



# Çocuk hematoloji-onkoloji hastalarının febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesi

Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients

Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Cite this article as:** Düzenli Kar Y, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 213-20.

## Öz

**Amaç:** Febril nötropeni, kemoterapi alan hematoloji-onkoloji hastalarında hastalık ve ölümün en önemli nedenidir. Bu çalışmanın amacı maliniteli çocuk hastaların febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Malinite nedeni ile 2010 ve 2015 yılları arasında kemoterapi verilen 68 çocuk hastanın dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ölçümleri, enfeksiyon odakları ve kültürde üreyen mikroorganizmaların sıklığı incelendi. Ayrıca kemoterapi dönemlerine göre febril nötropenik atak sıklığı araştırıldı.

**Bulgular:** İki yüz febril nötropenik atağın 81'inde (%40,5) klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı 73'ünde (%36,5) mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı vardı. Atakların 46'sında (%23) herhangi bir enfeksiyon odağı bulunamadı. Klinik olarak en sık görülen enfeksiyon odağı mukozit (%33,4) ve pnömoni (%24,7) idi. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon ataklarının 55'inde (%75,3) kan kültüründe mikroorganizma izole edildi. Kan kültüründe en sık izole edilen etken gram negatif mikroorganizmalardı (%47,2). Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda C-reaktif protein düzeyi klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlardan ve nedeni bilinmeyen ateş ataklarından yüksekti ( $p<0,05$ , her ikisi için). Altta yatan en sık malinite akut lenfoblastik lösemi idi (%73,5). Bu hastalarda febril nötropeni ataklarının büyük bir bölümü (%34,6) reindüksiyon döneminde gelişti. Dokuz (%13,2) hasta nötropenik sepsis nedeni ile kaybedildi.

**Çıkarımlar:** Febril nötropeni maliniteli çocuk hastalarda önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. C-reaktif protein düzeyleri, enfeksiyon odağı gösterilemeyen febril nötropenide bakteriyel enfeksiyonu tahmin etmede bir göstergesi olabilir. Bizim merkezimizde en sık izole edilen ajanlar gram negatif mikroorganizmalar oldu. Her merkezin kendi mikrobiyal florasını belirlemesi yaşam oranlarının iyileşmesinde faydalı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, febril nötropeni, malinite

## Abstract

**Aim:** Febrile neutropenia is an important cause of mortality and morbidity in hematology-oncology patients undergoing chemotherapy. The objective of this study was to evaluate febrile neutropenic episodes in children with malignancy.

**Material and Methods:** Sixty-eight children who received chemotherapy for malignancy between 2010 and 2015 were retrospectively reviewed. The demographic characteristics, laboratory data, infection foci, and frequency of microorganisms grown in culture were examined. Also, the frequency of febrile neutropenic attacks was investigated according to the chemotherapy periods.

**Results:** Of the total 200 episodes, 81 (40.5%) were clinically documented, and 73 (36.5%) were microbiologically documented infections. Fever of unknown origin was observed in 46 (23%) episodes. The most frequently clinically documented focus were mucositis (33.4%) and pneumonia (24.7%). Blood culture was positive in 55 (75.3%) episodes of microbiologically documented infections. The most commonly isolated microorganisms in blood culture were Gram-negative bacteria (47.2%). C-reactive protein levels in microbiologically documented infections were higher than in clinically documented infections, and fever of unknown origin ( $p<0.05$ , for both). The most common underlying malignancy was acute lymphoblastic leukemia (73.5%). The highest proportions (34.6%) of febrile neutropenic episodes were observed during the reinduction period for these children. Nine (13.2%) children died of neutropenic sepsis.

**Conclusions:** Febrile neutropenia continues to be an important cause of mortality in pediatric patients with malignancy. C-reactive protein levels may be an indicator for predicting bacterial infection in children with febrile neutropenia without apparent focus. The most frequently isolated agents in our center were Gram-negative microorganisms. Determining the microbial flora of each center may be beneficial to improving survival rates.

**Keywords:** Children, febrile neutropenia, malignancy

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Zeynep Canan Özdemir E-posta / E-mail: efecanan@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received:** 05.01.2017 **Kabul Tarihi / Accepted:** 23.06.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.5312

## Giriş

Kemoterapinin en önemli komplikasyonlarından biri febril nötropenidir ve ölümü etkileyen önemli bir etmendir. Geçmiş yıllarda çocuk hastalarda febril nötropeni ile ilişkili ölüm oranı %90'ların üzerinde iken, günümüzde ölüm oranlarının belirgin şekilde azaldığı bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ölüm oranı %0,7 ile %3,9 arasında değişmektedir (1, 2). Ölüm oranlarındaki düşme, bakım koşullarının iyileşmesi, destek tedavilerdeki olumlu gelişmeler, güçlü antibiyotik ve antifungal ajanların kullanılmaya başlanması ile açıklanmaktadır (3).

Febril nötropenide enfeksiyon etkenlerinin zaman içinde dağılımında farklılık olduğu gözlenmektedir. Gram negatif etkenler 1970'lerin başlarında daha sıklıkla gözlenirken 1990'ların başından itibaren gram pozitif etkenler daha fazla görülmeye başlanmıştır (4). Ancak son yıllarda gram negatif etkenlerin sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (5-8). Erken dönemde uygun antibiyotik tedavisinin başlanması hastalık ve ölümü azaltmaktadır. Bu nedenle etken olan mikroorganizmaların sıklığının belirlenmesi ölümü azaltma açısından önem taşımaktadır. Uygulanan kemoterapi protokolünde febril nötropeni ataklarının daha sıklıkla geliştiği dönemlerin ortaya konması, ampirik antibiyotik kullanımı gibi yaklaşımların ölümün azaltılmasına belirgin katkı sağladığı bildirilmektedir (3).

Bu çalışmada; kemoterapi alan maliniteli çocuklarda gelişen febril nötropeni ataklarındaki enfeksiyon odakları, enfeksiyon odaklarına göre kan sayımı ve akut faz reaktanlarındaki değişiklikler, etken olan mikroorganizmaların sıklığı araştırılmış, protokol dönemlerine göre febril nötropeni sıklığı incelenmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

Ocak 2010 ve Aralık 2015 tarihleri arasında malinite tanısıyla izlenen, yaşları 1-18 arasında değişen, akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloblastik lösemi (AML), lenfoma ve solid tümörü olan 68 çocuk hasta çalışmaya alındı. Dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $<500/\text{mm}^3$  ya da 48 saat içinde  $500-1000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda aksiller yoldan ölçülen ateşin bir kez  $>38^\circ\text{C}$  olması ya da bir saatten uzun süreyle  $>37,5^\circ\text{C}$  olması febril nötropeni (FEN) olarak kabul edildi (9, 10). Febril nötropeni atakları; klinik olarak tanımlanmış (KOT), mikrobiyolojik olarak tanımlan-

mış (MOT) enfeksiyonlar ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olarak sınıflandırıldı. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon olarak tanımlandı. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanamayan ya da kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon olarak tanımlandı (10). Gösterilebilmiş klinik ve mikrobiyolojik enfeksiyon bulgusu olmadan, gelişen izole ateş NBA olarak tanımlandı (10). Tek kültürde cilt florasına ait olan koagülaz negatif stafilokok, *Micrococcus species*, *Corynebacterium species* üremeleri kirlenme olarak kabul edildi. Farklı zamanlarda alınan iki kültürde aynı mikroorganizmanın üremesi anlamlı kabul edildi (11). İdrar kültüründe  $\geq 100\ 000$  koloni bakteri ya da  $\geq 1\ 000$  koloni mantar üremesi anlamlı kabul edildi (12). Enfeksiyon odaklarına göre hastalar gruplandırıldı. Gruplar arasında beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı incelendi. Akut lenfoblastik lösemi hastaları ALL IC BFM 2009 (Intercontinental Berlin Frankfurt Münster), AML hastaları AML BFM 2004 ve AML BFM 2013 protokolü, lenfoma hastaları NHL BFM 95 protokolü, solid tümörü olanlar tümörün tipine göre farklı kemoterapi protokolleri almışlardı. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının indüksiyon, konsolidasyon, yoğunlaştırma ve idame tedavilerinde oluşan febril nötropenik atak sayıları incelendi.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 80558721/G-05 numarası ile 04.01.2017 tarihinde etik kurul onamı alındı.

## İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel değerlendirmeler statistical packaged software (SPSS 21; Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Hastaların niteliksel özellikleri tablolarda sayı (n) ve sıklık (%) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırmalarda ortanca ve %25-75 aralığı (Inter-Quartile Range, çeyrekler arası genişlik, 25p-75p) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı.  $P<0,05$  olması anlamlı kabul edildi. Kruskal Wallis testi ile gruplar arasında anlamlı fark bulunan CRP değişkeni için, ikili grup karşılaştırmaları Mann Whitney U

test ile yapıldı ve daha sonra test sonuçları Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi.  $P < 0,016$  olması anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Altmış sekiz çocuk hastanın 200 FEN atağı değerlendirildi. Hastaların 50'si (%73,5) ALL, sekizi (%11,8) AML, yedisi (%10,3) non-Hodgkin lenfoma, biri (%1,5) Hodgkin lenfoma, biri (%1,5) nöroblastom, biri (%1,5) Wilms tümörü idi. Hastaların 33'ü (%48) kız, 35'i (%52) erkek cinsiyette, ortalanca yaşları 3,4 (5,7-11,9) yıl, hasta başına gelişen ortalanca febril nötropenik atak sayısı iki (2-4) idi. Hastaların 12'sinin (%17,6) santral venöz kateteri vardı. Ortanca ateş süresi üç (3-6) gün, sedimentasyon hızı 57 (3-131) mm/saat, CRP 2,03 (0,03-22) mg/dL idi. Febril nötropeni ataklarının 81'inde (%40,5) klinik olarak tanımlanmış, 73'ünde (%36,5) mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı gösterildi. Atakların 46'sında (%23) enfeksiyon odağı gösterilemedi. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar ölçümleri Tablo 1'de gösterildi.

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon odakları içerisinde en sık görülenler mukozit (%33,4) ve pnömoni (%24,7) idi. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon ataklarının 55'inde (%75,3) kan kültüründe, 17'sinde (%23,3) idrar kültüründe mikroorganizma izole edildi. Bir hastada viral seroloji pozitifliği saptandı. Bu hastada indüksiyon tedavisi sırasında parotit ve tüm vücutta yaygın döküntü gelişti. Parvovirus IgM tipi antikor pozitifliği saptandı. Febril nötropeni ataklarında saptanan enfeksiyon odakları Tablo 2'de gösterildi.

Kan kültüründe mikroorganizma izole edilen 55 atağın 26'sında (%47,2) gram negatif, 21'inde (%38,2) gram pozitif, beşinde (%9,1) fungal etken izole edildi. Atakların üçünde (%5,5) polimikrobiyal üreme oldu. Gram negatif etkenler içerisinde en sık görülenler *Klebsiella türleri* (%30,8), gram pozitif etkenler içerisinde en sık görülenler *Staphylococcus türleri* (%85,7) idi. Fungal etkenler içerisinde en sık izole edilen etken ise *Candida türleri* (%80) oldu. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış atakların 17'sinde (%23,3) idrar kültüründe mikroorganizma izole edildi. İdrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizma *E.coli* idi. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda etken olan mikroorganizmaların dağılımı Tablo 3'de gösterildi. Dokuz hasta (%13,2) kaybedildi. Kaybedilen olguların üçü infantil lösemi, bir tanesi ise Down sendromlu ALL hastası idi. İki hasta fungal sepsis,

**Tablo 1. Enfeksiyon odaklarının dağılımı ve sıklığı**

Cinsiyet: n (%)	Kız: 33 (%48) Erkek: 35 (%52)
Malinite tipi: n (%)	ALL: 50 (%73,5) AML: 8 (%11,8) Lenfoma: 8 (%11,8) Solid tümör: 2 (%2,9)
Kateter takılan hasta sayısı: n (%)	12 (%17,6)
Yaş (yıl)	3,41 (5,75-11,9) <sup>a</sup>
Hasta başına gelişen FEN sayısı	2 (2-4) <sup>a</sup>
Ateş süresi (gün)	3 (3-6) <sup>a</sup>
Beyaz küre sayısı (/mm <sup>3</sup> )	700 (400-1200) <sup>a</sup>
Mutlak nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	100 (0-300) <sup>a</sup>
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	57 (23-86) <sup>a</sup>
C-reaktif protein düzeyi (mg/dL)	2,03 (0,03-6) <sup>a</sup>
Klinik olarak tanımlanmış FEN (n/%)	81(%40,5)
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış FEN (n/%)	73(%36,5)
Nedeni bilinmeyen ateş (n/%)	46 (%23)

ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut myeloblastik lösemi; FEN: Febril nötropenik atak; n: hasta sayısı; %:sıklık; <sup>a</sup>ortalanca (%25-75 aralığı)

**Tablo 2. Enfeksiyon odaklarının dağılımı ve sıklığı**

Enfeksiyon odağı	Sayı (n)	Sıklık (%)
Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	81	40,5
Mukozit	27	33,4
Pnömoni	20	24,7
Yumuşak doku	10	12,3
Tonsillit/sinüzit	8	9,9
Gastroenterit	7	8,6
Anal apse/yara	3	3,7
Zona	3	3,7
Herpes labialis	2	2,5
Diş absesi	1	1,2
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	73	36,5
Kan kültürü	55	75,3
İdrar kültürü	17	23,3
Seroloji	1 <sup>a</sup>	1,4
Nedeni bilinmeyen ateş	46	23

<sup>a</sup>Paravovirus IgM pozitifliği

yedi hasta gram negatif bakteriyel sepsis nedeni ile kaybedildi.

Hastalar enfeksiyon odaklarına göre gruplandırılarak beyaz küre, MNS, sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri

**Tablo 3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda etken olan mikroorganizmaların dağılımı**

Enfeksiyon odağı	Sayı (n)	Sıklık (%)	
<b>Gram negatif etkenler</b>	<b>26 (47,2%)</b>	<i>E. Coli</i>	12
<i>K.pneumoniae</i>	6	<i>Klebsiella spp</i>	2
<i>Klebsiella spp.</i>	2	<i>E.cloacae</i>	2
<i>A.baumannii</i>	5	<i>C.albicans</i>	1
<i>S. maltophilia</i>	4	<b>Viral seroloji</b>	<b>1 (%1,4)</b>
<i>E.cloacae</i>	4	Parvovirus	1
<i>E. coli</i>	3		
<i>P.aeruginosa</i>	2		
<b>Gram pozitif etkenler</b>	<b>21 (%38,2)</b>		
<i>Staphylococcus spp.</i>	9		
KNS	8		
<i>E.faecium</i>	2		
MRSA	1		
<i>S. pneumoniae</i>	1		
<b>Polimikrobiyal</b>	<b>3 (%5,5)</b>		
<i>Streptococcus spp+C.parapsilosis</i>	1		
KNS+Weeksolla virosa	1		
<i>E.cloacae+K.pneumoniae</i>	1		
<b>Fungal etkenler</b>	<b>5 (%9,1)</b>		
<i>Candiada spp.</i>	4		
<i>G.capitatum</i>	1		

*A.baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *C.albicans*: *Candida albicans*; *C.parapsilosis*: *Candida parapsilosis*; *E.cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E.coli*: *Escherichia coli*; *E.faecium*: *Enterococcus faecium*; *G.capitatum*: *Geotrichum capitatum*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; KNS: *Koagülaz negatif staphylococcus aureus*; MRSA: *Methisilin dirençli staphylococcus aureus*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*

**Tablo 4. Enfeksiyon odaklarına göre beyaz küre, mutlak nötrofil sayısı, sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein düzeylerinin karşılaştırması**

	KOT	MOT	NBA	p <sup>a</sup>
Beyaz küre sayısı	800 (400-1 300)	700 (400-1 100)	800 (500-1 200)	>0,05
MNS	100 (0-400)	100 (0-250)	200 (0-500)	>0,05
Sedimantasyon hızı	53 (17-86)	61 (29-90)	55 (25-73)	>0,05
CRP düzeyi	2,02 (0,3-5,31)	3,46 (0,45-8,34)	0,98 (0,3-4,5)	<0,05

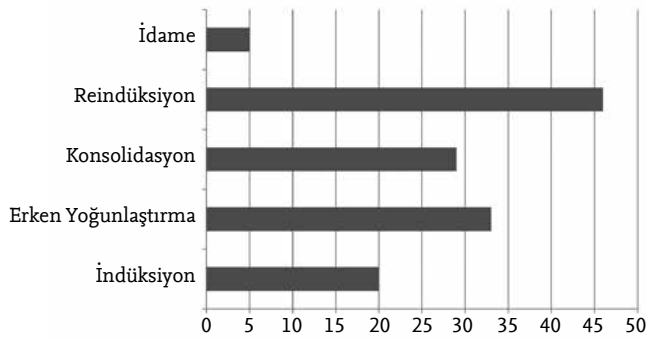
CRP: C-reaktif protein; KOT: Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon; MNS: Mutlak nötrofil sayısı; MOT: Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon; NBA: Nedeni bilinmeyen ateş, <sup>a</sup>Kruskall Wallis test

karşılaştırıldı. Her üç grup arasında beyaz küre sayısı, MNS ve sedimantasyon hızı açısından farklılık yoktu ( $p>0,05$ , hepsi için). C-Reaktif protein düzeyleri, açısından üç grup arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu ortaya çıkarmak için Mann Whitney U test sonuçları Bonferroni düzeltilmesi yapılarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda, klinik olarak tanımlanmış ve enfeksiyon odağı bilinmeyenlere göre CRP değerinin daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,014$ ,  $p=0,09$ ).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında gelişen 133 atağın 20'si (%15) indüksiyon döneminde, 33'ü (%24,8) erken yoğunlaştırma döneminde, 29'u (%21,8) konsolidasyon döneminde, 46'sı (%34,6) reindüksiyon, beşi (%3,8) idame döneminde gelişti. Kemoterapi dönemlerine göre FEN atak sıklığı Şekil 1'de görülmektedir.

#### Tartışma

Febril nötropeni, altta yatan malin hastalık ve tedavisi sırasında gelişen bağışıklık yetersizliği nedeniyle



**Şekil 1.** Kemoterapi dönemlerine göre febril nötropenik atak sıklığı

le oluşan yaşamı tehdit eden bir sorundur. Özellikle steroid alan nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt elde edilemediği için, ciddi bir enfeksiyonun minimal belirtilerle ortaya çıkabileceği, bu hastalarda sıklıkla enfeksiyonun tek bulgusunun ateş olabileceği ya da ateş olmadan da nötropenik hastanın enfekte olabileceği, ateşin subfebril seyredebileceği unutulmamalıdır (13). Bu nedenle kemoterapi almakta olan nötropenik hastalarda febril nötropeni tanısının hızla konarak uygun tedavinin erken dönemde başlanması yaşam kurtarıcıdır. Günümüzde gelişmiş laboratuvar tekniklerinin kullanılmasına rağmen halen FEN ataklarının %15-79'unda ateş etkeni gösterilememektedir (14-16). Mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon sıklığı ise %17-28,7 arasında değişmektedir (17-20). Ülkemizden yapılan çalışmalarda nedeni bilinmeyen ateş sıklığı %15-50, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon sıklığı %28-35, kan kültürü pozitiflik oranı ise %12 ile %32,4 arasında değişmektedir (21-23). Bizim çalışmamızda nedeni bilinmeyen ateş sıklığı %23, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon sıklığı %36,5, tüm ataklar içinde kan kültürü pozitiflik oranı %27,5 olup ülkemizdeki veriler ile benzerdi (Tablo 3).

Febril nötropenide etken olan mikroorganizmaların sıklığı zaman içerisinde değişiklik göstermektedir. Ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde de farklılıklar görülebilmektedir. Ülkemizde 2004 yılında 24 merkezin katıldığı 829 febril nötropenik atağın değerlendirildiği ileriye dönük bir çalışmada; atakların %32'sinde mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptandığı, %21'inde bakteriyemi saptandığı, gram pozitif etkenlerin daha sık izole edildiği bildirilmiştir (24). Ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda da, gram pozitif etkenlerin sıklığını Baysallar ve ark. (22) %69, Özdemir ve ark. (23) %63,8, Akçay ve ark. (25) %70, olarak bildirmişlerdir.

Bir çalışmada gram pozitif ve negatif etkenlerin eşit sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (26). Tezcan ve ark. (27) yaptıkları çalışmada 1996-2004 yılları arasında gram pozitif mikroorganizma sıklığının daha fazla olduğunu ancak 2000-2004 yılları arasında gram negatif mikroorganizma sıklığının artma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Türkiye'den 18 yıllık deneyimin aktarıldığı bir çalışmada da gram negatif mikroorganizma sıklığının %52 olduğu bunların %41'inde bakteriyemi olduğu bildirilmiştir (28).

Dünyada yapılan çalışmalarda son yıllarda gram negatif mikroorganizmaların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (5-8). Dizinde en sık görülen gram negatif etkenler *E. coli* ve *Klebsiella türleri* iken gram pozitif etkenler *Stafilokok türleri*'dir (22, 25, 29). Bizim çalışmamızda da mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar içerisinde gram negatif mikroorganizmalar daha sık görülmüş olup sıklığı %47,2 olarak bulundu. Gram negatif etkenler içinde en sık görülenler *Klebsiella türleri* (%30,8), gram pozitif etkenler içerisinde en sık görülenler ise *Stafilokok türleri* (%85,7) idi. Gram negatif etkenlerin artışında, florokinolon profilaksisinin yaygın kullanımı sonucunda genişletilmiş spektrumda  $\beta$ -laktamaz salgılayan Enterobacteriaceae, çoklu ilaç direnci olan *P. aeruginosa* ve *A.baumannii* türlerinin artışının rol oynayabileceği öne sürülmüştür (5). Bunun yanında hastane ve toplumdaki mikrobiyal floradaki farklılıklar da etken olan mikroorganizmaların sıklığını etkileyen bir etmen olabilir. Fungal enfeksiyon sıklığı da merkezlere göre farklılık göstermektedir. Fungal enfeksiyon sıklığını Tezcan ve ark. (27) %5,2, Kebudi ve ark. (24) %6,4, Aslan ve ark. (30) %24,7, Viscoli ve ark. (31) %9 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da fungus sıklığı %10 olarak bulundu. En sık izole edilen fungal etken *Candida türleri* idi (Tablo 3). Dizinde en sık saptanan enfeksiyon odağı oral mukozit, yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni ve gastroenterit idi (29, 32). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık saptanan enfeksiyon odağı mukozit, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonları idi (Tablo 2). İki yüz febril nötropenik atakta idrar yolu enfeksiyonu sıklığı %8,5 olup dizindeki oranlar ile benzerdi (23, 25).

Bir akut faz reaktanı olan CRP, uzun yıllardır enflamasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. Enflamasyonun başlangıcından 4-6 saat sonrasında bile serum düzeyi artmaya başlar. Serum düzeyi doku hasarının derecesi ile paralellik gösterir (33). Febril nötropenide enfeksiyon odağına göre CRP düzeyle-

rinin değerlendirildiği çalışmalarda; Fleischhack ve ark. (34) gram negatif bakteriyemisi olanlarda CRP düzeylerinin NBA grubundakilerden anlamlı şekilde yüksek olduğu, klinik tanımlanmış enfeksiyon odağı olanlar ile benzer olduğunu bulmuşlardır. Chaudhary ve ark. (35) febril nötropenin ilk günündeki CRP değerinin gruplar arasında farklılık göstermediğini, üçüncü gün CRP değerinin ise mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlarda diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Tezcan ve ark. (27) mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar ile mikrobiyolojik olarak tanımlanmamış enfeksiyonlarda CRP düzeyleri açısından farklılık gösterememişlerdir. Çalışmamızda ise mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda nedeni bilinmeyen ateş ve klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı olanlara göre CRP değeri anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 4). Bu sonuç bize bakteriyel enfeksiyonu olan hastaları öngörmeye CRP'nin bir fikir verebileceğini düşündürmüştür.

Bazı çalışmalarda FEN ataklarının en fazla indüksiyon döneminde geliştiği bildirilmiştir (36, 37). Türkiye'den yapılan bir çalışmada BFM protokolü ile tedavi edilen çocuk lösemi hastalarında febril nötropeni ataklarının en fazla konsolidasyon tedavisi sırasında geliştiği bildirilmiştir (29). John Lee ve ark. (38) yaptıkları çalışmada febril nötropenin en fazla konsolidasyon döneminden sonra geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda febril nötropeni ataklarının en fazla geliştiği dönem reindüksiyon dönemi idi. Çalışmalar arasındaki farklılık kemoterapi protokollerinde kullanılan ilaçların kombinasyonu ve dozu ile ilişkili olabilir.

Maliniteli çocuklarda febril nötropeni halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre BFM protokolü ile tedavi edilen çocuklarda reindüksiyon dönemi enfeksiyon açısından riskli dönem olarak görülmektedir. Gram negatif mikroorganizmalar bizim merkezimizde daha fazla görülmüş olup merkezlerin kendi mikrobiyal florasını belirlemesi antibiyotik seçiminde yol gösterici olacaktır.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (04.01.2017, 80558721/G-05).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Ö.B.; Tasarım - Y.D.K.; Denetleme - Y.D.K., Z.C.Ö.; Kaynaklar - Y.D.K., Z.C.Ö.; Malzemeler - Y.D.K., Z.C.Ö.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - Y.D.K., Z.C.Ö.; Analiz ya/ya da Yorum - Y.D.K., Z.C.Ö.; Dizin Taraması - Y.D.K.; Yazıyı Yazan - Z.C.Ö., Y.D.K.; Eleştirel İnceleme - Ö.B., Z.C.Ö., Y.D.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Eskişehir Osmangazi University Clinical Researches (04.01.2017, 80558721/G-05).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Ö.B.; Design - Y.D.K.; Supervision - Y.D.K., Z.C.Ö.; Funding - Y.D.K., Z.C.Ö.; Materials - Y.D.K., Z.C.Ö.; Data Collection and/or Processing - Y.D.K., Z.C.Ö.; Analysis and/or Interpretation - Y.D.K., Z.C.Ö.; Literature Review - Y.D.K.; Writing - Z.C.Ö., Y.D.K.; Critical Review - Ö.B., Z.C.Ö., Y.D.K.

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

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

## Kaynaklar

1. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 173-6. [CrossRef]
2. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin B L, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66. [CrossRef]
3. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 385-92. [CrossRef]
4. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 513-17. [CrossRef]

5. Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *Br J Haematol* 2016; 172: 497- 511. [\[CrossRef\]](#)
6. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteremias among adult and pediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014; 68: 321-31. [\[CrossRef\]](#)
7. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Epidemiology and outcome of bacteremia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 734-40. [\[CrossRef\]](#)
8. Gudio C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 474-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 56-93. [\[CrossRef\]](#)
10. Kebudi R, Devocioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. *Flora* 2004; 9: 73-105.
11. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 424-9.
12. Klaassen IL, de Haas V, van Wijk JA, Kaspers GJ, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 868-70. [\[CrossRef\]](#)
13. Clarke RT, Jenyon T, van Hamel Parsons V, King AJ. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clin Med* 2013; 13: 185-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Aparicio J, Oltra A, Llorca C, et al. Randomized comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32: 1739-43. [\[CrossRef\]](#)
15. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296-304. [\[CrossRef\]](#)
16. Sacar S, Hacioğlu SK, Keskin A, Turgut H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 359-63. [\[CrossRef\]](#)
17. Masmoudi S, Khanfir A, Maalej-Mezghan S, Hammami A, Frikha M. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: About 186 episodes. Clinical, microbiological and therapeutic characteristics. *Tunis Med* 2015; 93: 217-22.
18. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1064-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 623-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Jeddi R, Achour M, Amor RB, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology* 2010; 15: 28-32. [\[CrossRef\]](#)
21. Güneş D, Mutafoğlu K, Çetinkaya H, Arslan H, Çakır D, Olgun N. Febrile neutropenic episodes in children with lymphoma and malignant solid tumors. *J Pediatr Infect* 2010; 4: 1-8.
22. Baysallar M, Üsküdar Güçlü A, Şenses Z, Kaptan K, Ataergin S, Başustaoğlu AC. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility profile in blood cultures of patients with febrile neutropenia. *Gulhane Med J* 2007; 49: 168-72.
23. Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *Turk J Pediatr* 2016; 58: 47-53. [\[CrossRef\]](#)
24. Kebudi R, Vural S, Gürler N, Anak S, (tüm katılan merkezler adına). Febril nötropenik kanserli çocuklarda klinik ve mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonlar ve infeksiyon etkenleri. İçinde: Kebudi R, Anak S, Vural S (editörler). *Pediatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2004.p.100-5.
25. Akçay A, Türel Ö, Tuğcu D, et al. Bacteria isolated from pediatric hematology oncology clinic patients and their antibiotic susceptibility patterns. *JOPP Derg* 2011; 3: 68-73.
26. Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N, et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 79-86. [\[CrossRef\]](#)
27. Tezcan G, Küpesiz A, Öztürk F, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 217-29. [\[CrossRef\]](#)
28. Akova M, Akan H, Kortten V, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomized multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. meropenem study group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13: 15-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, İrken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 195-204. [\[CrossRef\]](#)
30. Aslan S, Citak EC, Yis R, Değirmenci S, Arman D. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of bloodstream infections in children with febrile neutropenia: experience of single center in southeast of Turkey. *Indian J Microbiol* 2012; 52: 203-8. [\[CrossRef\]](#)
31. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, et al. Blood stream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian association of pediatric ha-



- ematology and oncology. Supportive therapy group-infectious diseases section. *Eur J Cancer* 1999; 35: 770-4. [\[CrossRef\]](#)
32. Sanboonrat P, Chainansamit S, Sriraska K. Febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Khon Kaen Med J* 2009; 33: 2-8.
  33. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601. [\[CrossRef\]](#)
  34. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 2000; 26: 202-11. [\[CrossRef\]](#)
  35. Chaudhary N, Kosaraju K, Bhat K, Bairy I, Borker A. Significance of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in children and young adults with febrile neutropenia during chemotherapy for cancer: a prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: 617-23. [\[CrossRef\]](#)
  36. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228-37. [\[CrossRef\]](#)
  37. Badr M, Hassan T, Sakr H, et al. Chemotherapy-induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. *Mol Clin Oncol* 2016; 5: 300-6. [\[CrossRef\]](#)
  38. Lee JH, Kim SK, Han SB, et al. Increase in antibiotic resistant gram negative bacterial infections in febrile neutropenic children. *Infect Chemother* 2016; 48: 181-9. [\[CrossRef\]](#)