg/L)	61.8±12.1
Febril nötropeni sayısı	19
1.FNE	19(%100)
Klinik tanı (var/yok)(%)	9(%45)/11(%55)
Klinik odak	
Pnomoni	2
AGE	7
Tedavi monoterapi	
Alan/almayan(%)	2(%10)/18(%90)
Çoklu tedavi	
Alan/almayan(%)	17(%85)/3(%15)
Antifungal kullanımı	
Alan/almayan(%)	3(%15)/17(%85)

Tablo 23: AML MACE FNE ve surveyans kültür üremeleri

	MACE
Mikrobiyolojik odak	
Kan kültürü	1
Etken	
Staf hominis	1
Surveyans kültürü	8(%40)/12(%60)
Üreme durumu	
(Var/yok)(%)	
Üreme yeri	
Kateter kültürü	3
Kan kültürü	3
İdrar kültürü	1
Gaita kültürü	1
Etken	
Difteroid türleri	1
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Klebsiella</i> türleri	1
Koagülaz-negatif stafilokok	3
<i>Stenotrophomas maltophilia</i>	1
Kinolon duyarlılığı	
Dirençli/duyarli (%)	4(%50)/4(%50)

Tablo 24: AML MIDAC FNE değerlendirmesi

	MIDAC
Hb (g/dL)	8.2±1.1
WBC (x10.e3/μL)	273.1±52.2
ANS (x10.e3/μL)	53.7±17.9
Plt (x10.e3/μL)	33307.7±8063.1
ALB (g/dL)	4.0±0.6
CRP (mg/L)	40.3±10.3
Febril nötropeni sayısı	14
1.FNE	12(%85)
2.FNE	2(%15)
Klinik tanı (var/yok)(%)	3(%21)/11(%88)
Klinik odak	
Pnömoni	1
AGE	2
Tedavi monoterapi	
Alan/almayan(%)	3(%10)/16(%90)
Çoklu tedavi	
Alan/almayan(%)	11(%58)/8(%42)
Antifungal kullanımı	
Alan/almayan(%)	2(%10)/18(%90)

Tablo 25: AML MIDAC FNE ve surveyans kültür üremeleri

	MIDAC
Mikrobiyolojik odak	
Kan kültürü	2
Etken	
Enterokok türleri	1
<i>Klebsialle</i> türleri	1
Surveyans kültürü	
Üreme durumu	5(%25)/15(%75)
(Var/yok)(%)	
Üreme yeri	
Kateter kültürü	1
Kan kültürü	2
İdrar kültürü	1
Rektal kültürü	1
Etken	
<i>Acinetobacter</i> türleri	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Koagülaz-negatif stafilokok	2
Kinolon duyarlılığı	
Dirençli/duyarlı	4(%80)/1(%20)

Tablo 26: ALL tedavi fazlarına göre tekli antibiyotik dağılımı

	P1 faz 1	P 1 faz 2	P M	P 2 faz 1	P 2 faz 2
Sulperazon	17(%54)	7(%58)	3(%22)	6(%50)	6 (%60)
Tazosin	5(%16)	3(%26)	4(%28)	1(%8)	3(%30)
Meropenem	3(%10)		3(%22)	4(%34)	1(%10)
Sefepim	3(%10)	1(%8)	1(%7)		
Siproksin	1(%3)	1(%8)	1(%7)		
Teikoplanin	1(%3)		1(%7)	1(%8)	
Diğer	2(%4)		1(%7)		

Tablo 27: ALL tedavi fazlarına göre ikili antibiyotik dağılımı

	P1 faz 1	P 1 faz 2	P M	P 2 faz 1	P 2 faz 2
Amikasin-Sulperazon	22(%33)	14(%34)	1(%15)	8(%28)	6(%34)
Amikasin-Meropenem	19(%28)	9(%22)	1(%15)	9(%34)	2(%12)
Amikasin-Teikoplanin	6(%9)	4(%10)	1(%15)	6(%18)	1(%7)
Amikasin-Vankomisin	6(%9)	1(%8)	1(%15)	2(%12)	2(%12)
Amikasin-imipenem	3(%7)	1(%8)	2(%40)	1(%8)	1(%7)
Amikasin-Sefepim	3(%7)	4(%10)	-		2(%12)
Meropenem-Teikoplanin	3(%7)	1(%8)	-		3(%16)

Tablo 28: AML tedavi fazlarına göre tekli antibiyotik dağılımı

	ADE-1	ADE-2	MACE	MIDAC
Sulperazon	1 (%15)	1(%50)		
Tazosin	1(%15)		2(%50)	1(%25)
Meropenem	2(%35)		2(%50)	3(%75))
Sefepim	2(%35)	1(%50)		
Siproksin				
Teikoplanin				
Diğer				

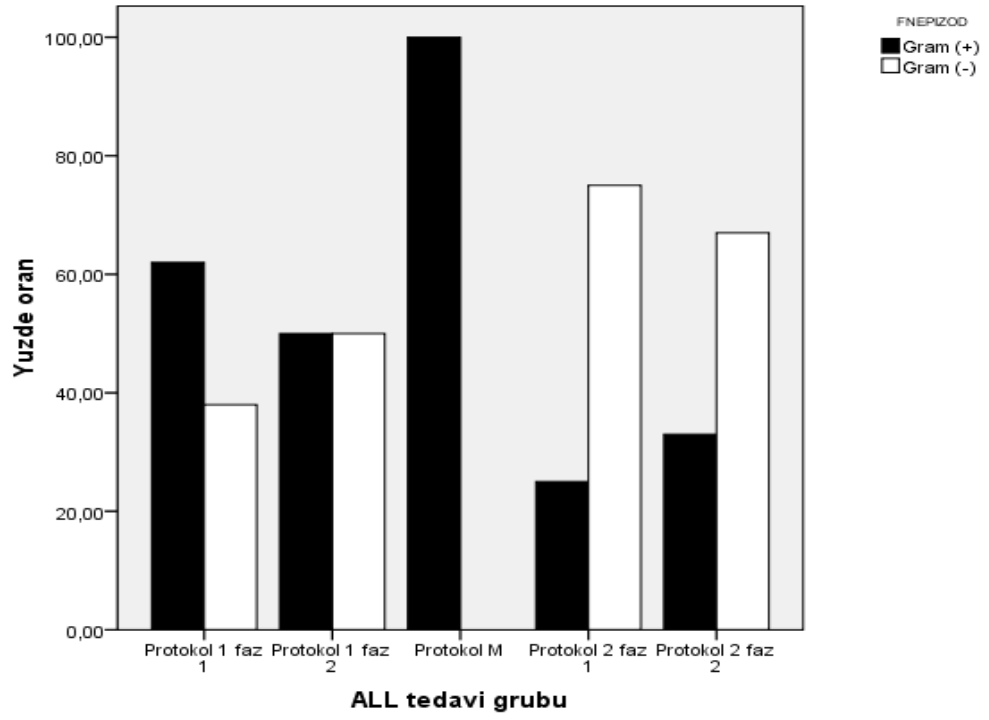
Tablo 29: AML tedavi fazlarına göre ikili antibiyotik dağılımı

	ADE-1	ADE-2	MACE	MIDAC
Amikasin-Sulperazon	1(%5)	3(%20)	4(%40)	3(%25)
Amikasin-Meropenem	8(%80)	6(%40)	3(%20)	3(%25)
Amikasin-Teikoplanin	1(%5)	1(%6)	2(%15)	2(%15)
Amikasin-Vankomisin			1(%10)	1(%10)
Amikasin-imipenem	1(%5)	2(%14)	2(%15)	3(%25)
Amikasin-Sefepim	1(%5)	2(%14)	-	
Meropenem-Teikoplanin		1(%6)	-	

Tablo 30: ALL de tedavi fazlarına göre mikrobiyal etkenlerin dağılımı

Protokol 1 faz 1	Protokol 1 faz 2	Protokol M	Protokol 2 faz 1	Protokol 2 faz 2
Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif
Koagülaz-negatif stafilokok (4)	Difteroid türleri (3)	Koagülaz-negatif stafilokok (4)	Alfa hemolitik streptokok(1)	Koagülaz-negatif stafilokok (1)
Alfa hemolitik streptokok (1)	Enterokok türleri (1)	Mikobakteri chelorea(1)	Koagülaz-negatif stafilokok (1)	Nonhemolitik streptokok(1)
<i>Bacillus</i> türleri (1)				
Toplam: 5 (%66)	Toplam: 4(%50)	Toplam: 5 (%100)	Toplam: 2(%25)	Toplam: 2(%33)
Gram negatif	Gram negatif		Gram negatif	Gram negatif
<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)	<i>Klebsiella</i> türleri (1)		<i>Acinetobacter ursingii</i> (1)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)
<i>E. coli</i> (1)	<i>Pseudomonas</i> türleri (1)		<i>E. coli</i> (2)	<i>Acinetobacter</i> türleri.(1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)	<i>E. coli</i> (2)		<i>Klebsiella</i> türleri (2)	<i>E. coli</i> (1)
			<i>Pseudomonas</i> türleri (1)	<i>Citrobacter</i> (1)
Toplam: 3(%34)	Toplam:4 (%50)		Toplam: 6 (%50)	Toplam:4 (%67)
Mantar			Mantar	
<i>Candida albicans</i> (1)			<i>Candida albicans</i> (1)	
Toplam: 1			Toplam: 1	

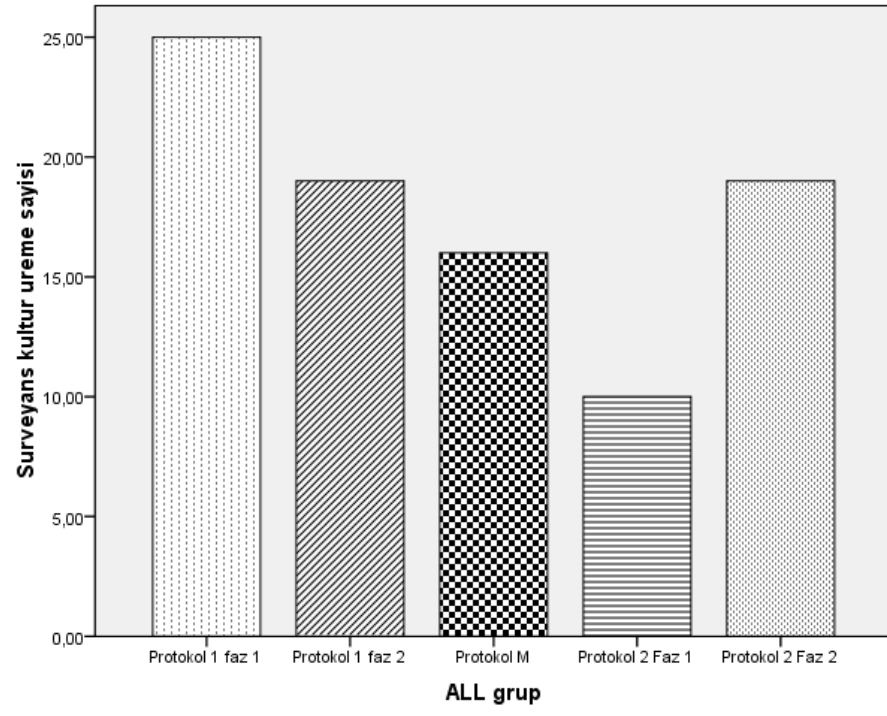
Şekil 3: ALL tedavi fazlarına göre FNE üreyen etkenler



Tablo 31: ALL de tedavi fazlarına göre surveyans kültürlerindeki etkenlerin dağılımı

Protokol 1 faz 1	Protokol 1 faz 2	Protokol M faz 1	Protokol 2 faz 1	Protokol 2 faz 2
Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif
Koagülaz-negatif stafilokok (11)	Koagülaz-negatif stafilokok (8)	Koagülaz-negatif stafilokok.(5) <i>Staphylococcus hominis</i> (1)	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (1)	Koagülaz-negatif stafilokok (3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)				
<i>Staphylococcus hominis</i> (1)				
<i>Bacillus</i> türleri (3)	<i>Streptococcus mitis</i> (1)	Difteroid türleri(2)	Koagülaz-negatif stafilokok (4)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)
	<i>Enterococcus faecium</i> (3)	Enterokok türleri(1)	Enterokok türleri(1)	Enterokok türleri(1)
Toplam 16(%66)	Toplam 12 (%60)	Toplam 9 (%56)	Toplam 6 (%38)	Toplam 6 (%60)
Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif
<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)	<i>Klebsiella</i> türleri (2)	<i>Pseudomonas</i> türleri (1)	<i>Acinetobacter lwoffii</i> (1)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (2)
<i>E. coli</i> (1)	<i>Pseudomonas putida</i> (1)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)	<i>E. coli</i> (2)	<i>Enterobacteriaceae</i> türleri (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	<i>E. coli</i> (4)	<i>E. coli</i> (3)	<i>Klebsiella</i> türleri (1)	<i>E. coli</i> (1)
<i>Pseudomonas</i> türleri (2)				
<i>Enterobacteriaceae</i> türleri(1)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)	<i>Pseudomonas</i> türleri (5)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)		<i>Burkholderia cepacia</i> (1)	<i>Proteus mirabilis</i> (1)	
<i>Klebsiella</i> türleri (1)				
Toplam 8 (%34)	Total 8 (%40)	Toplam 7(%44)	Toplam 10 (%62)	Toplam 4(%40)

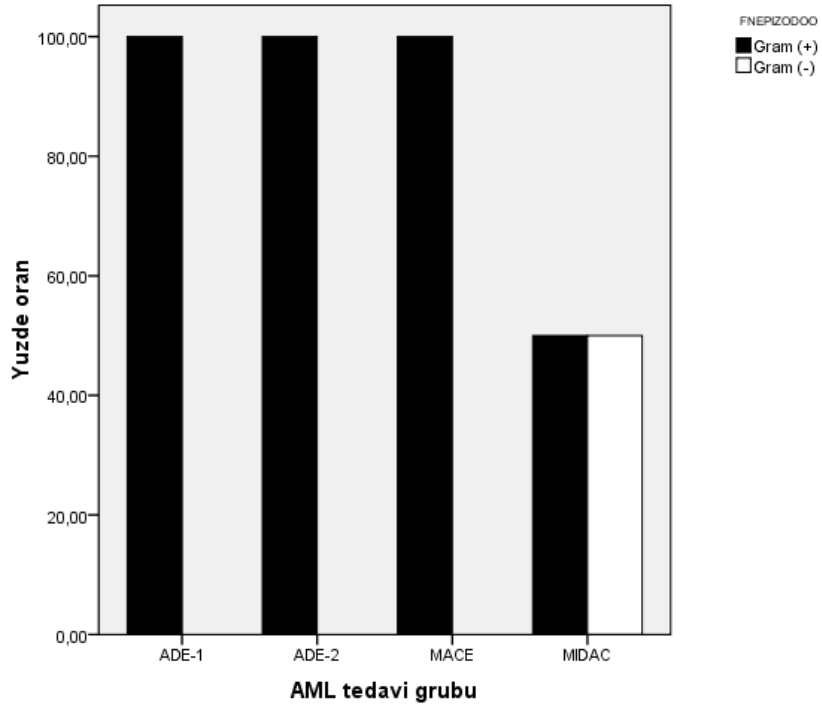
Şekil 4: ALL tedavi fazlarına göre surveyans kültür üremeleri



Tablo 32: AML de tedavi fazlarına göre göre mikrobiyal etkenlerin dağılımı

ADE 1 faz 1	ADE-2 faz 1	MACE faz 1	MIDAC faz 1
Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif
	Koagülaz-negatif stafilokok(2)	<i>Staphylococcus hominis</i> (1)	Enterokok türleri(1)
	Toplam 2	Toplam 1	Toplam 1(%50)
Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)			<i>Klebsiella</i> türleri(1)
Toplam 1			Toplam 1(%50)
Mantar			
<i>Aspergillus flavus</i> (1)			
<i>Candida albicans</i> (1)			
Toplam 2			

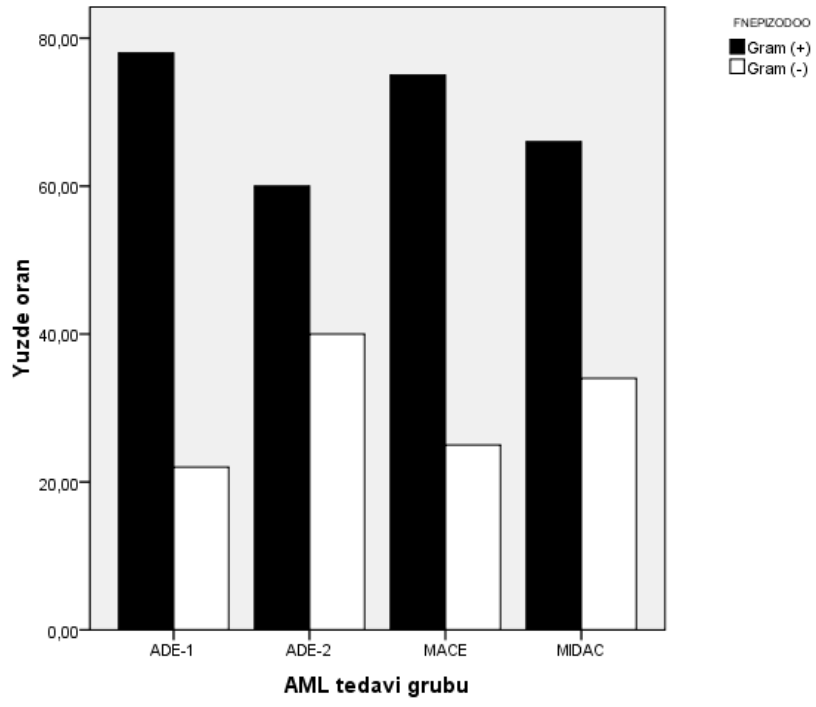
Şekil 5: AML tedavi fazlarına göre FNE üreyen etkenler



Tablo 33: AML de tedavi fazlarına göre surveyans kültürlerindeki etkenlerin dağılımı

ADE 1	ADE-2	MACE faz 1	MIDAC faz 1
Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif	Gram pozitif
Koagülaz-negatif stafilokok (3)	Koagülaz-negatif stafilokok (2)	Koagülaz-negatif stafilokok (3)	Koagülaz-negatif stafilokok (2)
<i>Bacillus</i> türleri (1)	<i>Bacillus</i> türleri (1)	Difteroid türleri (1)	<i>Enterococcus faecium</i> (2)
<i>Enterococcus faecium</i> (1)	<i>Enterococcus faecium</i> (2)	<i>Enterococcus faecium</i> (2)	
Mikrokok türleri (2)	Alfa hemolitik strep (1)		
Toplam 7 (%78)	Toplam 6 (%60)	Toplam 6 (%75)	Toplam 4 (%66)
Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif	Gram negatif
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)
<i>E. coli</i> (1)	<i>E. coli</i> (1)	<i>Klebsiella</i> türleri (1)	<i>Klebsiella pnemoni</i> (1)
	<i>Klebsiella</i> türleri (2)		
Toplam 2 (%22)	Toplam 4 (%40)	Toplam 2 (%25)	Toplam 2 (%34)

Şekil 6: AML tedavi fazlarına göre surveyans kültürlerinde üreyen etkenler



Tablo 34: ALL ve AML de Geçirilen Febril Nötropeni Epizodu Sayısına Göre Prognosa Etki Eden Risk Faktörlerinin Değerlendirmesi

	3 den az FN epizod	3 den fazla FN epizod	Univariate p	Multivariate p	Odds ratio(95%CI)
Cinsiyet					
Erkek	37(%60)	24(%64)	0.89	-	-
Kız	25(%40)	14(%36)			
Lösemi tipi					
ALL	55(%88)	25(%66)			
AML	7(%12)	13(%34)	0.006	0.03	4.1(1.5-11.4)
Tedavide gecikme					
Var	24(%51)	17(%85)			
Yok	25(%49)	3(%15)	0.001	0.01	5.4(1.4-20.9)
Relaps					
Var	5(%8)	11(%24)			
Yok	54(%92)	30(%74)	0.01		3.9(1.2-12.4)
Ölüm					
Var	2(%4)	6(%14)			
Yok	56(%96)	36(%86)	0.04		4.6(0.9-24.4)

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı akut lösemilerinin hastalıksız sağ kalımında izlenen büyük artışta, gelişen hasta bakım hizmetleri ve destek tedavisi yanında çok yüksek dozlarda kombine kemoterapi uygulanmasının önemli rolü vardır. Akut lösemili çocuklarda tedavide başarı ile uygulanan kemoterapilerin en önemli hematolojik yan etkilerinden biri nötropenidir. Lösemi tipine, uygulanan kemoterapi yoğunluğuna ve hastanın farmakogenetik profiline göre nötropeni süresindeki uzama enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Tedavi boyunca gelişen febril nötropenik epizodlar, lösemi tedavisinde aksamaya, geniş spektrumlu antibiyotiklerin organ toksisitesine yol açması ve enfeksiyon etkenlerinin doku ve organlarda oluşturduğu hasar nedeniyle lösemi sağkalımında halen önemli bir morbitide ve mortalite sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle profilaktik antibiyotik kullanımı akut lösemili çocuklarda sağ kalımı artırmakta, febril nötropenik epizod sayısını (özellikle gram negatif etkenlere bağlı), geniş spektrumlu antibiyotik kullanma gereksinimini ve antibiyotik tedavi sürelerini, kemoterapide yaşanan gecikmeleri ve tedavi maliyetlerini azaltmaktadır. Lösemi tedavi protokollerinde tedavi merkezlerinin enfeksiyon durumuna göre nötropenik dönemlerde kinolonlar, trimetoprim-sulfometoksazol ve amoksisilin gibi profilaktik antibiyotikler tercih edilmektedir. Erişkinlerde kemoterapi sonrası nötropenik dönemde siprofloksasin profilaktik kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar bildirilmesine karşılık çocuklarda yan etkileri nedeniyle siprofloksasin profilaksisi ile ilgili az sayıda araştırma vardır(2, 62, 63, 66, 67). IDSA (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu) kılavuzunda akut lösemi indüksiyon tedavisinde ve kök

hücre nakli yapılacak yüksek riskli çocuklarda siprofkolsasin profilaksisi tavsiye edilmektedir(2).

Biz de kliniğimizde 1998 yılından beri akut lösemili olguların nötropenik durumlarında kullandığımız kinolon profilaksisinin bakteriyel enfeksiyon sıklığı ve prognoza etkisini retrospektif verilerimizi toplayarak inceledik.

Bakteriyel enfeksiyon sıklığı konusunda yapılan en kapsamlı çalışma, kemoterapiye bağlı nötropenik dönem boyunca febril epizodların değerlendirildiği prospektif gözlemsel araştırma olup BFM indüksiyon kemoterapisi alan ALL li çocuk hastalar ile yoğun tedavi alan akut lösemi ve kanserli çocuklar ile transplant hastaların kotrimoksazole profilaksisi veya amoksisilin-klavulonat profilaksisi altında toplam febril epizod sayısının, 30 günlük riskli nötropenik gün sayısına oranı ALL indüksiyon tedavisi alan olgularda 0.41 iken yoğun tedavi alan akut lösemili olgularda 1.18 olarak düşük bulduklarını ve profilaksinin etkin olduklarını bildirmişlerdir (3) Bizim araştırmamızda da ALL li hastalarda bu oran 0,8 (95% CI, 0.6–1.0) olarak bulunurken daha yoğun tedavi alan ve daha uzun nötropenik dönemde kalan AML li hastalarda 1,4 (95% CI, 0.9–1.9) olarak benzer oranda tespit edilmiştir. Kotrimoxazole profilaksisi altında kan kültüründe anlamlı bakteri üreme tespit edilen hematolojik malignansili çocuk olguların değerlendirildiği bir başka araştırmada gram pozitif etkenlerin ağırlıklı olduğu ve bakteriyel enfeksiyon oranı 1000 tedavi günü başına 1.5 epizod olarak bildirilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da gram pozitif etkenlerin hakim olduğu, bakteriyel enfeksiyon oranını ise ALL li hastalar için 1000 tedavi gün başına 1.3

(95% CI, 0.5–1.5) epizod, AML li hastalar için 1.8 (95% CI, 1.4–2.2) epizod olarak bulunmuştur.

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda indüksiyon fazında siprofloksasin profilaksisi alan ve almayan 2 grubun karşılaştırıldığı bir araştırmada siprofloksasin profilaksisi almayan gruba göre alan grupta febril epizod geliştirme oranı %23 daha düşük bulunmuştur (69). Bizim araştırmamızda da febril nötropenik epizod geçirme oranı siprofloksasin profilaksisi alan ALL li olgularda AML li olgulara göre %32 daha düşük bulunmuştur. Siprofloksasin profilaksisi verilen AML li çocuklar ile yapılan bir diğer çalışmada ise profilaksinin febril nötropeni, ateşli geçirilen gün, antibiyotik tedavi tercihleri ve mortalite üzerinde bir etkisi görülmemekle birlikte gram-negatif bakteriyemi sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (62). Bir başka tek merkezli bir çalışmada ise; ALL li ve AMLli çocuk hastalardan siprofloksasin kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırılmış; profilaksi alan grubun tedavideki gecikme süresinin 10 gün daha az olduğu bulunmuştur (63). Literatürde kinolon profilaksisinin çocuk ve erişkin hematolojik-onkolojik malignansili olgularda değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında diğer profilaktik antibiyotiklere göre mortalite riskini 0.6-2.3 kat değişen oranlarda azalttığı saptanmıştır (53). Çalışmamızda da ALL de 3 den fazla FNE geçirme oranı % 31 iken AML li olgularda %65 olarak bulunmuştur. AML li olguların çoğunun 3 den fazla FNE geçirmeleri ve buna bağlı olarak kemoterapideki gecikmelerin bu hasta grubunda daha yüksek oranda relaps ve ölüm oranları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Omar ve ark. (70) çalışmasında siprofloksasin profilaksisi alan AML li çocuk hastalarda tedavi fazlarına göre mikrobik etkenler değerlendirildiğinde

indüksiyon fazında %51 gram pozitif, konsolidasyon fazında %58 gram negatif etkenlerin ağırlıkta saptandığını ve streptokok viridansın %45 oranında yüksek tespit edildiğini bildirmişlerdir. Siprofloksasin profilaksisi alan AML li olgularımızda da benzer oranda gram pozitif bakterilerin gözlemlendiği ancak streptokok viridans etkenin sadece surveyans kültüründe 1 olguda saptanması siprofloksasin profilaksisinin streptokok viridans etkeninden koruduğunu düşündürmektedir.

Hematolojik malignansili ve kanserli erişkin ve çocuk hastaların bakteriyemi sıklığı ve etkenlerinin değerlendirildiği 18 ülke, 39 merkezden alınan anket verileri ile literatür derlemesi sonuçlarına göre çocuk olgularda gram pozitif bakterilerin %58, gram negatif bakterilerin %42 oranda saptandığı, gram pozitif etkenlerden koagülaz-negatif stafilokokların %24, gram negatif etkenlerden enterobakterilerin %30 oranında tespit edildiği bildirilmiştir (23). Çalışmamızda ise ALL li hastalarda febril nötropenik epizodlardaki etkenler incelendiğinde gram pozitif:gram negatif oranı protokol 1 faz 1 de %65:%35, protokol 1 faz 2 de %50:%50, protokol M de %100:%0 olarak dağılmasına karşılık protokol 2 faz 1 ve faz 2 de bu oran gram negatif bakteriler lehine sırası ile %25:%75, %33:%66 olarak değişmekteydi. Bunun sebebi olarak önceki fazlarda kullanılan profilaktik siprofloksasinin gram negatif etkinliğinin ön planda olması, protokol 2 başlama kriterleri arasında olan $MNS > 1000/mm^3$ olması nedeniyle bu tedavi fazında siprofloksasin profilaksisine gerek duyulmaması nedeniyle gram negatif etkenlerin yüksek saptandığı düşünülmüştür. AML li hastalarda ise birinci ADE protokolü hariç tüm protokollerde gram pozitif etkenler hakimdi.

Erişkin ve pediatrik yaş grubundan ALL, AML ve diğer lösemili, lenfomali hastaların surveyans kültür üremelerinin değerlendirildiği bir araştırmada afebril dönemde alınan kültürlerden %24 ünde üreme saptanmış olup en sık tespit edilen etkenler koagülaz-negatif stafilokoklar, *E. coli* ve *P. aeruginosa* olduğu bildirilmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde ALL li hastalarda toplam 85 (%21) surveyans kültüründe üreme olurken, AML li hastalarda 32 (%41) surveyans kültüründe üreme tespit edildi. En sık etkenler benzer olarak koagülaz-negatif stafilokoklar, *E. coli* ve *P. aeruginosa* idi.

Mikulska ve ark. (23) derlemesinde hematolojik malignansili ve kanserli hastaların 7 farklı çocuk merkezinden alınan verilerine göre profilaktik tedavileri konusunda bir bilgi olmamakla birlikte çocuk olgularda ampirik antibiyotik tedavide kombine geniş spektrumlu antibiyotiklerin ilk sırada tercih edildiği ve kinolon direncinin %7-32 oranında değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada 31 farklı çocuk ve erişkin merkezlerden elde edilen verilere göre ise kinolon direncinin %18-74 aralığında saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise surveyans kültür üremelerinde kinolon direnci tedavi fazlarına göre değerlendirildiğinde ALL li hastalarda %30-65 arasında değişkenlik gösterirken AML li hastalarda %50-%80 e kadar yükseldiği görüldü. Tedavi fazlarına göre değerlendirildiğinde ALL li olgularda siprofloksasin profilaksisinin yoğun kullanıldığı ilk indüksiyon fazında kinolon direncinin en yüksek oranda olduğu, profilaksinin en düşük oranda kullanıldığı reindüksiyon fazında ise kinolon direncinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Literatürde ise sadece çocuk merkezlerinin değerlendirildiği az sayıdaki araştırmada %7-32 oranında kinolon direnci bildirilirken hem çocuk hem erişkinlerin birlikte değerlendirildiği araştırmalarda yüksek oranda kinolon direnci

saptanmasının erişkin hastalarda kinolon profilaksisinin uzun yıllardır kullanılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda bulduğumuz yüksek kinolon direnci bu konuda yapılacak çocuk araştırmalarındaki kinolon direncine dikkat edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

2010-2012 yılları arasında 62 ALL, 24 AML li çocuğa kemoterapi başlangıcında siprofloksasin, vorikonazol (ALL li hastalara vorikonazol yerine mikafungin) profilaksisi başlanarak bakteriyemi sıklığının profilaksi verilmeyen hastalarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, profilaksi öncesi AML li hastalarda 44, ALL li hastalarda ise 22 enfeksiyon epizodu bulunmuş. Enfeksiyon nedeniyle toplam 7 hasta kaybedilmiş. Profilaksi sonrası ise sadece 10 enfeksiyon epizodu izlenmiş. Hiç mantar enfeksiyonu görülmemiş. Sonuç olarak siprofloksasin ve vorikonazol profilaksisinin yoğun kemoterapi tedavisi gören akut lösemili çocuklarda bakteriyemi sıklığını azalttığı bildirilmiştir (67). Bizim araştırmamızda siprofloksasin almayan hasta grubu yoktu. Bu nedenle tedavide gecikmeye neden olacak FNE sayısı hesaplandı. ALL li hastalarda 3 den az FNE görülme oranının %69 olması bu grupta siprofloksasin profilaksisinin tedavideki gecikmeyi önlediğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızda siprofloksasin profilaksisinin akut lösemili çocuklarda FNE de ciddi morbidite ve mortaliteye neden olacak gram negatif etkenleri azalttığı, buna karşılık gram pozitif enfeksiyonlarda artışa yol açtığı gösterilmiştir. ALL li olgularda 3 den fazla FNE görülme oranının AML li olgulardan düşük bulunması siprofloksasin profilaksisinin bu grupta daha etkin olduğunu düşündürmektedir. Kinolon direnci, profilaksinin yoğun kullanıldığı akut lösemi indüksiyon fazında yüksek oranda bulunurken, daha az kullanıldığı

konsolidasyon ve reindüksiyon fazlarında düşük oranda bulunması bu tür hastalarda gereksiz kinolon kullanımının önemine işaret etmektedir.

Gelecekte lösemi tedavisinde kemoterapi yoğunluğunun azaltılmasının bu hasta grubunda nötropenik dönemlerin kısılmasına ve antimikrobiyal profilaksinin daha az kullanılması ile direnç gelişimi ve ilaç yan etkilerini önleyeceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 80 ALL li, 20 AML li hasta arasında yaş ve cinsiyet, tanı anı lökosit sayısı, albumin ve CRP değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Toplam 16 (%16) hastada relaps, 8 (%8) hastada ölüm tespit edildi. Relaps oranı ALL li hastalarda %10, AML li hastalarda %40 olarak bulunup, relaps oranı açısından her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. ($p<0.05$). Ölüm oranı ALL li hastalarda %5, AML li hastalarda %20 olarak bulunup, ölüm oranı açısından her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

2. ALL' li hastalarda tedavi boyunca toplam 195 FNE izlenirken 161 FNE 1 kez, 34 FNE 2 kez saptandı. Kan kültüründe anlamlı üreme tespit edilen febril epizod sayısı 19 olup 80 ALL li hastanın toplam 14400 riskli tedavi gün sayısı hesaplandığında 1000 gün başına düşen bakteriyemi sayısı 1.3 (95% CI, 0.5–1.5) olarak bulunmuştur. Klinik olarak tedavi boyunca %54 (28/52 epizodun) en sık pnömoni saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak indüksiyon ve konsolidasyon fazında gram pozitif etkenler fazla iken reindüksiyon fazında gram negatif etkenlerin ağırlık oluşturduğu tespit edilmiştir. Hastalarda toplam 85(%21) surveyans kültüründe üreme elde edildi.

3. AML' li hastalarda toplam 72 FNE gelişmiş olup 64 FNE 1 kez 8 FNE 2 kez saptandı. Kan kültüründe anlamlı üreme tespit edilen epizod sayısı 7 olup 20 AML li hastanın toplam 3850 riskli tedavi gün sayısı hesaplandığında 1000 gün başına düşen bakteriyemi sayısı 1.8 (95% CI, 1.4–2.2) olarak bulunmuştur. Klinik olarak tedavi boyunca %62 (13/21 epizodun) da en sık gastroenterit saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak ilk indüksiyon fazında gram negatif etkenler fazla iken

konsolidasyon ve reindüksiyon fazında gram pozitif etkenlerin ağırlık oluşturduğu tespit edilmiştir. ALL li hastalarda toplam febril epizod sayısının, 30 günlük riskli nötropenik gün sayısına oranı 0,8 (95% CI, 0.6–1.0) olarak bulunurken AML li hastalarda 1,4 (95% CI, 0.9–1.9) olarak hesaplandı. AML li hastalarda toplam 32(%41) surveyans kültür üremesi oldu.

4. Protokol 1 faz 1 ve protokol 1 faz 2'deki febril nötropeni epizodlarında yapılan laboratuvar tetkiklerindeki sonuçlar karşılaştırıldığında protokol 1 faz 2'deki hastaların Hb değerleri anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$).

Her iki tedavi fazında da ikili antibiyotik tedavisi daha sık kullanılmış olsa da protokol 1 faz 2 de ikili antibiyotik kullanımı istatistiksel anlamlı olarak tekli ilaç kullanımına göre daha fazlaydı ($p<0.05$)

5. Protokol 2 faz 2 de de protokol 2 faz 1'dekine göre Hb seviyesinin istatistiki anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Her iki tedavi fazında da ikili antibiyotik daha sık kullanılmış olsa da protokol 2 faz 2 de ikili antibiyotik kullanımı istatistiksel anlamlı olarak tekli ilaç kullanımına göre daha fazlaydı ($p<0.05$).

6. AML indüksiyon fazında ikili antibiyotik tedavisi tercih edildi. Antifungal kullanımı benzer oranlardaydı. Antibiyotik tedavi seçimleri ve antifungal kullanım oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

7. ALL indüksiyon ve konsolidasyon fazında FNE sırasında alınan kültürlerde gram pozitif etkenler öne çıkarken reindüksiyon fazında gram negatif

etkenler hakimdi. En sık etkenler gram pozitiflerde koagülaz-negatif stafilokok iken gram negatiflerde ise *E. coli* ve *Klebsiella* türleri oldu.

8. ALL indüksiyon, konsolidasyon ve reindüksiyon fazlarında protokol 2 faz 1 dışındaki surveyans kültürlerinde hakim olan etken gram pozitifler (koagülaz-negatif stafilokok) olarak tespit edildi. Sadece protokol 2 faz 1 de gram negatif etkenler fazla olup en çok *Pseudomonas* türleri üremiştir.

9. AML li hastalarda birinci ADE protokolü hariç indüksiyon ve konsolidasyon fazlarının tümünde gram pozitif etkenler hakimdi.

10. AML li hastalardan alınan surveyans kültüründe en sık etkenlerin indüksiyon ve konsolidasyon fazlarında gram pozitif etkenler (koagülaz-negatif stafilokok) olduğu tespit edildi.

11. Alınan surveyans kültürlerindeki kinolon direnci; ALL li hastalarda %30-65 arasında değişkenlik gösterirken AML li hastalarda %50-80 arasında idi.

12. Üçten fazla FNE geçirme oranı AML li hastalarda ALL li hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak 4.1 kat daha fazla bulundu ($p<0.05$).

13. Tedavide görülen gecikme durumu 3 den fazla FNE geçiren olgularda daha az geçiren olgulara göre 5.4 kat istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$).

14. Relaps oranı 3 den fazla FNE geçirenlerde daha az geçiren olgulara göre 3.9 kat istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).

15. Sağ kalım oranı 3 den fazla FNE geçirenlerde daha az geçiren olgulara göre 4.6 kat istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$).

16. 7. ÖZET

Çocukluk çağı akut lösemilerinde gelişen hasta bakım hizmetleri ve destek tedavileri, yüksek dozlarda kombine kemoterapi uygulamaları ile son yıllarda hastalıksız sağ kalımında büyük artış yaşanmıştır. Akut lösemili çocuklarda kemoterapilerin en önemli hematolojik yan etkilerinden biri nötropenidir. Tedavi boyunca gelişen febril nötropenik epizodlar, tedavide neden olduğu gecikmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin neden olduğu organ toksisitesi ve enfeksiyon etkenlerinin doku ve organlarda oluşturduğu hasarlar nedeniyle önemli bir morbitide ve mortalite sorunudur. Profilaktik siprofloksasin kullanımının ise akut lösemili çocuklarda sağ kalımı artırdığı, febril nötropenik epizod sayısını, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma gereksinimi ve antibiyotik tedavisi sürelerini, kemoterapide yaşanan gecikmeleri dolayısıyla relaps ve ölümleri azalttığı bildirilmektedir. Biz de siprofloksasin profilaksisi alan akut lösemili vakalarda bakteriyel enfeksiyon sıklığını ve prognoza etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda BFM-95 protokolüne göre tedavi edilen 80 ALL li, MRC-12 protokolüne göre tedavi edilen 20 AML li olgunun klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış febril nötropeni epizodları, bu epizodlarda alınan kültürler ve afebril dönemlerde alınan surveyans kültürleri, bu kültürlerde üreyen mikrobiyolojik etkenlerle antibiyogramlardaki kinolon direnci ve kullanılan antibiyotik tedavileri değerlendirildi.

Her iki lösemi grubunda da en sık klinik enfeksiyon odağı olarak pnömoni, en sık mikrobiyolojik etken olarak gram pozitif bakteriler (koagülaz-negatif stafilokok) tespit edildi. Febril nötropenik epizodların tedavisinde geniş

spektrumlu kombine antibiyotiklerin tercih edildiği görüldü. AML de relaps ve ölüm oranlarının ALL li olgulara göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Bu hastalarda 3 ten fazla geçirilen febril nötropenik epizodun tedavi gecikmesini, relaps ve ölümleri artırdığı tespit edildi.

Sonuç olarak, araştırmamızda siprofloksasin profilaksisinin akut lösemili çocuklarda gram negatif etkenleri azalttığı, buna karşılık gram pozitif enfeksiyonlarda artışa yol açtığı gösterilmiştir. ALL li olgularda 3 den fazla FNE görülme oranının AML li olgulardan düşük bulunması siprofloksasin profilaksisinin bu grupta daha etkin olduğunu düşündürmektedir. Kinolon direnci, profilaksinin yoğun kullanıldığı akut lösemi indüksiyon fazında yüksek oranda bulunurken, daha az kullanıldığı konsolidasyon ve reindüksiyon fazlarında düşük oranda bulunması bu tür hastalarda gereksiz kinolon kullanımının önemine işaret etmektedir. Gelecekte lösemi tedavisinde kemoterapi yoğunluğunun azaltılmasının bu hasta grubunda nötropenik dönemlerin kısılmasına ve antimikrobiyal profilaksinin daha az kullanılması ile direnç gelişimi ve ilaç yan etkilerini önleyeceğini düşünmekteyiz.

8. SUMMARY

Patient care and supportive care in childhood acute leukemia and combination chemotherapy in high doses have resulted in a significant increase in disease-free survival in recent years. One of the most important hematologic side effects of chemotherapy in children with acute leukemia is neutropenia. The febrile neutropenic episodes that develop during treatment are an important morbidity and mortality problem due to delays caused by treatment, organ toxicity caused by broad spectrum antibiotics, and damages caused by infectious agents in tissues and organs. The use of prophylactic ciprofloxacin has been reported to increase survival in children with acute leukemia, reduce the number of febrile neutropenic episodes, the need for broad spectrum antibiotics and antibiotherapy durations, relapses and deaths due to delays experienced in chemotherapy. We evaluated the frequency of bacterial infection and the prognostic effect of acute leukemia cases receiving ciprofloxacin prophylaxis.

In our study The clinical and microbiologically proven febrile neutropenic episodes of 80 ALL patient that treated according to BFM-95 protocol and 20 AML patient that treated according to MRC-12 protocol evaluated. also surveillance cultures obtained in these episodes and ,quinolone resistances and used antibiotic treatments were investigated.

In both leukemia groups, pneumonia was the most frequent cause of clinical infection and gram positive bacteria (coagulase-negative staphylococci) were the most frequent microbiological factors. It has been observed that broad spectrum combined antibiotics are preferred in the treatment of febrile neutropenic episodes. Relapse and mortality rates in AML were found to be statistically higher than all cases. It was found that in these patients febrile neutropenic episodes of more than 3, delayed treatment, increased relapse and deaths.

In conclusion, ciprofloxacin prophylaxis in our study has been shown to reduce gram-negative factors in children with acute leukemia, but lead to an increase in gram-positive infections.

The incidence of more than three FNEs in ALL cases was found to be lower than in AML cases, suggesting that ciprofloxacin prophylaxis is more effective in this group. While quinolone resistance is high in the induction phase of acute leukemia in which prophylaxis is heavily used, low availability in less consolidation and reintegration phases indicates the importance of using unnecessary quinolones in such patients. We believe that reducing the intensity of chemotherapy in the treatment of leukemia in the future will prevent resistance development and drug side effects by shortening neutropenic periods and less use of antimicrobial prophylaxis in this group of patients.

9. KAYNAKÇA

1. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. Principles and Practices of Pediatric Oncology Fifth edition Ed Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006:591-644.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases. 2011;52(4):e56-e93.
3. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clinical infectious diseases. 2007;45(10):1296-304.
4. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
5. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(2):83-103.
6. Ries LAG, Smith MA, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. 1999.
7. Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. Cancer genetics. 2011;204(5):227-44.
8. Falini B, Maciejewski K, Weiss T, Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010; 115 (2): 206-214. Blood. 2010;115(18):3776-86.
9. Pui C-H, Williams DL, Raimondi SC, Rivera GK, Look AT, Dodge RK, et al. Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1987;70(1):247-53.
10. Kaya Z, Gursel T, Bakkaloglu SA, Kocak U, Atasever T, Oktar SO. Evaluation of renal function in Turkish children receiving BFM-95 therapy for acute lymphoblastic leukemia. Pediatric hematology and oncology. 2007;24(4):257-67.
11. Behm F. Morphologic and cytochemical characteristics of childhood lymphoblastic leukemia. Hematology/oncology clinics of North America. 1990;4(4):715-41.
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. British journal of haematology. 1976;33(4):451-8.
13. Imbach P. Acute Myelogenous Leukemia. Pediatric Oncology: Springer; 2006. p. 29-39.
14. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: Academic Press; 2016.
15. Schrappe M, Reiter A, Ludwig W-D, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood. 2000;95(11):3310-22.
16. Pui C-H. Childhood leukemias: cambridge university press; 2012.

17. Biral B, Kaya Z, Oguz D, Kocak U, Yenicesu İ, Gürsel T. Akut Lösemili Çocuklarda Antrasiklin Kullanımına Bağlı Kardiyotoksitenin Değerlendirilmesi. *Gazi Medical Journal*. 2018;29(2).
18. Neuman MG, Cameron RG, Haber JA, Katz GG, Malkiewicz IM, Shear NH. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytotoxicity. *Clinical biochemistry*. 1999;32(7):519-36.
19. Billingham M, Bristow M, Mason J, Friedman M, editors. Endomyocardial biopsy findings in Adriamycin-treated patients. PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH; 1976: AMER ASSOC CANCER RESEARCH PUBLIC LEDGER BLDG, SUITE 816, 150 S. INDEPENDENCE MALL W., PHILADELPHIA, PA 19106.
20. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M, Marti FM, Cullen M, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21(suppl_5):v252-v6.
21. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(11):1412-45.
22. Ellis M. Febrile neutropenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1138(1):329-50.
23. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection*. 2014;68(4):321-31.
24. Swerdloff JN, Filler SG, Edwards Jr JE. Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clinical infectious diseases*. 1993;17(Supplement_2):S457-S67.
25. Gabay M, Tanzi M. Guideline for the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology*. 2010;1:115-22.
26. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clinical infectious diseases*. 1999;29(3):515-21.
27. Adelberg DE, Bishop MR. Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Emergency Medicine Clinics*. 2009;27(2):311-31.
28. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Annals of internal medicine*. 1993;119(4):270-2.
29. Cockerill III F, Wilson J, Vetter E, Goodman K, Torgerson C, Harmsen W, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(12):1724-30.
30. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(11):3546-8.
31. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, Griffith J, Wawrose D, Schenkein D, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Annals of internal medicine*. 1999;131(9):641-7.
32. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clinical infectious diseases*. 1996;23(1):40-6.
33. Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18(6):556-8.
34. Allen U, Smith CR, Prober CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *American Journal of Diseases of Children*. 1986;140(5):459-61.

35. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich M, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;23(7):539-44.
36. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *European journal of haematology*. 2005;74(4):297-303.
37. Pizzo PA, Robichaud K, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *The American journal of medicine*. 1982;72(1):101-11.
38. Schimpff S. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *The American journal of medicine*. 1986;80(5C):13-20.
39. Johnson MP, Ramphal R. β -lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;162(4):981-3.
40. Johnson P, Yin JL, Tooth J. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992;30(2):203-14.
41. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Annals of Oncology*. 1991;2(7):485-7.
42. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *The Lancet*. 1992;339(8801):1092-6.
43. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Ünal S, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *International journal of antimicrobial agents*. 1999;13(1):15-9.
44. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(3):CD003038-CD.
45. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, Nicolas P, Collet L, Nordmann P. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo- β -lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microbial Drug Resistance*. 2005;11(3):254-9.
46. Toye B, Krajden S, Fuksa M, Low DE, Pillai DR. Carbapenem resistance in Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(12):1225-6.
47. Chemaly RF, Hanmod SS, Jiang Y, Rathod DB, Mulanovich V, Adachi JA, et al. Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution. *Medicine*. 2009;88(4):211-20.
48. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2001;22(10):651-3.
49. Falcone M, Micozzi A, Pompeo M, Baiocchi P, Fabi F, Penni A, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *Journal of chemotherapy*. 2004;16(6):540-8.
50. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing

remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5684.

51. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(23):3849-54.

52. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75.

53. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Annals of internal medicine*. 2005;142(12_Part_1):979-95.

54. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(10):977-87.

55. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(10):988-98.

56. Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Cancer*. 2006;107(8):1743-51.

57. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *Mass Medical Soc*; 2005.

58. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Current opinion in infectious diseases*. 2011;24(6):545-53.

59. Wingard JR, Eldjerou L, Leather H. Use of antibacterial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2012;19(1):21-6.

60. Krupova I, Kaiserova E, Foltinova A, Kovacicova G, Kiskova M, Krchnakova A, et al. Bacteremia and fungemia in pediatric versus adult cancer patients after chemotherapy: comparison of etiology, risk factors and outcome. *Journal of chemotherapy*. 1998;10(3):236-42.

61. Yousef AA, Fryer CJ, Chedid FD, Abbas AA, Felimban SK, Khattab TM. A pilot study of prophylactic ciprofloxacin during delayed intensification in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2004;43(6):637-43.

62. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T, Fu C, Hoffman JA. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(4):e78-e84.

63. Hallböök H, Lidström A-K, Pauksens K. Ciprofloxacin prophylaxis delays initiation of broad-spectrum antibiotic therapy and reduces the overall use of antimicrobial agents during induction therapy for acute leukaemia: a single-centre study. *Infectious Diseases*. 2016;48(6):443-8.

64. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(10):879-91.

65. Kang J, Wang L, Chen X-L, Triggie DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Molecular pharmacology*. 2001;59(1):122-6.

66. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2008;113(2):376-82.

67. Yeh TC, Liu HC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer*. 2014;120(8):1255-62.
68. Calton EA, Le Doaré K, Appleby G, Chisholm JC, Sharland M, Ladhani SN, et al. Invasive bacterial and fungal infections in paediatric patients with cancer: incidence, risk factors, aetiology and outcomes in a UK regional cohort 2009–2011. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(7):1239-45.
69. Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, Sujjanunt T, Tunyapanit W, Chelae S. Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(3):e94-e8.
70. Al Omar S, Anabtawi N, Al Qasem W, Rihani R. Bacterial Infections in Children With Acute Myeloid Leukemia Receiving Ciprofloxacin Prophylaxis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2017;39(3):e131-e5.
71. Joosten A, Maertens J, Verhaegen J, Lodewyck T, Vermeulen E, Lagrou K. High incidence of bloodstream infection detected by surveillance blood cultures in hematology patients on corticosteroid therapy. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(11):3013-7.