



**T.C.**

**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. R. Kaan KAVAKLI**

**2015-2018 YILLARI ARASINDA KEMOTERAPİ ALAN VE ATEŞLE BAŞVURAN  
ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL, VİRAL, FUNGAL VE PARAZİTİK  
ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Baki BEYTER**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Mehmet KANTAR**

**İZMİR, 2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, başta kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. R. Kaan KAVAKLI olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Bilgi ve deneyimi ile hekimlik sanatı ve hayata dair her zaman yol gösteren, sabır ve özveri ile tezimin her aşamasında bana yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet KANTAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım sayın uzman abla ve abilerime,

Birlikte çalıştığım ve eğitim sürecimde çok şey paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Tez çalışmam boyunca güler yüzle yardımcı olan tüm Çocuk Onkoloji Kliniği çalışanlarına,

Yaşamım boyunca her koşulda yanımda olan, hiçbir zaman sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, bugüne dek elde ettiğim tüm başarıların baş mimarı olan anne ve babama,

Hayatımın tüm dönüm noktalarında bana yol gösteren, zor günlerimde hep yanımda olan, başarıya giden yolda bana ışık tutan ablama,

Sevgisi ve emeği ile her konuda yardımcı olan, desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Merve ERTÜRK BEYTER'e

Teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mehmet Baki BEYTER

İzmir, Aralık 2019

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Epidemiyoloji .....	3
2.2 Ateş .....	3
2.2.1 Tanımı ve Fizyolojisi.....	3
2.2.2 Kanserli Hastalarda Ateş .....	4
2.3 Kanserli Hastalarda Enfeksiyonlar .....	5
2.3.1 Bakteriyel Enfeksiyonlar .....	6
2.3.2 Fungal Enfeksiyonlar.....	7
2.3.3 Viral Enfeksiyonlar.....	8
2.3.4 Paratizik Enfeksiyonlar.....	9
2.4 Febril Nötropeni.....	10
2.4.1 Tanımı.....	10
2.4.2 Risk Sınıflaması.....	11
2.4.3 Enfeksiyon Etkenleri .....	11
2.4.4 Tedavi .....	13
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>15</b>
3.1 Etik Kurul Onayı.....	15
3.2 Çalışmaya Alınan Hastaların Değerlendirilmesi .....	15
3.2.1 Demografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	15
3.2.2 Enfeksiyon Odağı ve Klinik Belirtilerin Değerlendirilmesi.....	15
3.2.3 Kan İncelemelerinin Değerlendirilmesi.....	16
3.2.4 Mikrobiyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi.....	16
3.2.5 Tedavinin Değerlendirilmesi .....	16
3.2.6 Vücut Sıcaklığının Değerlendirilmesi .....	16
3.3 Febril Nötropeni Tanımlaması.....	17
3.4 Ateşle Başvuran Hastalara Kliniğimizde Uygulanan Tedavi Protokolü .....	17

3.5 İstatistiksel Analiz .....	17
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>51</b>
Ek 1. Etik kurul onayı .....	51
Ek 2. Benzeşim raporu.....	54



## ÖZET

### 2015-2018 YILLARI ARASINDA KEMOTERAPİ ALAN VE ATEŞLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL, VİRAL, FUNGAL VE PARAZİTİK ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş:** Kanserli çocuklarda sağ kalım hızları son yıllarda giderek artmıştır, bununla birlikte agresif kanser tedavisi yüksek enfeksiyon riski ile sonuçlanmıştır. Ateş, kanserli hastalarda sık karşılaşılan, çeşitli enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan bir durumdur. Enfeksiyonlar kanserli hastalarda ateşin temel kaynağıdır ve hem nötropenik hem de nötropenik olmayan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, çocuk onkoloji kliniğinde takipli, kemoterapi uygulanan, 38 °C ve üzerinde ateş nedeniyle başvuran, yatırılarak izlenen ve tedavi edilen hastalarda enfeksiyon sıklığının, enfeksiyon etkenlerinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, veriler hastaların izlem dosyalarının taranması ile elde edilmiştir. Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda kanser tanısı alan ve tedavi edilen hastalar içerisinde, 38 °C ve üzerindeki ateş nedeniyle çocuk onkoloji polikliniğine veya çocuk acil servisine başvuran ve yatırılarak tedavi edilen 94 hasta dahil edildi. Bu hastalara ait 212 ateş başvurusu çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, son uygulanan sistemik kemoterapi ile enfeksiyon arasındaki süre, yoğun bakım yatışları ve yoğun bakım yatış süreleri değerlendirildi. Klinisyen hekimler tarafından muayenede saptanan ve mikrobiyolojik incelemeler ile gösterilen enfeksiyon tanıları değerlendirmeye alındı. Hastanın ateşli döneminin, febril nötropeni olup olmadığını saptamak için mutlak nötrofil sayıları kaydedildi. Başvuruda ve hastanede yatış süresince alınan periferik kan ve kateter kan kültürleri, klinik bulgularına göre alınan idrar, dışkı, balgam, boğaz veya yara yeri sürüntü kültürleri ile saptanan bakteriyel ve fungal mikrobiyolojik ajanlar dökümente edildi. Solunum yolu virüslerinin saptanması için çalışılan multipleks PCR paneli, CMV-DNA PCR, EBV-DNA PCR, dışkıda viral PCR incelemeleri ile saptanan mikrobiyolojik ajanlar, dışkıda parazit bakışı ve serolojik yöntemlerle saptanan parazitler kaydedildi. Hastalara hastanede yatışı boyunca ve taburculukta düzenlenen antimikrobiyal tedaviler değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 25.0 paket programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 43'ü (%45,7) kız, 51'i (%54,3) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 87,02 aydı (4 ay-213 ay). Hastaların değerlendirmeye alınan 212

ateşli başvurusunun 103'ünde (%48,6) enfeksiyon odağı saptanamadı. Klinik belirti, fizik muayene bulguları ve mikrobiyolojik çalışmalar ile gösterilen enfeksiyon tanılarına bakıldığında; kateter enfeksiyonları en sık ateş nedeniydi. Periferik kan, kateter kan, idrar, dışkı ve yara yeri sürüntü kültürlerinde üreyen bakterilerin %46,4'ü Gram pozitif ve %53,6'sı Gram negatif bakterilerden oluşmaktaydı. *Koagülaz negatif Staphylococcus* ve *Escherichia coli* en sık saptanan bakteriyel etkenlerdi. Dört başvuruda idrar ve kateter kan kültüründe saptanan *Candida* türleri en sık fungal etkendi. On iki başvuruda (%5,6) saptanan *Rhinovirüs* en sık viral solunum yolu enfeksiyonu etkeni idi. Başvuruların %73,6'sında tercih edilen üçüncü kuşak sefalosporinler en sık anti-bakteriyel olarak görüldü. Mikrobiyolojik incelemeler ile gösterilen enfeksiyon etkenleri ve enfeksiyon tanıları, nütropenik olan ve olmayan hastalar açısından analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Septik şokun, nütropenik hastalarda daha sık olduğu görüldü ( $p=0,02$ ).

**Sonuç:** Başvuruların %48,6'sında enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Kateter enfeksiyonları en sık ateş nedenidir. *Koagülaz negatif Stafilococcus* en sık bakteriyel, *Candida* türleri en sık fungal, *Rhinovirüs* en sık viral etkendir. Bakteri, virüs ve mantarların dağılımında, nütropenisi olan ve olmayan hastalar arasında farklılık saptanamamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk; kanser; ateş; enfeksiyon; febril nütropeni.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE BACTERIAL, VIRAL, FUNGAL AND PARASITIC INFECTION EPISODES IN THE CHILDREN WITH FEVER WHO WERE TREATED WITH CHEMOTHERAPY BETWEEN 2015-2018

**Background:** Survival rates in children with cancer have increased in recent years, but aggressive cancer treatment has resulted in a high risk of infection. Fever is a common condition in cancer patients, and is caused by various infections and non-infectious causes. Infections are the main cause of fever in cancer patients, and should be considered in both neutropenic and non-neutropenic patients.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the frequency of infection, infectious agents and risk factors in pediatric oncology patients who were treated with chemotherapy and presented with fever of 38 °C or more.

**Method:** In this retrospective study, the data were obtained by scanning the files of the patients. Ninety-four pediatric cancer patients who presented with fever of 38 °C or more, and hospitalized between January 2015 and December 2018 were included into the study. A 212 fever episodes of these patients were evaluated. Age, sex, time elapsed between systemic chemotherapy and infection, length of stay in intensive care unit, infection sites were evaluated. Absolute neutrophil counts were taken into account to relate with febrile episodes. Bacterial and fungal microbiological agents detected by peripheral blood and catheter blood cultures, urine, stool, sputum, throat or swab cultures were documented. Viruses detected by multiplex PCR panel, CMV-DNA PCR, EBV-DNA PCR and stool viral antigen examinations, and the parasites detected in the stool and serological methods were recorded. Antimicrobial treatments were evaluated during hospitalization and discharge. Data were analyzed with SPSS 25.0 package program.

**Results:** Among the patients 43 (45.7%) were female and 51 (54.3%) male. The mean age of the patients was 87,02 months (4-213 months). No infection focus was detected in 103 (48,6%) febrile episodes. Catheter infections were the most common cause of fever. Of the peripheral blood, catheter blood, urine, feces and wound cultures, 46.4% was positive for Gram positive and 53.6% for Gram negative bacteria. *Coagulase negative Staphylococci* and *Escherichia coli* are the most common bacteriae. *Candida species* detected in four patients' urine and catheter blood cultures were the most common fungal agents. *Rhinovirus*, shown in 12 patients (5.6%), was the most common viral respiratory infection agent. The third

generation cephalosporins (preferred in 73.6% of patients) were the most common used antibacterial agents for febrile episodes. There was no statistically significant difference in the distribution of infectious agents and infection diagnoses between the patients with or without neutropenia ( $p>0,05$ ). Septic shock was more common in neutropenic patients than the non-neutropenic ones ( $p=0,02$ ).

**Conclusion:** No infection focus was detected in 48.6% of the patients. Catheter infections were the most common cause of fever. *Coagulase negative Stafilococcus* was the most common bacterial whereas *Candida species* the most common fungal and *Rhinovirus* the most common viral agent. There was no difference in the distribution of bacteria, viruses and fungi between patients with and without neutropenia.

**Key words:** Child; cancer; fever; infection; febrile neutropenia.



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye’de çocukluk çağı kanserlerinin dağılımlı.....	3
Tablo 2. Hastalarımızın demografik ve epidemiyolojik özellikleri.....	18
Tablo 3. Tümör tanı grupları .....	19
Tablo 4. Hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri .....	20
Tablo 5. Yıllara göre hasta dağılımlı .....	21
Tablo 6. Klinik ve mikrobiyolojik incelemeler ile saptanan enfeksiyon tanıları.....	21
Tablo 7. Ateşli başvurularda dökümente edilen etkenlerin yıllara göre dağılımlı .....	22
Tablo 8. Bakteriyel etkenlerin dağılımlı .....	23
Tablo 9. Fungal etkenlerin dağılımlı.....	23
Tablo 10. Viral etkenlerin dağılımlı .....	24
Tablo 11. Solunum yolu virüslerinin mevsimsel dağılımlı.....	25
Tablo 12. Paraziter etkenlerin dağılımlı.....	25
Tablo 13. Kullanılan antibiyotiklerin dağılımlı .....	26
Tablo 14. Kullanılan anti-fungallerin dağılımlı .....	26
Tablo 15. Kullanılan anti-virallerin dağılımlı .....	26
Tablo 16. Kateter enfeksiyonlarında saptanan etkenler .....	27
Tablo 17. Bakteriyemi/fungemi tanılı olgularda saptanan etkenler .....	28
Tablo 18. Septik şok görülen olguların özellikleri.....	28
Tablo 19. İdrar yolu enfeksiyonlarında saptanan etkenler .....	29
Tablo 20. Febril nötropeni ile başvuran hastaların tanı gruplarına göre dağılımlı .....	30
Tablo 21. Febril nötropenili hastalarda saptanan enfeksiyon tanıları .....	31
Tablo 22. Enfeksiyon etkenlerinin nötropenisi olan ve olmayan hastalardaki dağılımlı..	31
Tablo 23. Enfeksiyon tanılarının nötropenisi olan ve olmayan hastalardaki dağılımlı ...	32

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Enfeksiyon odağı saptanan başvuruların dağılımı ..... 22



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>PGE2</b>	: Prostaglandin-E2
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-2</b>	: İnterlökin-2
<b>HKHN</b>	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
<b>SVK</b>	: Santral Venöz Kateter
<b>AML</b>	: Akut Miyeloid Lösemi
<b>ALL</b>	: Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virüs
<b>RSV</b>	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
<b>IDSA</b>	: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
<b>ESMO</b>	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>İYE</b>	: İdrar Yolu Enfeksiyonu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri, çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyada tanı konulan çocukluk çağı kanser olgularının %80'den fazlası, tanı ve tedaviye erişimin çoğu zaman yetersiz olduğu düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde ortaya çıkmaktadır (1). Kanserli çocukların sağ kalım hızları, son 20 yılda tanı, tedavi ve destekleyici bakımdaki gelişmeler sonucunda belirgin bir şekilde artmıştır. Türkiye'de her yıl 1 milyon çocuktan 120 tanesinde kanser gelişmektedir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği ortak kayıtlarına göre, her yıl yaklaşık 2000 yeni pediatrik kanser olgusu bildirilmektedir. Ülkemizde kanser, enfeksiyonlar, kardiyak nedenler ve kazalardan sonra çocuklarda dördüncü en büyük ölüm nedenidir (%7,2) (2).

Ateş, kanserli hastalarda sık karşılaşılan, çeşitli enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkabilen bir durumdur. Hastaları zamanında tedavi etmek, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için ateşin nedeninin belirlenmesi çok önemlidir. Enfeksiyonlar kanserli hastalarda ateşin temel kaynağıdır ve başlangıçta hem nötropenik hem de nötropenik olmayan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Ateşin enfeksiyon dışı olası nedenleri arasında mukozite yol açan oral mukoza değişiklikleri, bazı ilaç kullanımları, kan transfüzyonu, radyasyon, endokrin problemler, cerrahi ve tümör ateşi (Hodgkin lenfoma) sayılabilir (3).

Enfeksiyonlar, enfeksiyona bağlı sepsis ve septik şok kanser tedavisinin majör komplikasyonlarıdır. Hem hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan, hem de konvansiyonel kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi gören kanser hastaları için hayati tehlike oluşturur (4). Kanser tedavisi normal konak savunmasını ve enfeksiyona karşı doğal bir bariyer oluşturan lokal anatomiye bozarak enfeksiyonlara karşı yatkınlığa neden olabilir. Spesifik olarak da tedaviye bağlı nötropeninin derecesi ve süresi enfeksiyon riskini belirleyebilir. Enfeksiyona bağlı ölümlerin bir kısmı önlenemez. Enfeksiyonla ilişkili ölüm oranını azaltmak için profilaksi, aşılama, erken tanı ve agresif tedavi gibi önlemleri ve tedavinin güçlendirilebileceği alanları belirlemek önemlidir (5).

Kanserli çocuklarda sağ kalım hızları, son yıllarda yoğun ve kombine antineoplastik ilaçların ulusal ve uluslararası protokoller dahilinde kullanılmasıyla giderek artmıştır. Bununla beraber hastalarda daha agresif yan etkiler (uzamış nötropeni ve trombositopeni gibi) ortaya çıkmaktadır. Nötropenik dönemde, nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesiyle mukoza bütünlüğü bozulmakta ve enfeksiyon riski ciddi oranda artmaktadır. Ancak nötropeni

olmadan da çocuk kanser olguları bakteriyemi, sepsis ve septik şok geçirebilmektedirler. Ateş, sıklıkla bu çocuklarda enfeksiyon varlığını belirten ilk ve tek işarettir. Bu nedenle kanser tedavisi gören ateşli çocuklar genelde yatırılarak izlenmektedir (6).

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2015-2018 yılları arasındaki 4 yıl içinde, kanser tanısı ile izlenen, kemoterapi uygulanan, izlemlerinde 38 °C ve üzerinde ateş nedeniyle başvurarak hastaneye yatırılan hastaların retrospektif olarak demografik verilerinin incelenmesi, bu hastalarda enfeksiyon sıklığının belirlenmesi, enfeksiyon etkenlerinin dağılımının görülmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Epidemiyoloji

Erişkinlere göre çocukluk çağı kanserleri daha nadir olup tüm kanserlerin %0,5-2'si çocukluk çağında görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde 15 yaş altı çocukluklarda kanser görülme sıklığı 70-160/milyon olarak bildirilmektedir. Ülkemizde ise 15 yaş altı çocuklarda kanser görülme insidansı 120/1.000.000'dir (7). Kanser ölüm nedenleri arasında ülkemizde 4. sırada yer almaktadır (8). Yapılan istatistiklere bakıldığında; ülkemizde görülen çocukluk çağı kanserlerini sırasıyla lösemiler, lenfomalar, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, yumuşak doku sarkomları, kemik tümörleri, Wilm's tümörü, retinoblastom ve karaciğer tümörleri oluşturmaktadır (9) (Tablo 1).

**Tablo 1. Türkiye’de çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı (9).**

Kanser Tipi	Sayı	Dağılımı
Lösemi	6759	%30,70
Lenfoma	3860	%17,50
Santral sinir sistemi tümörleri	2853	%13,00
Sempatik sinir sistemi tümörleri	1700	%7,73
Yumuşak doku sarkomları	1446	%6,57
Kemik tümörleri	1345	%6,11
Renal tümörler	1158	%5,26
Germ hücreli tümörler	1156	%5,25
Retinoblastom	678	%3,08
Karsinom/Diğer malign epitelyal tümörler	617	%2,80
Hepatik tümörler	331	%1,50
Diğer/spesifik olmayan malign tümörler	103	%0,05

### 2.2 Ateş

#### 2.2.1 Tanımı ve Fizyolojisi

Ateş, merkezi sinir sistemi tarafından yönetilen spesifik bir biyolojik yanıtın parçası olarak vücut sıcaklığının anormal derecede yükselmesidir.

Ateş, kandaki fagositik hücreler ve dokular tarafından interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü, interferon-alfa ve diğer endojen pirojenik sitokinlerin sentezi ve salınımı ile başlayan bir mekanizmanın sonucudur. Bu sitokinler kan dolaşımına katılır ve anterior hipotalamusa taşınır. Bunun sonucunda da prostaglandinlerin, özellikle de prostaglandin E2 (PGE2)'nin sentezinde ani bir artış olur. PGE2'nin artışı hipotalamusta bulunan ateş kontrol merkezini etkiler ve vücut sıcaklığı için eşik değeri yükseltir (10). Vücut sıcaklığı eşik değeri yükseldiğinde, termoregülatör merkez mevcut vücut sıcaklığının düşük olduğunu algılar. Daha sonrasında da mevcut vücut sıcaklığını yeni eşik değere yükseltmek için metabolik hız, kas tonusu ve aktivitesi artırılarak ısı üretimi arttırılır. Cildin perfüzyonu azaltılarak da ısı kaybı azaltılır. Vücut sıcaklığı termoregülatör merkezde yeni bir denge sağlanana kadar yükselir.

Ateş bir hastalık değil, enfeksiyonla mücadelede yararlı etkileri olan fizyolojik bir mekanizmadır. Ateş, bakteri ve virüslerin büyümesini ve üremesini geciktirir, nötrofil üretimini ve T lenfosit proliferasyonunu artırır ve vücudun akut faz reaksiyonuna yardımcı olur (11).

Genel olarak ortalama vücut sıcaklığının 37 °C olduğu kabul edilir. Normal vücut sıcaklığı, diğer faktörlerin yanı sıra yaş, günün saati, uyku, hareketlilik seviyesi ve menstrüel sıklusa göre değişir. Bebekler ve küçük çocuklar genellikle büyük çocuklardan ve yetişkinlerden daha yüksek vücut sıcaklığına sahiptir. Bu, bebeklerin ve küçük çocukların ağırlıklarına göre daha geniş bir yüzey alanına sahip olmalarının ve metabolizma hızlarının daha yüksek olmasının bir sonucudur.

### **2.2.2 Kanserli Hastalarda Ateş**

Ateş, kanserli hastalarda sık karşılaşılan, çeşitli enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan bir durumdur. Hastaları zamanında tedavi etmek, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için ateşin nedeninin belirlenmesi çok önemlidir. Enfeksiyonlar kanserli hastalarda ateşin temel kaynağıdır. Ateşin enfeksiyon dışı olası nedenleri arasında, mukozitler, tümör ateşi, bazı ilaç kullanımları, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, radyasyon, endokrin problemler ve cerrahi uygulamalar sayılabilir (3).

Tümör ateşi olarak da bilinen neoplastik ateş, bir dışlama tanısıdır. Çünkü diğer ateş nedenlerinden ayırt etmek için spesifik bir klinik özelliği yoktur. Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma, lösemi, yumuşak doku sarkomu ve renal hücreli karsinom tümör ateşine sıkça neden olan malignitelerdir. Bununla birlikte, atriyal miksoma gibi benign

karakterli tümörler de ateşe neden olabilir. Yerleşim yeri nedeniyle hipotalamik gliomlar da ateş yapabilir.

Neoplastik ateş ile birlikte en sık görülen semptomlar, kızarıklık ve terlemedir. Ancak enfeksiyöz ateşten farklı olarak terlemeye üşüme ve titreme daha az sıklıkla eşlik eder. Hipotansiyon ve taşikardi ise genellikle lipopolisakkarit üretimine ikincil Gram negatif organizmaların neden olduğu sistemik enfeksiyonlara eşlik eder.

Neoplastik ateşin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak yapılan çalışmalarda tümör ateşi ile başvuran kanserli hastaların hem dokularında hem de idrarlarında pirojenler izole edilmiştir. Tümör hücreleri tarafından salındığı bilinen primer sitokinler; tümör nekroz faktörü alfa, IL-1, IL-6 ve interferondur (12).

Akut lösemili hastalarda, hastalığın kendisinin bir belirtisi olarak ateş olabilir, fakat aynı zamanda bozulan immün sistem nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık oluşur ve bu hastalarda yüksek ateş riski mevcuttur. Ateş, lenfomalarda, özellikle ilerlemiş Hodgkin lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfomada hastalığın bir işareti olarak belirleyici olabilir (13).

Kanser hastalarında ilaca bağlı ateşin gerçek insidansı bilinmemektedir, çünkü tümör ateşi gibi bir dışlama tanısıdır. Bir çalışmada ilaca bağlı ateş, kanserli hastaların %18'inde enfeksiyon dışı ateş nedeni olarak gösterilmiştir (14). Birçok ilaç ateşe neden olabilir, ancak bazı ilaçlar ateş ile daha fazla ilişkilidir. Antimikrobiyaller, antikonvülsanlar, bifosfonatlar, immünosupresanlar ve antineoplastik ajanlar ateşi tetikleyen en yaygın ilaçlardır ve kanserli hastalarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Ateşe neden olan başlıca antineoplastik ilaçlar arasında bleomisin, klorambusil, sisplatin, etoposid, aktinomisin-D, daunorubisin, hidroksiüre, vinkristin ve 6-merkaptopürin yer almaktadır (15).

Enfeksiyon dışı ateşle ilişkili diğer inflamasyon etiyolojileri arasında tümör lizis sendromu, adrenal yetmezlik, intrakraniyal kanama, pankreatit, akciğer enfarktüsü, tromboemboli ve tiroid fırtınası sayılabilir (16).

### **2.3 Kanserli Hastalarda Enfeksiyonlar**

Son 30 yılda tedavi ve destekleyici bakımlardaki ilerlemeler, tedavilerin gelişmiş merkezlerde düzenlenmesi ve hastaların klinik araştırmalara dahil edilmesi sonucunda çoğu çocukluk çağı kanserlerinin sağ kalım hızında belirgin iyileşmeler olmuştur. Kanser tedavisi



sırasında ölen çocuklar arasında çoğu ölüm, hastalığın kendisinin doğrudan bir sonucudur, ancak bazıları tedavi ile ilişkilidir. Enfeksiyonlar hala tedaviyle ilişkili mortalitenin önemli bir bileşenidir (5).

Kemoterapi ve HKHN alanındaki son gelişmeler, hematolojik hastalığı olan ve kanserli pediatrik hastaların sağ kalım oranını arttırmıştır. Bununla birlikte, çoklu ilaç kemoterapisi ve HKHN gibi tedavilerin yoğunlaştırılması, sepsis dahil olmak üzere şiddetli enfeksiyon insidansının artmasına neden olmuştur. Sepsis, hematolojik ve malign hastalıkları olan hastalarda çeşitli anti-bakteriyel, anti-fungal tedaviler geliştirilmiş olmasına rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (17).

Kanser tedavisi normal konak savunmasını ve enfeksiyona karşı doğal bir engel oluşturan lokal anatomiye bozarak enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Enfeksiyona bağlı ölümlerin bir kısmı önlenemez. Enfeksiyonla ilişkili ölüm oranını azaltmak için profilaksi, aşılama, erken tanı ve agresif tedavi gibi önlem ve tedavinin güçlendirilebileceği alanları belirlemek çok önemlidir.

Enfeksiyon etiyojisi kanser tipine ve kemoterapi rejimine göre değişir. Örneğin hematolojik maligniteli ergenlerde invazif mantar enfeksiyonları sıkça görülmekte ve kötü sonuçlar doğurmaktadır (18). Santral venöz kateter (SVK) çeşidi de önemlidir: Tüneli kateterleri (örn., Hickman veya Broviac kateterleri) olan çocuklarda, tamamen implante edilmiş kateterleri olan çocuklara kıyasla daha yüksek oranda *koagülaz negatif Staphylococcus* enfeksiyonu görülmektedir (19).

### **2.3.1 Bakteriyel Enfeksiyonlar**

Yoğun miyelosupresif kemoterapi alan çocuklar febril nütropeni, invazif enfeksiyonlar ve enfeksiyonla ilişkili ölüm riski altındadır. Ciddi enfeksiyon riski taşıyan kanser hastaları arasında akut miyeloid lösemili (AML), nüks akut lenfoblastik lösemili (ALL) ve miyeloablatif hematopoetik hücre transplantasyonu yapılanlar yer alır. Bakteriler, onkoloji hastalarında önemli oranda enfeksiyonlarda etken ajandır ve tedaviyle ilişkili morbidite ve mortaliteye önemli bir katkı sağlar (20).

Kanserli çocuk ve ergenlerde altta yatan hastalıktan bağımsız olarak izole sepsis patojenleri arasında Gram pozitif koklar en yaygın karşılaşılan etkenlerdir. 1970'lerin sonlarına kadar aerobik Gram negatif basiller (özellikle *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*) en sık izole edilen patojenlerdi. Daha sonrasında,

Gram negatif bakterilerden Gram pozitif bakterilere doğru bir geçiş gözlemlendi. Gram pozitif etkenlerdeki bu artışın temel nedenleri, son dönemlerde kalıcı SVK'lerin ve florokinolon profilaksisinin kullanımındaki artış ve yoğun kemoterapi ile indüklenen oral mukozitlerin prevalansındaki artış olabilir. *Koagülaz negatif Staphylococcus* ve *Enterokoklar*'a bağlı enfeksiyonlarla ilişkili morbidite ve mortalite oranlarının Gram negatif basillerden daha düşük olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, hemolitik *Streptococcuslar*'ın neden olduğu sepsis şok, akut solunum sıkıntısı sendromu nedeniyle solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve nörolojik komplikasyonlara neden olabilir (17).

Ülkemizde çocukluk çağı kanserleri tedavi eden merkezlerin febril nötropeniye yol açan mikrobiyolojik etkenleri gözden geçirildiğinde; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde *Escherichia coli* ve *koagülaz negatif Staphylococcus*; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde de *Escherichia coli* ve *metisilin dirençli Staphylococcus aureus* en sık bakteriyel etken olarak saptanmıştır (21, 22, 23, 24).

### 2.3.2 Fungal Enfeksiyonlar

İnvazif mantar enfeksiyonları immün sistemi baskılanmış hastalar için ciddi bir risk oluşturur. Son yıllarda bu popülasyonda yeni enfeksiyon sayısında önemli bir artış gözlemlenmiştir. *Candida* türleri onkoloji hastalarında en yaygın mantar patojeni olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda *Candida albicans*'tan diğer *Candida* türlerine doğru bir geçiş gözlemlenmektedir. Bu değişiklik flukonazol profilaksisinin yaygın kullanımına bağlanmıştır. Bununla birlikte, *Aspergillus* ve nadir görülen diğer küf mantarları da bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde tanımlanan patojenler olarak yakın zamanda bir artış göstermiştir. Her ne kadar bu organizmalar immün baskılanmış çocuklarda önemli morbidite ve mortalite nedenleri olmaya devam etse de, bu yaş grubunda mantar enfeksiyonlarını karakterize eden az sayıda veri vardır (18). SVK'ler invazif fungal enfeksiyonlar için en büyük risk faktörüdür (25).

AML ve ALL, diğer kanser türlerine göre invazif fungal enfeksiyonlar için yüksek risk oluşturmaktadır. Kemoterapi alan hastalarda nötropeni derecesi ve süresi invazif fungal enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Mutlak nötrofil sayısının 100/mm<sup>3</sup>'ün altında olması ve nötropenin 28 günden uzun sürmesi invazif fungal enfeksiyonlar için risk faktörüdür (26). Ergen yaş grubunda daha yoğun kemoterapi uygulamaları ve radyoterapinin daha sık uygulanması sonucunda mantar enfeksiyonları daha sık gözlemlenmektedir (18).

### 2.3.3 Viral Enfeksiyonlar

Kanser tanılı ve HKHN uygulanan pediatrik hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan çok sayıda viral etken vardır. Bu etkenler mukozalarda, solunum yolları ve gastrointestinal sistemde lokal enfeksiyonlara ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Solunum yolu virüsleri sağlıklı çocuklarda görülen en sık ateş nedenidir ve immün yetmezlikli çocuklarda da olası bir ateş nedeni olarak düşünülmelidir. Yapılan çalışmalar, kanserli çocuklarda febril nötrojeni ataklarının %8-57'sinde solunum yolu virüslerinin tespit edildiğini göstermektedir. Bu çalışmalarda en sık saptanan etkenler *Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)*, *Rhinovirüs*, *Parainfluenza Virüs*, *İnfluenza Virüs*, *Human Bocavirus* ve *Human Metapneumovirus* olarak karşımıza çıkmaktadır. Solunum yolu virüslerinin çoğu iyi klinik sonuçlara sahip basit üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olmasına rağmen, bazı çalışmalar, başta *RSV* ve *Parainfluenza Virüs* olmak üzere farklı solunum yolu virüsleri ile enfekte kanserli çocuklarda daha kötü sonuçların görüldüğünü bildirmektedir (27).

*Sitomegalovirüs (CMV)* ve *Epstein-Barr Virüs (EBV)*'ün dünya popülasyonunun yaklaşık %90'ını enfekte ettiği ve enfeksiyonun genellikle latent olarak seyrettiği bilinmektedir. Özellikle *Herpes Virüsleri*'nin neden olduğu viral enfeksiyonlar, hematolojik malignitesi olan immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Latent enfeksiyonlar da kanser hastalarında immün sistemin baskılanması sonucunda yıllar sonra yeniden aktive olabilir. Pediatrik lösemili hastalarda, tedaviye sekonder immünoşüpresyonun bir sonucu olarak *CMV* ve *EBV* enfeksiyonları ile sıkça karşılaşmaktadır. (28).

İshaller, kanser tedavisi gören çocuklarda sık görülmekte ve nadiren de olsa ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Viral etkenler kanser tedavisi gören çocuklarda ishallerin başta gelen nedenleri arasındadır. Çocuk onkoloji hastalarında karşılaşılan başlıca viral gastroenterit etkenleri arasında *Norovirüs*, *Adenovirüs*, *Rotavirüs*, *Astrovirüs* ve *Sapovirüs* yer almaktadır (29).

### 2.3.4 Paratiziter Enfeksiyonlar

Bağışıklık sisteminin baskılanması, özellikle hücrel immün sistemden etkilenen parazitlerin patojenitesinde artışa neden olmaktadır. Fırsatçı enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalar, bağışıklık sistemi baskılanmış tüm hasta gruplarında aynı sıklıkta enfeksiyona sebep olmamaktadır. *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu, yoğun kemoterapi uygulanan ALL tanılı küçük çocuklarda yaklaşık %20 oranında, AIDS'lilerde ise çok daha yüksek oranlarda görülürken aynı enfeksiyon HL tanılı hastalarda nadiren gelişebilmektedir.

Hücrel immün sistemin zayıfladığı hastaların önemli bir kısmını kemoterapi uygulanan kanser hastaları oluşturmaktadır. Yoğun kemoterapi uygulamalarının T-hücre alt gruplarının sayısı ve dağılımı üzerine, CD4+ ve CD8+ lenfositlerin azalması yönünde etkilerinin olduğu bilinmektedir (30). Büyük çocuklarda timusun rejenerasyon yeteneği daha düşük olduğu için T-hücre alt gruplarının normale dönmesi daha uzun sürmektedir. Bunun sonucunda, hücrel immünite zayıflar ve fırsatçı enfeksiyon gelişme riski artar. Fırsatçı enfeksiyonların kanserin ya da kanser tedavisinin bir sonucu olarak hücrel immünitenin baskılanması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (31).

Kanserli çocuklarda, bağırsak paraziti enfeksiyonları yaşam kalitesini düşürür, primer hastalığın tedavisinin aksamasına neden olur, ciddi seyredebilir ve ölümcül sonuçları olabilir. *Giardia intestinalis* ve *Entamoeba histolytica*, immün sistemi baskılanmış, kanserli hastalarda sıklıkla görülür. *Cryptosporidium*, özellikle kanserli, immün sistemi baskılanmış çocuklarda ciddi klinik tablolara yol açabilen bir fırsatçı parazittir (32). *Cryptosporidium* enfeksiyonu akut diyare, bulantı, kusma ve genellikle kendi kendini sınırlayan kilo kaybıyla sonuçlanabilir. Bebeklerde daha ciddi olabilir ve bilişsel işlevlerde bozulma, yetersiz beslenme, büyüme geriliğine neden olabilir. Benzer şekilde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, şiddetli uzun süren diyare, kronik malabsorpsiyon, gelişme geriliği, yetersiz beslenme ve hatta ölümlerle sonuçlanan klinik tablolar görülebilmektedir.

*Pneumocystis jirovecii*, immün sistemi baskılanmış konakçılarda pnömoniye neden olan fırsatçı bir parazittir. *Pneumocystis jirovecii*'nin daha önce bir protozoan olduğu düşünülüyordu, ancak yakın zamanda yapılan moleküler çalışmalar sonucunda mantarlarla daha fazla benzer özelliklerinin olduğu ortaya konmuştur. Sağlıklı bağışıklık sistemine sahip çocukların çoğu, 4 yaşına kadar *Pneumocystis jirovecii* ile asemptomatik olarak karşılaşmakta, semptomatik hastalık ise neredeyse yalnızca ciddi derecede immün sistemi baskılanmış konakçılarda görülmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda *Pneumocystis jirovecii*

pnömonisi antimikrobiyal tedavilere rağmen yüksek mortaliteye sahiptir, ancak trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi güvenli, etkili ve ucuzdur (33).

## 2.4 Febril Nötropeni

Kanserli hastalarda hastalığın kendisiyle ilişkili olarak ve uygulanan yoğun kemoterapilerin bir sonucu olarak febril nötropeni sıkça görülmektedir. Erken dönemde gerekli önlemler alınmadığı takdirde febril nötropeni ölümlerle sonuçlanabilir.

### 2.4.1 Tanımı

Nötropeni periferik kandaki nötrofil sayısının azalması olarak tanımlanır. Mutlak nötrofil sayısı yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Yaşamın ilk haftasında alt sınırı 5000/ $\mu$ L, 2 hafta-1 yaş arasında 1000/ $\mu$ L, 1 yaşından sonra da 1500/ $\mu$ L olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak nötropenin şiddeti hafif, orta ve ağır olmak üzere mutlak nötrofil sayısı üzerinden değerlendirilmektedir. Mutlak nötrofil sayısı 1000-1500/ $\mu$ L ise hafif, 500-1000/ $\mu$ L ise orta, <500/ $\mu$ L ise ağır nötropeni olarak değerlendirilir ve ağır nötropenide enfeksiyonlara yatkınlık anlamlı şekilde artmıştır (34).

Oral termometreler, ateş ölçmek için dünyada en sık kullanılan yöntemdir. Ancak oral mukoziti olan nötropenik hastalarda oral termometreyle ateş ölçüm işlemi travmatik olabilir ve timpanik termometre ile karşılaştırıldığında vücut sıcaklığını daha yüksek gösterebilir. Çocuklarda aksiller yolla saptanan sıcaklığa 1 °C eklenmesinin oral ölçüme eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda timpanik ölçümün de oral termometreye eşdeğer şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (35).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne (IDSA) göre febril nötropeni, nötropeni (<500/ $\mu$ L veya 48 saatte <500/ $\mu$ L düşmesi beklenen) eşliğinde, bir kez oral  $\geq 38,3$  °C veya bir saatten uzun süren  $\geq 38$  °C ateş saptanması olarak tanımlanmaktadır (36).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) 2010 klavuzunda febril nötropeni oral yolla bir kez  $>38,5$  °C veya iki saatte birbirini takip eden iki kez  $>38$  °C ateş ve mutlak nötrofil sayısının <500/ $\mu$ L olması veya <500/ $\mu$ L olmasının beklenmesi şeklinde tanımlanmaktadır (37).

Türkiye'de ise aksiller ölçüm yönteminin daha sık kullanıldığı düşünülerek febril nötropeni mutlak nötrofil sayısı <500/ $\text{mm}^3$  olan veya 500-1000/ $\text{mm}^3$  arasında olup 48 saat

içerisinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda, ateşin aksiller yöntem ile bir kez  $>38\text{ }^\circ\text{C}$  veya en az bir saat süreyle  $>37,5\text{ }^\circ\text{C}$  olması şeklinde tanımlanmıştır (38).

#### 2.4.2 Risk Sınıflaması

Çocukluk çağı kanserlerinde son dönemde yaygın olarak kullanılan yüksek doz kemoterapiler ve HKHN uygulamaları hastaların enfeksiyon riskinde artışa neden olmuştur. Enfeksiyon riskini artıran en önemli etken nütropenin derecesi ve süresidir. Nötrofil sayısı azaldıkça hastalarda enfeksiyon riski giderek artmaktadır. Kısa süreli nütropenilerde bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken, nütropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonların da ortaya çıktığı bilinmektedir. Febril nütropenisi olan bir çocukta yapılan risk değerlendirmesi hastanın tedavi ve izlem planı için önemlidir. Örneğin yüksek riskli olarak değerlendirilen bir hasta en kısa sürede geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisi düzenlenerek hastanede yatırılarak izlenmelidir. IDSA'ya göre 7 günden uzun süren nütropeni; sitotoksik kemoterapi sonrasında mutlak nötrofil sayısının  $<100/\text{mm}^3$  olması; hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı, nörolojik değişiklikler gibi eşlik eden klinik bulguların olması halinde hastalar yüksek riskli kabul edilmelidir. Nütropenisi 7 günden kısa süren ve eşlik eden klinik bulgusu olmayan hastalar düşük riskli olarak değerlendirilmelidir (36).

#### 2.4.3 Enfeksiyon Etkenleri

Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar, hastaların immün sisteminin baskılanması sonucunda enfeksiyon riskinin artmasında en önemli role sahiptir. Mutlak nötrofil sayısı  $\leq 500/\text{mm}^3$  olduğunda hastaların %40-70'inde ateş ve enfeksiyon gelişir. Mutlak nötrofil sayısı  $<100/\text{mm}^3$  olduğundaysa çoğunlukla bakteriyemi olmak üzere ciddi enfeksiyonlar saptanır (39).

Profilaktik antibiyotik kullanımı nedeniyle hastaların ancak %22-39'unda spesifik mikroorganizmalar tespit edilebilmektedir. Antibiyotik profilaksisi, kemoterapi veya HKHN uygulanan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Ancak diğer yandan uygulanan antibiyotik profilaksileri sonucunda dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkabilmektedir (40).

Kanserli hastalarda uygulanan kemoterapiler sonucunda mukozaların bütünlüğü bozularak floradaki bakterilerin invazyonu kolaylaşmaktadır. Tedavide kullanılan antibiyotikler de florayı bozarak kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Son yıllarda yoğun

kemoterapi uygulamaları nedeniyle kullanımı artan kateterler de enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu hastalarda en sık koagülaz negatif staphylococcuslar saptanmaktadır (41).

Nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonların çoğunda bakteriler etkindir. Enfeksiyon etkeni bakteriler yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir. Tedavi veya profilakside kullanılan antibiyotikler, yıllar içerisinde kullanım sıklığı artan kateterler bu değişiklikte önemli role sahiptir.

*Koagülaz negatif Staphylococcus*ların ve diğer Gram pozitif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların, Gram negatif çomaklarla gelişen enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında morbidite ve mortalitesi daha düşüktür. 2007 yılında febril nötropenili kanser hastalarında yapılan bir çalışmada Gram pozitif bakterilerin %57, Gram negatif bakterilerin %34 sıklıkta olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda komplikasyon oranı %20, ölüm oranı %5; Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda komplikasyon oranı %23, ölüm oranı %18 olarak bildirilmiştir (42).

Lösemili ve solid tümürlü hastalarda bakteriyemi en sık görülen enfeksiyondur. Bakteriyemi dışında ağız boşluğu-nazofarinks, deri ve yumuşak doku, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve üriner sistem enfeksiyonları daha az sıklıkla görülebilmektedir. Hematolojik maligniteli, febril nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyonların %46,5'i dolaşım sistemi, %18,5'i ağız-farinks, %14'ü deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, %11'i solunum, %6'sı gastrointestinal sistem, %2'si üriner sistem ve diğer bölge enfeksiyonları ise %1 olarak bildirilmiştir (43).

Bakteriyemilerin çoğunda (%25-%90) *koagülaz negatif Staphylococcus*lar, daha az sıklıkla *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* ve *enterokoklar* etken olur. *Corynebacterium* cinsi bakteriler de etken olarak izole edilebilen bakterilerdir. Gram negatif bakterilerden ise *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve diğer *enterobakterler* etken olmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* da daha nadir olarak kanserli hastalarda izole edilmektedir. Anaerob bakteriler ise %1'den daha az sıklıkla izole edilmektedir (44).

Kanserli çocuklarda febril nötropeni ataklarında tekrarlayan bakteriyel ve fungal kültür çalışmalarına rağmen enfeksiyon etkeni çoğu hastada gösterilememektedir. Viral enfeksiyonlar da bu atakların potansiyel nedenlerinden olabilir. Özellikle *Herpes Simpleks Virüs tip 1* ve *Herpes Simpleks Virüs tip 2* hematolojik malignensi hastalarında sıklıkla mukokutanöz lezyonlara neden olabilmektedir. Latent enfeksiyonlar kanser ve kemoterapi ilişkili immünsüpresyon sonucunda yeniden aktive olabilmektedir (37).

Solunum yolu virüsleri sağlıklı çocuklarda görülen en sık ateş nedenidir ve immün yetmezlikli çocuklarda da olası bir ateş nedeni olarak düşünülmelidir. Yapılan çalışmalar, kanserli çocuklarda febril nötropeni ataklarının %8-57'sinde solunum yolu virüslerinin tespit edildiğini göstermektedir (19).

Fungal enfeksiyonlar nötropenik hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerindedir ve invazif fungal enfeksiyonların büyük bir kısmından *Candida* ve *Aspergillus* türleri sorumludur. *Candida albicans* en sık izole edilen maya, *Aspergillus fumigatus* da en sık izole edilen küf mantarıdır. Kateter ilişkili fungemi en sık *Candida albicans* ile oluşmakla birlikte, özellikle *Candida parapsilosis* olmak üzere *non-albicans Candida* türleri artan bir şekilde izole edilmektedir. Akut dissemine kandidiyaziste de yine en sık etken *Candida albicans*'tır ve *Candida tropicalis* sıklığının nötropenik çocuklarda arttığı görülmektedir (45).

#### 2.4.4 Tedavi

Yüksek risk grubu olarak değerlendirilen hastalar hastaneye yatırılarak ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavide, tek başına Sefepim gibi anti-pseudomonal beta-laktam veya bir karbapenem veya piperasilin/tazobactam seçilebilir. Bu tekli başlangıç rejimine komplikasyonlar eklenmesi halinde veya şüpheli/kesinleşmiş antibiyotik direnci söz konusu ise aminoglikozidler, fluorokinolonlar veya vankomisin eklenebilir.

Vankomisin veya aerobik Gram pozitif koklara etkin diğer antibiyotiklerin, standart ampirik başlangıç tedavisinde yer alması önerilmemektedir. Hemodinamik düzensizlik (septik şok) veya diğer ağır sepsis bulgularının varlığında, radyolojik olarak gösterilmiş pnömoni varlığında, kan kültüründe Gram pozitif üreme sinyali bildirildiğinde, kateter ilişkili enfeksiyondan şüphe ediliyorsa, deri veya yumuşak doku enfeksiyonu varlığında, *metisilin dirençli Staphylococcus aureus*, *vankomisin dirençli Enterokok* veya *penisilin dirençli Streptococcus pneumoniae* kolonizasyonunda, ciddi mukozit varlığında, eğer fluorokinolon profilaksisi verildi ve ampirik olarak Seftazidim başlandı ise Gram pozitif etkin ilaç ampirik tedaviye eklenmelidir.

Düşük riskli hastalar başlangıç oral veya intravenöz ampirik tedavisini hastanede almalıdır. Oral ampirik antibiyoterapi için siprofloksasin ile birlikte amoksisilin/klavulonat kombinasyonu önerilmektedir. Ateşin devam etmesi ya da ek yakınma ve klinik bulguların varlığında hastaneye yatış gerekir.



Nötropenin 7 günü aşması beklenen ve 4-7 günlük antibiyoterapiye rağmen ateşi devam eden hastalarda ampirik anti-fungal tedavi başlanması ve invazif fungal enfeksiyonların araştırılması önerilir (36).

Nötropenik hastalarda enflamasyon belirtileri ve semptomları belirgin olmayabilir. Ateş, genellikle nötropenik konaktaki enfeksiyonun tek işaretidir. Bununla birlikte hipotermik, hipotansif, genel durumu iyi olmayan hastalarda ateş yanıtı görülemeyebilir. Bu nedenle, nötropenik çocuklarda, kaydedilen vücut sıcaklığına bakmaksızın herhangi bir klinik bozulma belirtisi mevcutsa, enfeksiyon düşünölmeli ve ampirik olarak tedavi edilmelidir (46).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Etik Kurul Onayı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanında uzmanlık tezi olarak yürütülen bu çalışma ilaç dışı, retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmanın yapılabilmesi için hipotez ve gerekçeler T.C. Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş ve oy birliği ile kurul onayı alınmıştır (16.10.2019- Karar Nu: 19-10.1T/26) (Ek 1).

#### 3.2 Çalışmaya Alınan Hastaların Değerlendirilmesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalığı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Acil Bilim Dalı'nın veri desteği ile gerçekleştirilmiştir. Retrospektif olarak yürütülen çalışmada veriler, hastane otomasyon sistemi kullanılarak poliklinik izlem, çocuk acil izlem dosyaları ve elektronik hasta dosyaları taraması ile elde edilmiştir.

Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasındaki 4 yıl içinde, kanser tanısı ile Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen 0-18 yaş arasındaki 181 hastanın dosyası tarandı. Çocuk onkoloji polikliniğine ve çocuk acil servisine 38 °C ve üzerinde ateş nedeniyle başvuran, hastaneye yatırılarak tedavi edilen 94 hastanın 212 ateşli başvurusu çalışmaya dahil edildi.

##### 3.2.1 Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların yaş, cinsiyet, son uygulanan sistemik kemoterapi ile enfeksiyon arasındaki süre, yoğun bakım yatışları ve yoğun bakım yatış süreleri değerlendirildi.

##### 3.2.2 Enfeksiyon Odağı ve Klinik Belirtilerin Değerlendirilmesi

Hastaların başvuruda ateşe eşlik eden klinik belirtiler (burun akıntısı, öksürük, karın ağrısı, ishal, kateter yerinde ağrı gibi) enfeksiyon odağına yönelik değerlendirilmek amacıyla kaydedildi. Klinisyen hekim tarafından muayenede saptanan ve mikrobiyolojik incelemeler ile gösterilen enfeksiyon tanıları değerlendirmeye alındı.

### 3.2.3 Kan İncelemelerinin Değerlendirilmesi

Granülositopeniyi, invazif enfeksiyonlarla nötropenin ilişkisini değerlendirmek amacıyla başvurudaki lökosit ve nötrofil sayıları, invazif enfeksiyon göstergesi olarak C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri kaydedildi. Çalışmaya dahil olan hastalara ek herhangi bir inceleme veya görüntüleme yapılmamıştır.

### 3.2.4 Mikrobiyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Başvuruda ve hastanede yatış süresince alınan periferik kan ve kateter kan kültürleri, klinik bulgularına göre alınan idrar, dışkı, balgam, boğaz ve yara yeri sürüntü kültürleri ile saptanan bakteriyel ve fungal mikrobiyolojik ajanlar, solunum yolu viruslarının tespiti için çalışılan multipleks PCR paneli, CMV-DNA, EBV-DNA, dışkıda viral PCR (*Rotavirüs*, *Norovirüs*) incelemeleri ile saptanan viral mikrobiyolojik ajanlar, dışkıda parazit bakışı ve serolojik yöntemlerle saptanan parazitler kaydedildi. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarlarında solunum yolu viruslarının tespiti için çalışılan multipleks PCR panelinde *RSV tip A ve B*, *İnfluenza virüs tip A ve B*, *Parainfluenza virüs tip 1, 2, 3 ve 4*, *Adenovirüs*, *Coronavirüs OC43*, *Coronavirüs 229E/NL6*, *Enterovirüs*, *Rhinovirüs*, *Human Metapneumovirüs*, *Human Bocavirüs* yer almaktadır.

### 3.2.5 Tedavinin Değerlendirilmesi

Uygulanan tedavi seçimleri ve etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların hastanede yatışı boyunca ve taburculukta düzenlenen anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-paraziter ilaçlar ve uygulama süreleri değerlendirilmiştir. Kateter çıkartılması, abse drenajı, debritleme gibi uygulanan cerrahi müdahaleler kaydedilmiştir.

### 3.2.6 Vücut Sıcaklığının Değerlendirilmesi

Hastaların çocuk onkoloji polikliniği ve çocuk acil servisi başvurularında timpanik elektronik ateş ölçer ile ölçülen vücut sıcaklıkları ve hastanede yatışı süresince izlenen ateşli gün sayısı kaydedilmiştir.

### 3.3 Febril Nötropeni Tanımlaması

Mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  olan ve timpanik elektronik ateş ölçer ile ölçülen başvuru vücut sıcaklığı  $\geq 38^\circ\text{C}$  olan hastalar febril nötropeni olarak değerlendirilmiştir.

### 3.4 Ateşle Başvuran Hastalara Kliniğimizde Uygulanan Tedavi Protokolü

Kliniğimizde enfeksiyonun tedavisi ve klinik izlem amacıyla hastaneye yatışı gereken kanser tanılı hastalara ampirik antimikrobiyal tedavi uygulanır. Lenfoproliferatif malignitesi (lösemi, lenfoma, histiyositoz) olan hastalara piperasilin/tazobaktam ve aminoglikozid kombinasyonu, solid tümör tanılı hastalara monoterapi olarak sefoperazon/sulbaktam ampirik olarak başlanmaktadır. Başvuruda septik şok ve yara yeri enfeksiyonu yoksa glikopeptidler ampirik olarak eklenmemektedir. Yetmiş iki saat içerisinde ateş düşmezse sefoperazon/sulbaktam veya piperasilin/tazobaktam kesilerek karbapenem grubuna geçilmektedir. Viral solunum yolu enfeksiyonu bulguları (öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı vb) olan hastalara influenza sezonlarında oseltamivir ampirik olarak tedaviye eklenmektedir. Hastalara uygulanan antimikrobiyal tedavi günlük olarak gözden geçirilmekte ve izole edilen patojenlere, antimikrobiyal duyarlılığa ve hastanın klinik durumuna göre düzenlemeler yapılmaktadır.

Febril nötropenili olgularda 96 saatten uzun süren ateş ve klinik bulgu varlığında invazif fungal enfeksiyonların değerlendirilmesi amacıyla akciğer ve maksillofasiyal bilgisayarlı tomografisi ve tüm abdomen ultrason görüntülemeleri yapılmaktadır. İnvazif fungal enfeksiyon düşünülen hastalara lipozomal amfoterisin B, kaspofungin, vorikonazol ampirik olarak başlanmaktadır.

Yoğun kemoterapi uygulanan çocuklara, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonunu önlemek için trimetoprim/sulfametoksazol, hematolojik maligniteleri olanlara da ek olarak oral flukonazol, fungal enfeksiyona karşı profilaksi olarak verilmektedir.

### 3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, ortanca ve yüzde dağılımlar olarak verilmiştir. Kategorik verilerde gruplar arası karşılaştırmalar, Chi-Kare ve Fisher Exact Testi analizi ile yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar  $p<0.05$  ise anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 0-18 yaşları arasında kanser tanısı alan ve kemoterapi uygulanan toplam 94 hastanın 212 ateşli başvurusu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 43'ü (%45,7) kız, 51'i (%54,3) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı  $87,02 \pm 60,64$  ay (4-213 ay) idi. Ortalama başvuru vücut sıcaklığı  $38,48 \pm 0,41$  °C (38-40 °C) ve toplamda ateşli gün sayısı  $2,55 \pm 1,96$  gün (1-13 gün) idi. Son kemoterapi uygulaması ile ateşli başvuru arasında geçen ortalama süre  $9,55 \pm 8,06$  gün (0-46 gün) idi. Hastaların demografik özellikleri ve kanser tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. Hastalarımızın demografik ve epidemiyolojik özellikleri (n=94)**

<b>Yaş</b>	87,02 ± 60,64 ay (4-213 ay)
<b>Cinsiyet</b>	Kız: 43 (%45,7) Erkek: 51 (%54,3)
<b>Onkolojik Tanı</b>	Lenfoproliferatif Kanser: 28 (%29,8) Solid Tümör: 60 (%63,8) Histiositoz: 6 (%6,4)
<b>Başvuru Vücut Sıcaklığı (n=212)</b>	38,48 ± 0,41 °C (38-40 °C)
<b>Ateşli Gün Sayısı (n=212)</b>	2,55 ± 1,96 gün (1-13 gün)
<b>Kemoterapi-Enfeksiyon Arası Süre (n=212)</b>	9,55 ± 8,06 gün (0-46 gün)

Çalışmamızdaki 10 hastanın (%10,64) lösemi, 18'inin (%19,13) lenfoma, 6'sının (%6,39) Langerhans hücreli histiositoz, 18'inin (%19,13) santral sinir sistemi tümörü, 10'unun (%10,64) kemik tümörü, 11'inin (%11,74) rabdomyosarkom ve diğer yumuşak doku tümörleri, 10'unun (%10,64) nöroblastom, 4'ünün (%4,25) Wilm's tümörü, 2'sinin (%2,13) retinoblastom, 4'ünün (%4,25) germ hücreli tümör, 1'inin (%1,06) hepatosellüler karsinom tanısı mevcuttu (Tablo 3). Tümör tanı gruplarına göre uygulanan kemoterapi protokolleri Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 3. Tümör tanı grupları (n=94)**

<b>Kanser Tipi</b>	<b>Dağılım</b>
Lösemi	10 (%10,64)
Lenfoma	18 (%19,13)
Hodgkin Lenfoma	5 (%5,33)
Hodgkin Dışı Lenfoma	13 (%13,8)
Langerhans Hücreli Histiyositoz	6 (%6,39)
Santral Sinir Sistemi Tümörleri	18 (%19,13)
Medulloblastom/PNET	9 (%9,57)
Pons Gliomu	4 (%4,25)
Optik Gliom	4 (%4,25)
Serebellar Astrositom	1 (%1,06)
Kemik Tümörleri	10 (%10,64)
Osteosarkom	3 (%3,19)
Ewing Sarkom	7 (%7,45)
Rabdomyosarkom ve Diğer Yumuşak Doku Tümörleri	11 (%11,74)
Nöroblastom	10 (%10,64)
Wilms Tümörü	4 (%4,25)
Retinoblastom	2 (%2,13)
Hepatosellüler Karsinom	1 (%1,06)
Germ Hücreli Tümör	4 (%4,25)

**Tablo 4. Hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri**

<b>Kanser Tipi</b>	<b>Kemoterapi Protokolü</b>
Akut Lenfoblastik Lösemi	ALL-IC-BFM 2002
Akut Miyeloblastik Lösemi	ALL-BFM 2004
Hodgkin Lenfoma	GPOH HD-95
Hodgkin Dışı Lenfoma	NHL-BFM 2004
Langerhans Hücreli Histiyositoz	LCH-III
Medulloblastom/PNET	POG 9031 Protokolü
Pons Gliomu	Temozolamid
Optik Gliom	Vinblastin
Pilositik Astrositom	Vinblastin
Osteosarkom	Mayo Pilot II ve EURAMOS protokolleri
Ewing Sarkom	EICESS-92
Rabromyosarkom	IRS-V
Nöroblastom	TPOG-NBL-2009
Wilms Tümörü	NWTS
Retinoblastom	Karboplatin, Vinkristin, Etoposid
Hepatosellüler Karsinom	SIOPEL-IV
Germ Hücreli Tümör	PEB

2015-2018 yılları arasında kanser tanısı alan ve kemoterapi uygulanan 181 hastadan; 2015 yılında tanı alan 62 hastanın 27'si (%43,5), 2016'da 38 hastanın 22'si (%57,9), 2017'de 41 hastanın 27'si (%65,8) ve 2018'de 40 hastanın 18'i (%45,0) olmak üzere toplam 94 hastanın (%51,9) en az bir kez ateş nedeniyle başvurusu olmuştu (Tablo 5). Elli dört hastanın (%57,4) birden fazla olmak üzere hastaların ortalama  $2,25 \pm 1,59$  (1-11) kez ateş ile başvurusu olmuştu.

**Tablo 5. Yıllara göre hasta dağılımı**

Yıl	Toplam Hasta Sayısı (n=181)	Ateşle Başvuran Hasta Sayısı (n=94)	Yıl İçerisinde Ateşle Başvuran Hasta Oranı
2015	62 (%34,2)	27 (%28,7)	%43,5
2016	38 (%21,0)	22 (%23,4)	%57,9
2017	41 (%22,7)	27 (%28,7)	%65,8
2018	40 (%22,1)	18 (%19,2)	%45,0

Hastaların değerlendirmeye alınan 212 ateşli başvurusunun 103'ünde (%48,6) enfeksiyon odağı saptanamamıştı. Klinik belirti, fizik muayene bulguları ve mikrobiyolojik çalışmalar ile saptanan enfeksiyon tanılarına bakıldığında kateter enfeksiyonları en sık ateş nedeni olarak görülmekteydi (Tablo 6). Enfeksiyon odağı saptanan 109 hastanın (%51,4) 86'sında mikrobiyolojik incelemeler ile, 23'ünde ise klinik belirti ve fizik muayene bulguları ile enfeksiyon odağının belirlendiği görüldü (Şekil 1). Yapılan mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda 28 virüs, 69 bakteri, 4 mantar ve 1 parazit saptanmıştır (Tablo 7).

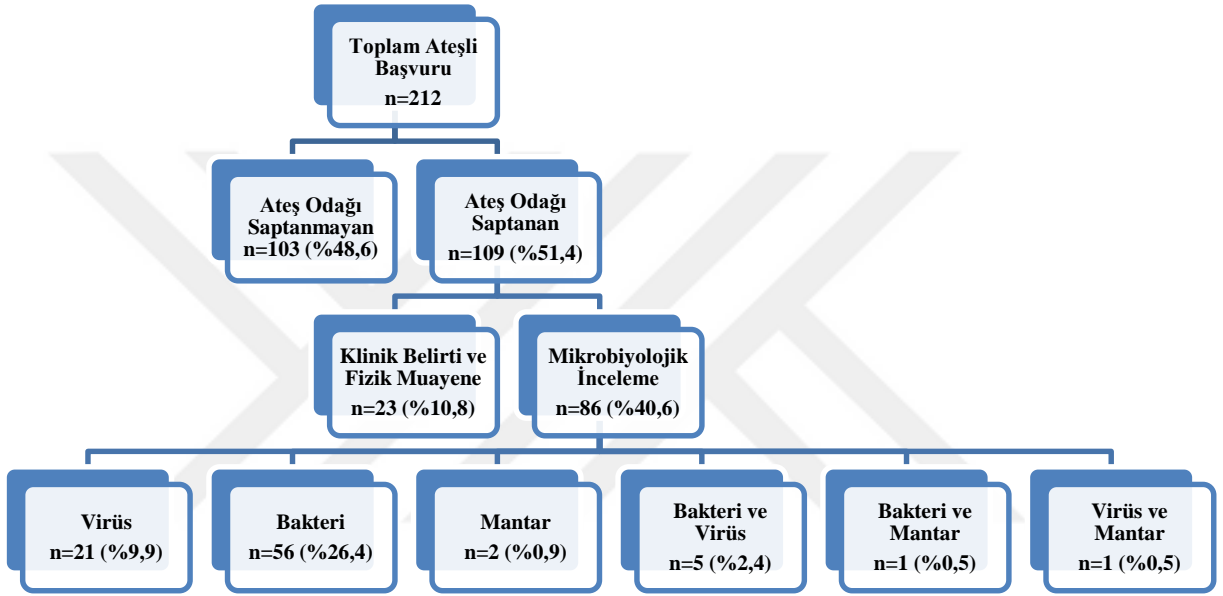
**Tablo 6. Klinik ve mikrobiyolojik incelemeler ile saptanan enfeksiyon tanıları (n=212)**

Enfeksiyon Tanısı	Dağılım
Kateter Enfeksiyonu	39/212 (%18,4)
Viral Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	34/212 (%16)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	25/212 (%11,8)
Bakteriyemi/Fungemi	21/212 (%9,9)
Akut Gastroenterit	16/212 (%7,5)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	8/212 (%3,8)
Pnömoni	5/212 (%2,4)
Akut Otitis Media	2/212 (%0,9)
CMV Enfeksiyonu	2/212 (%0,9)
Akut Sinüzit	1/212 (%0,5)



**Tablo 7. Ateşli başvurularda dökümente edilen etkenlerin yıllara göre dağılımı**

Etken/Yıl	2015	2016	2017	2018	Toplam
Virüs	-	1	9	18	28
Bakteri	20	10	15	24	69
Mantar	-	-	3	1	4
Parazit	-	-	1	-	1



**Şekil 1. Enfeksiyon odağı saptanan başvuruların dağılımı**

Periferik kan, kateter kan, idrar, dışkı ve yara yeri sürüntü kültürlerinde üreyen bakterilerin %46,4'ü Gram pozitif ve %53,6'sı Gram negatif bakterilerden oluşmaktaydı. *Koagülaz negatif Staphylococcus* ve *Escherichia coli* en sık saptanan bakteriyel etkenlerdi (Tablo 8).

**Tablo 8. Bakteriyel etkenlerin dağılımı (n=69)**

<b>Etken Bakteri</b>	<b>Dağılım</b>
Gram Pozitif	32/69 (%46,4)
<i>Koagülaz negatif Staphylococcus</i>	18/69 (%26,2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6/69 (%8,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/69 (%4,3)
<i>Streptococcus mitis</i>	3/69 (%4,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2/69 (%2,9)
Gram Negatif	37/69 (%53,6)
<i>Escherichia coli</i>	16/69 (%23,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9/69 (%13,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/69 (%8,7)
<i>Campylobacter jejuni</i>	2/69 (%2,9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/69 (%1,4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/69 (%1,4)
<i>Morganella morganii</i>	1/69 (%1,4)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1/69 (%1,4)

Fungal etkenler 4 (%4,3) farklı hastanın 4 (%1,9) başvurusunda saptanmıştı. *Candida albicans* ve *Candida krusei* idrar kültüründe ve kateter kan kültüründe gösterildi. Bir başvuruda ise kateter ve periferik kan kültüründe *Candida kefir* saptanmıştı (Tablo 9). Anti-fungal tedavi alan hastaların hastaneye yatışları süresince invazif fungal enfeksiyonlara yönelik yapılan görüntülemelerinde (akciğer bilgisayarlı tomografisi, maksillofasiyal bilgisayarlı tomografisi, tüm abdomen ultrasonu) invazif fungal enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştı.

**Tablo 9. Fungal etkenlerin dağılımı (n=4)**

<b>Enfeksiyon Odağı</b>	<b>Etken</b>	<b>Dağılım</b>	<b>Saptanan Yöntem</b>
İdrar Yolu Enfeksiyonu (n=2)	<i>Candida albicans</i>	1 (%50)	Orta Akım İdrar Kültürü
	<i>Candida krusei</i>	1 (%50)	
Kateter Enfeksiyonu (n=2)	<i>Candida albicans</i>	1 (%50)	Kateter Kan Kültürü ve Periferik Kan Kültürü
	<i>Candida kefir</i>	1 (%50)	

Viral etkenlerin saptanmasına yönelik 55 başvuruda (%25,9) hastalara solunum yolu viruslarının tespiti için çalışılan multipleks PCR paneli, 6 başvuruda (%2,8) dışkıda viral PCR (*Rotavirüs*, *Norovirüs*) ve 3 başvuruda (%1,4) da kanda CMV-DNA PCR analizi uygulanmıştı. Bu testler ile saptanan viral etkenlerin dağılımı Tablo 10’da verilmiştir.

**Tablo 10. Viral etkenlerin dağılımı (n=28)**

<b>Enfeksiyon Odağı</b>	<b>Etken Virüs</b>	<b>Dağılım</b>	<b>Saptanan Yöntem</b>
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (n=23)	<i>Rhinovirüs</i>	11 (%47,8)	Nazofarengeal Sürüntü Multipleks PCR Paneli
	<i>Respiratuar Sinsityal Virüs</i>	2 (%8,7)	
	<i>Parainfluenza Tip 1</i>	2 (%8,7)	
	<i>Coronavirus</i>	2 (%8,7)	
	<i>Human Bocavirus</i>	2 (%8,7)	
	<i>İnfluenza A</i>	1 (%4,35)	
	<i>Adenovirus</i>	1 (%4,35)	
	<i>Human Metapneumovirus</i>	1 (%4,35)	
	<i>Enterovirus</i>	1 (%4,35)	
Pnömoni (n=1)	<i>Rhinovirüs</i>	1 (%100)	Nazofarengeal Sürüntü Multipleks PCR Paneli
Akut Gastroenterit (n=2)	<i>Rotavirus</i>	2 (%100)	Dışkıda Viral PCR (Rotavirüs, Norovirüs)
Sistemik Enfeksiyon (n=2)	<i>Sitomegalovirüs</i>	2 (%100)	Kanda CMV-DNA PCR Testi

Nazofarengeal sürüntü multipleks PCR Paneli ile 24 başvuruda (%11,3) hastalarda toplamda 9 farklı solunum yolu virüsü saptanmıştı. Saptanan virüslerin mevsimsel dağılımı Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11. Solunum yolu virüslerinin mevsimsel dağılımı (n= 24)**

Dönem	Etken	Dağılım	Toplam
Aralık-Şubat	<i>Rhinovirüs</i>	4	8 (%33,3)
	<i>Human Bocavirus</i>	2	
	<i>İnfluenza A</i>	1	
	<i>Human Metapneumovirus</i>	1	
Mart-Mayıs	<i>Rhinovirüs</i>	4	8 (%33,3)
	<i>Respiratuar Sinsityal Virüs</i>	2	
	<i>Coronavirus</i>	2	
Haziran-Ağustos	<i>Adenovirus</i>	1	1 (%4,2)
Eylül-Kasım	<i>Rhinovirüs</i>	4	7 (%29,2)
	<i>Parainfluenza Tip 1</i>	2	
	<i>Enterovirus</i>	1	

Ateş ve ishal nedeniyle başvuran 3 hastadan dışkıda rutin parazit bakışı incelemesi istenmişti. Bunlardan yalnızca bir hastada *Giardia intestinalis* saptanmıştı. Ancak bu hasta da ön planda viral gastroenterit olarak değerlendirilmiş; *Giardia intestinalis* ateş, enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilmemişti (Tablo 12).

**Tablo 12. Paraziter etkenlerin dağılımı (n=1)**

Enfeksiyon Odağı	Etken Parazit	Dağılım	Saptanan Yöntem
Bağırsak	<i>Giardia intestinalis</i>	1 (%100)	Dışkı Rutin Parazit Bakışı

Hastalara ampirik olarak ve saptanan etkenlere yönelik anti-bakteriyel, anti-fungal ve anti-viral tedaviler düzenlenmişti. Anti-bakteriyel olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin (%73,6) ve aminoglikozitlerin (%42,7) en sık tercih edilen antibiyotik grubu olduğu görüldü (Tablo 13). Yetmiş iki saat içerisinde ateş düşmeyip karbapenem (meropenem) başlama oranımız %26,9 idi. Glikopeptid kullanım oranımız %16,5 iken antifungal ilaçlardan flukonazol kullanma oranımız %4,2, amfoterisin B kullanma oranımız %1,4, vorikonazol kullanma oranımız %1,9 ve kaspofungin kullanma oranımız %1,9 idi. Anti-viral olarak da en sık oseltamivir tercih edilmişti (%7,1) (Tablo 14, Tablo 15). Linezolid sadece bir hastada 2 gün kullanılmıştı. Tigesiklin ve kolistin, periferik kan ve kateter kan kültüründe karbapenem dirençli enterokok saptanan bir hastada kullanılmıştı.

**Tablo 13. Kullanılan antibiyotiklerin dağılımı (n=212)**

Antibiyotik Grubu	Uygulama Sıklığı	Tedavi Süresi
Üçüncü kuşak sefalosporinler	156 (%73,6)	7,55 ± 3,16 gün (1-18 gün)
Piperasilin/Tazobaktam	57 (%26,9)	6,52 ± 3,07 gün (2-16 gün)
Karbapenemler	57 (%26,9)	9,19 ± 4,01 gün (3-20 gün)
Glikopeptidler	35 (%16,5)	9,11 ± 4,05 gün (1-19 gün)
Aminoglikozitler	91 (%42,9)	7,43 ± 2,28 gün (3-11 gün)
Diğer (Linezolid, Kolistin, Tigesiklin, Amoksisilin-Klavulanik Asit, Makrolidler, Metronidazol, Trimetoprim/Sulfametoksazol)	28 (%13,2)	7,35 ± 3,33 gün (2-17 gün)

**Tablo 14. Kullanılan anti-fungallerin dağılımı (n=212)**

Anti-fungal	Uygulama Sıklığı	Tedavi Süresi
Flukonazol	9 (%4,2)	8,11 ± 4,19 gün (1-16)
Amfoterisin B	3 (%1,4)	6 ± 3,60 gün (3-10)
Vorikonazol	4 (%1,9)	17 ± 14,67 gün (4-36)
Kaspofungin	4 (%1,9)	16,25 ± 6,23 gün (10-23)

**Tablo 15. Kullanılan anti-virallerin dağılımı (n=212)**

Anti-viral	Uygulanan Sıklığı (Toplam Başvuru Sayısına Oranı)
Oseltamivir	15 (%7,1)
Asiklovir	2 (%0,9)
Gansiklovir	2 (%0,9)

Ateş odağı olarak 39 (%18,4) başvuruda kateter enfeksiyonu saptanmıştı. Etken mikroorganizmalara bakıldığında; 24 (%61,5) Gram pozitif bakteri, 13 (%33,4) Gram negatif bakteri ve 2 (%5,1) fungal etken saptanmıştı. En sık görülen etken *koagülaz negatif Staphylococcus*'tu (%43,6) (Tablo 16). Saptanan 39 kateter enfeksiyonunun 6'sında (%15,3) kateter çıkartma işlemi uygulanmıştı. Bu hastalardan 2'sinde antibiyoterapiye yanıt alınamayan tekrarlayan *koagülaz negatif Staphylococcus* enfeksiyonu, diğerlerinde *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Candida kefyr* enfeksiyonları saptanmıştı.

**Tablo 16. Kateter enfeksiyonlarında saptanan etkenler (n=39)**

<b>Mikroorganizma</b>	<b>Dağılım</b>
<b>Gram Pozitif Bakteriler</b>	<b>24 (%61,5)</b>
<i>Koagülaz negatif Staphylococcus</i>	17 (%43,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (%7,7)
<i>Streptococcus mitis</i>	2 (%5,1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (%5,1)
<b>Gram Negatif Bakteriler</b>	<b>13 (%33,4)</b>
<i>Escherichia coli</i>	4 (%10,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (%5,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (%12,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (%2,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (%2,6)
<b>Mantarlar</b>	<b>2 (%5,1)</b>
<i>Candida albicans</i>	1 (%2,6)
<i>Candida kefyr</i>	1 (%2,6)

Başvuruların 21'inde (%9,9) hastaların periferik kan kültüründe mikroorganizma gösterilmiştir. Bakteriyemi/fungemi olarak değerlendirilen bu hastaların 14'ünde (%66,6) kateter enfeksiyonu, 1'inde (%4,8) invazif bakteriyel gastroenterit bakteriyemi/fungemi nedeni olarak gösterildi. Hastaların 15 (%72)'i nütropenikti ve 6 (%28)'sında nütropeni saptanmamıştı. Nütropenik olmayan hastaların tamamında kateter enfeksiyonuna ikincil bakteriyemi gelişmişti. Yedi başvuruda (%33,3) periferik kan kültüründe saptanan koagülaz negatif *Staphylococcus* en sık bakteriyemi/fungemi etkeni mikroorganizma olarak gösterildi (Tablo 17).

**Tablo 17. Bakteriyemi/fungemi tanılı olgularda saptanan etkenler (n=21)**

Etken	Dağılım
<i>Koagülaz negatif Staphylococcus</i>	7 (%33,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (%14,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (%14,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (%9,5)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (%4,8)
<i>Escherichia coli</i>	1 (%4,8)
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 (%4,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (%4,8)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (%4,8)
<i>Candida kefyra</i>	1 (%4,8)

Yedi başvuruda (%3,3) hastalarda septik şok kliniği geliştiği görüldü (Tablo 18). Septik şok gelişen hastaların tamamında nötropeni mevcuttu. 3 başvuruda (%1,4) da hastaların septik şok nedeni çocuk yoğun bakımda izlem ve tedavi ihtiyacı olmuştu. Çocuk yoğun bakım yatışı olan hastaların 3'ünde de kateter enfeksiyonu saptanmıştı.

**Tablo 18. Septik şok görülen olguların özellikleri (n=7)**

Onkolojik Tanı	Enfeksiyon Odağı	Etken Mikroorganizma	Yoğun Bakım Yatış Süresi
Lösemi	Viral Solunum Yolu Enfeksiyonu	<i>Rhinovirus</i>	-
Osteosarkom	İdrar Yolu Enfeksiyonu	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Nöroblastom	Kateter enfeksiyonu ve fungemi	<i>Candida kefyra</i>	3 gün
Ewing sarkom	Kateter enfeksiyonu	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 gün
Hodgkin Dışı Lenfoma	Kateter enfeksiyonu ve bakteriyemi	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Hodgkin Dışı Lenfoma	Kateter enfeksiyonu ve bakteriyemi	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 gün
Medulloblastom	Viral Solunum Yolu Enfeksiyonu	<i>Rhinovirus</i>	-

Hodgkin dışı lenfoma tanılı bir hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izleminin 6. gününde, septik şoka sekonder çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmişti. Hastanın periferik kan kültüründe ve kateter kan kültüründe *karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae* saptanmıştı.

Hastaların 212 ateşli başvurusunun 25'inde (%11,7) idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştı. Üç hastanın 2 kez olmak üzere, 22 hastanın (%23,4) idrar yolu enfeksiyonu tanısı aldığı görüldü. Hastaların 16'sı (%72,7) kız ve 6'sı (%27,3) erkek idi. Etken mikroorganizmalara bakıldığında; 11 başvuruda (%44) saptanan *Escherichia coli* en sık idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak görüldü (Tablo 19).

**Tablo 19. İdrar yolu enfeksiyonlarında saptanan etkenler (n=25)**

Mikrororganizma	Dağılım
<i>Escherichia coli</i>	11 (%44)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (%24)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (%24)
<i>Candida albicans</i>	1 (%4)
<i>Candida krusei</i>	1 (%4)

Hastaların değerlendirmeye alınan 212 ateşli başvurusunun 117'si (%55,1) febril nötropeni olarak değerlendirilmişti. 94 hastandan 62'sinin (%65,9) febril nötropeni nedeniyle hastaneye yatışı gerçekleştirilmişti. Febril nötropenili hastaların ortalama başvuru vücut sıcaklığı  $38,49 \pm 0,40$  °C (38-39,9 °C), ateşli gün sayısı  $2,9 \pm 1,94$  (1-13 gün) gündü. Son kemoterapi uygulaması ile ateşli başvuru arasında geçen ortalama süre  $8,51 \pm 6$  gün (0-39 gün) idi. Çocuk acil servise ve polikliniğe başvuru anında ortanca beyaz küre sayısı  $422/\text{mm}^3$  ( $28-6090/\text{mm}^3$ ), ortanca mutlak nötrofil sayısı  $40/\text{mm}^3$  ( $0-480/\text{mm}^3$ ) idi. Seksen bir başvuruda (%69,2) hastaların mutlak nötrofil sayısı  $<100/\text{mm}^3$ 'tü. En çok lenfoma ve kemik tümörü tanılı hastaların febril nötropeni ile başvurduğu görüldü. Hastaların kanser tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 20'de verilmiştir.



**Tablo 20. Febril nötropeni ile başvuran hastaların tanı gruplarına göre dağılımı**

Tanı	Hastaların Dağılımı (n=62)	Toplam Başvuruların Dağılımı (n=117)
Lenfoma	14 (%22,6)	26 (22,2)
Hodgkin Lenfoma	2 (%3,2)	2 (%1,7)
Hodgkin Dışı Lenfoma	12 (%19,4)	24 (%20,5)
Kemik Tümörleri	9 (%14,5)	20 (%17,1)
Osteosarkom	3 (%4,8)	9 (%7,7)
Ewing Sarkom	6 (%9,7)	11 (%9,4)
Lösemi	8 (%12,9)	19 (%16,2)
Rabdomyosarkom ve Diğer Yumuşak Doku Tümörleri	8 (%12,9)	17 (%14,5)
Santral Sinir Sistemi Tümörleri	9 (%14,5)	14 (%12)
Medulloblastom/PNET	7 (%11,3)	11 (%9,4)
Pons Gliomu	1 (%1,6)	1 (%0,9)
Serebellar Astrositom	1 (%1,6)	2 (%1,7)
Nöroblastom	7 (%11,3)	13 (%11,1)
Germ Hücreli Tümör	3 (%4,9)	4 (%3,4)
Langerhans Hücreli Histiyoit	2 (%3,2)	2 (%1,7)
Wilms Tümörü	1 (%1,6)	1 (%0,9)
Hepatosellüler Karsinom	1 (%1,6)	1 (%0,9)

Febril nötropenili hastaların 117 başvurusunun 57'sinde (%48,7) enfeksiyon odağı saptanamamıştı. Klinik belirti, fizik muayene bulguları ve mikrobiyolojik çalışmalar ile enfeksiyon odağı saptanan 60 başvurusunun 21'inde (%35) ise birden fazla enfeksiyon odağı saptanmıştı. Febril nötropenili başvuruların %21,4'ünde saptanan kateter enfeksiyonları en sık ateş nedeni olarak gösterilmişti (Tablo 21).

**Tablo 21. Febril nötropenili hastalarda saptanan enfeksiyon tanıları (n=114)**

Enfeksiyon Tanısı	Dağılım
Kateter Enfeksiyonu	25/114 (%21,4)
Viral Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	19/114 (%16,2)
Bakteriyemi/fungemi	15/114 (%12,8)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	10/114 (%8,5)
Akut Gastroenterit	6/114 (%5,1)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	5/114 (%4,3)
Pnömoni	2/114 (%1,7)
Akut Otitis Media	1/114 (%0,9)
CMV Enfeksiyonu	1/114 (%0,9)
Akut Sinüzit	1/114 (%0,9)

Mikrobiyolojik incelemeler ile bakteriler 62 (%29,3) başvuruda, virüsler 27 (%12,8) başvuruda, mantarlar 4 (%1,9) başvuruda etken olarak gösterilmiştir. Enfeksiyon etkenlerinin nötropenisi olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22. Enfeksiyon etkenlerinin nötropenisi olan ve olmayan hastalardaki dağılımı**

Etken Mikroorganizma	Nötropeni		Toplam (n/yüzde)	p Değeri
	Var (n/yüzde)	Yok (n/yüzde)		
Virüs	15 (%55,6)	12 (%44,4)	27 (%100)	0,96
Bakteri	38 (%38,7)	24 (%61,3)	62 (%100)	0,25
Mantar	1 (%25,0)	3 (%75,0)	4 (%100)	0,33

Klinik belirti, fizik muayene bulguları ve mikrobiyolojik çalışmalar ile saptanan enfeksiyon tanılarının nötropenisi olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 23). Septik şok tablosunun ise nötropenik hastalarda daha sık geliştiği görülmüştür ( $p=0,02$ ).

**Tablo 23. Enfeksiyon tanılarının nütropeni olan ve olmayan hastalardaki dağılımı**

Enfeksiyon Tanısı	Nütropeni		Toplam (n/yüzde)	p Değeri
	Var (n/yüzde)	Yok (n/yüzde)		
Kateter Enfeksiyonu	25 (%64,1)	14 (%35,9)	39 (%100)	0,21
Viral Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	19 (%55,9)	15 (%44,1)	34 (%100)	0,93
Bakteriyemi/Fungemi	15 (%71,4)	6 (%28,6)	21 (%100)	0,11
İdrar Yolu Enfeksiyonu	10 (%40,0)	15 (%60,0)	25 (%100)	0,10
Akut Gastroenterit	6 (%37,5)	10 (%62,5)	16 (%100)	0,14
Septik Şok	7 (100)	0 (%0)	7 (%100)	0,02



## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde uygulanan yoğun kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri ile birlikte hastaların sağkalım hızlarında belirgin iyileşme görülmüştür. Bununla birlikte uygulanan tedavilerin bir sonucu olarak enfeksiyonlar, gelişmiş tedavi seçeneklerine rağmen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Enfeksiyonlar, yalnızca hastanede yatış süresini ve antimikrobiyal kullanma süresini uzatmakla, kemoterapi protokollerinin planlanan zamanlarda uygulanmasına engel olmakla ve yaşam kalitesini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda ölüme de yol açabilmektedir. Bu çalışmada Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda kanser tanısı alan ve kemoterapi uygulanan, 0-18 yaşları arasındaki 94 hastanın 212 ateşli başvurusundaki bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlar değerlendirilmiştir. Literatürdeki birçok çalışmada çocukluk çağı kanser hastalarında bakteriyel, fungal, viral ve paraziter enfeksiyonlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ise ateş nedeniyle başvuran hastalardaki tüm enfeksiyon etkenlerinin ortaya konulması, tedavi seçeneklerinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Kanser tedavisi gören çocuklarda ateş yapan enfeksiyonlara çok sayıda faktör yol açabilir. Bunlar arasında en önemlileri, sitotoksik kemoterapi ve kortikosteroid tedavisi sonrası immünsüpresyon, nötropeni, intravenöz ilaç uygulamaları, santral venöz kateter uygulamaları, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması, total parenteral beslenme ve çevresel faktörlerdir. Çevresel faktörler içerisinde mevsimsel değişiklik gösteren solunum virüs aktiviteleri, ev ortamında enfekte bireylerin olması, kontamine su ve gıdalar sayılabilir.

Febril nötropeni, kanserli çocuk ve ergenlerde kemoterapinin yaşamı tehdit eden ve sık görülen bir komplikasyonudur. Kanser tedavisi için kemoterapi alan çocukların yaklaşık yarısında en az bir kez febril nötropeni görüldüğü bildirilmektedir (47, 48). Çalışmamızda değerlendirilen 94 hastanın 62'sinde (%65,9) febril nötropeni bulunmaktaydı.

Febril nötropenili çocukların bir kısmında enfeksiyon etkenleri mikrobiyolojik analizlerde gösterilebilmektedir, ancak enfeksiyon etkeni çoğu hastada gösterilememektedir. Castagnola ve ark., 366 hastanın 1792 nötropenik döneminin değerlendirildiği çalışmalarında febril nötropeni saptanan hastaların %79'unda ateş odağının belirlenemediğini bildirmiştir (49). Bizim çalışmamızda da febril nötropenili hastalarımızın 117 başvurusunun 57'sinde (%48,7) enfeksiyon odağı belirlenememiştir. Bu hasta grubunun %21,4'ünde gösterilen

kateter enfeksiyonları en sık ateş nedeni olarak saptanmıştır. Viral üst solunum yolu enfeksiyonu (%16,2), bakteriyemi/fungemi (%12,8) ve İYE (%8,5) diğer sık ateş nedenleri olarak gösterilmiştir.

Çocukluk çağı kanser hastalarında tekrarlanan yoğun kemoterapi uygulamaları ve diğer sistemik tedavilerin verilmesi için kalıcı SVK'ler oldukça sık kullanılmaktadır. SVK'lerin rutin kullanımını hem hastalar hem de tedavi ekibi için önemli avantajlar sunar. Bu kateterler sitotoksik ajanları, antimikrobiyal ajanları ve kan ürünlerini uygulamak için basit ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Bu kateterler aynı zamanda hastaya uzun süreli kullanışlı ve güvenilir bir damaryolu olanağı sağlamaktadır. Ancak bununla birlikte yabancı maddelerin vasküler sisteme implantasyonu kateterle ilişkili enfeksiyon riskini doğurmaktadır (50).

Çalışmamızdaki hastaların değerlendirmeye alınan 212 ateşli başvurusunda klinik belirti, fizik muayene bulguları ve mikrobiyolojik çalışmalar ile saptanan enfeksiyon tanılarına bakıldığında; 39 başvuruda (%18,4) saptanan kateter enfeksiyonları gösterilen en sık enfeksiyon odağı idi. Etken mikroorganizmaların 24'ünü (%61,5) Gram pozitif bakteriler, 13'ünü (%33,4) Gram negatif bakteriler ve 2'sini (%5,1) *Candida* türleri oluşturmaktaydı. On yedi başvuruda (%43,6) saptanan *koagülaz negatif Staphylococcus* en sık kateter enfeksiyon etkeni olarak görüldü. Newman ve ark. yapmış olduğu 93 pediatrik onkoloji hastasının 178 SVK enfeksiyonunun değerlendirildiği çalışmada, 243 mikroorganizma gösterilmiştir (19). Bunların 144'ü (%59,2) Gram negatif bakteri, 92'si (%37,9) Gram pozitif bakteri ve 7'si (%2,9) *Candida* türleri idi. Sık (49 kez) (%20,2) saptanan *koagülaz negatif Staphylococcus* bizim çalışmamızda da olduğu gibi en sık bakteriyel etken olarak bildirilmiştir. Çelebi ve ark.'nın yapmış olduğu 31 pediatrik onkoloji hastasının 44 kateter enfeksiyonunun değerlendirildiği çalışmalarında enfeksiyonların %41'inde saptanan *koagülaz negatif Staphylococcus* en sık bakteriyel etken olarak bildirilmiştir (51). Bu çalışmada 44 başvurunun 9'unda (%22,4) enfeksiyon nedeniyle kateterin çıkartıldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 39 kateter enfeksiyonunun 6'sında (%15,3) kateter çıkartma işlemi uygulanmıştır.

Solunum yolu virüsleri sağlıklı çocuklarda görülen en sık ateş nedenidir ve viral solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağı kanser hastalarında da yaygın olarak görülmektedir. Sağlıklı çocuklarda, bu virüsler genellikle iyi huyludur ve kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Bununla birlikte, immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi morbidite ve mortalite ile ağır hastalığa neden olabilirler. Vliora ve ark., kemoterapi alan veya HKHN yapılan hematolojik malignite ve solid tümör tanılı çocuklarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve klinik önemi üzerine

yapmış olduğu prospektif bir çalışmada, *RSV* (%46), *Parainfluenza Virüs* (%13,7) ve *Human Bocavirus* (%13,7) en sık saptanan viral etkenler olarak bildirilmiştir (4). Meena ve ark.'nın kanser tanılı febril nötropenili çocuklarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının prevalansı ve klinik sonuçları üzerine yapmış olduğu çalışmada, hastalarda saptanan *Rhinovirüs* (%26,6), *RSV* (%9,3) ve *İnfluenza A* (%9,3) en sık viral solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak bildirilmiştir (52).

Hastalarımızda nazofarengal sürüntü multipleks PCR paneli ile 24 (%11,3) başvuruda, toplamda 9 farklı solunum yolu virüsü saptadık. Solunum yolu virüsü saptanan hastalardan 23'ünde (%95,8) viral üst solunum yolu enfeksiyonu, 1'inde (%4,2) viral pnömoni tanısı konulmuştu. On iki (%50) başvuruda saptanan *Rhinovirüs*'ü en sık viral solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak saptadık. *Rhinovirüs*'ün ardından 2'ser (%8,3) başvuruda saptanan *RSV*, *Parainfluenza Tip 1*, *Coronavirus* ve *Human Bocavirus* diğer sık viral solunum yolu etkenleri olarak gösterildi. Literatürde kanser tanılı çocuklarda viral solunum yolu enfeksiyon etkenlerine yönelik yapılan benzer çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi *Rhinovirüs* en sık viral etken olarak dikkat çekmektedir (52, 53, 54, 55).

Nötropenik kanserli çocuklarda PCR yöntemi ile gösterilen solunum yolu virüslerinin prevalansı %38-76 arasında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise febril nötropenili hastaların %16,2'sinde viral solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Oranlarımızın daha düşük olmasını, nazofarengal sürüntü multipleks PCR panelinin bazı dönemlerde hastanemizde çalışılmaması sonucunda daha düşük sayıda hastaya testin uygulanması ve daha az tanı konmasıyla ilişkilendirdik.

*CMV* ve *EBV*, dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %90'ını enfekte ettiği ve enfeksiyonun genellikle latent olarak seyrettiği bilinmektedir. Latent enfeksiyonlar da kanser hastalarında immün sistemin baskılanması sonucunda yıllar sonra yeniden aktive olabilir. *CMV* ve *EBV*, pediatrik lösemili hastalarda tedaviye sekonder immünoşüpresyonun bir sonucu olarak sık görülmektedir (28). Özellikle uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı *CMV* reaktivasyonları olabilmektedir. Kemoterapi uygulanan pediatrik kanser hastalarında *CMV* enfeksiyonlarının tarandığı bir çalışmada *CMV* enfeksiyon sıklığı %15,9 olarak bildirilmiştir (56). Bu hastaların %21,7'sinde de hepatit, retinit ve pnömoni gibi invazif *CMV* enfeksiyonu bulguları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2 başvuruda (%0,9) kanda *CMV*-DNA PCR analizi ile *CMV* enfeksiyonu saptandı. Bu hastalarda invazif *CMV* bulgusu yoktu. Her iki hastada da akut lenfoblastik lösemi tanısı olması ve yoğun kortikosteroid kullanımı dikkat çekiciydi.

Fungal enfeksiyonlar immün sistemi baskılanmış hastalar için ciddi bir risk oluşturmaktadır. Özellikle yoğun miyelosüpresif ve miyeloablatif kemoterapi uygulanan kanser hastaları, bağışıklığın baskılanması ve kemoterapi ilişkili nötropeni nedeniyle fungal enfeksiyonlar için ciddi risk altındadırlar. Çocukluk çağı kanser hastalarında fungal enfeksiyonların değerlendirildiği mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu bu hastalarda *Candida* türlerinin en sık fungal enfeksiyon etkeni olduğunu bildirmektedir (18, 57, 58, 59, 60, 61). Küf mantarlarının en sık fungal etken olarak bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (62).

Pediyatrik kanser hastalarında fungal enfeksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada, 70 fungal enfeksiyonun 30'unda solunum sistemi enfeksiyonu, 30'unda kan ve kateter ilişkili enfeksiyon, 5'inde santral sinir sistemi enfeksiyonu, 3'ünde İYE ve 2'sinde bağırsak enfeksiyonu bildirilmişti (59). Bizim çalışmamızda ise sadece 4 başvuruda (%1,9) fungal enfeksiyon gösterildi. Nöroblastom tanılı, kateter enfeksiyonu ilişkili fungemi ve septik şok saptanan bir hastada etken olarak *Candida kefyr*; medulloblastom tanılı, kateter enfeksiyonu saptanan ve kateter çıkartma işlemi uygulanan bir hastada *Candida albicans*; optik gliom tanılı idrar yolu enfeksiyonu saptanan bir hastada *Candida albicans* ve lösemi tanılı, idrar yolu enfeksiyonu saptanan bir hastada *Candida krusei* fungal enfeksiyon etkeni olarak gösterildi.

Nötropeni, kalıcı venöz kateterler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, sitotoksik kemoterapi, kortikosteroid tedavisi ve total parenteral beslenme invazif fungal enfeksiyon riskini artıran önemli etkenlerdir. İnvazif fungal enfeksiyonlardan sorumlu, en sık karşılaşılan mikrororganizmalar *Candida* türleridir. Ridola ve ark.'nın konvansiyonel kemoterapi uygulanan solid tümörlü hastalardaki *Candida* enfeksiyonlarının değerlendirdiği çalışmada, hastaların %77'sinde gösterilen *Candida albicans*, kandidemiye neden olan en sık *Candida* türü olarak bildirilmiştir (63). *Candida tropicalis* 3 hastada ve *Candida krusei* 1 hastada gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların %17'sinde septik şok görülmüş ve kandidemi ilişkili mortalite %17 olarak bildirilmiştir.

Özsevik ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada *Candida parapsilosis* en sık kandidemi etkeni olarak bildirilmiştir (64). Bu çalışmada invazif fungal enfeksiyon ilişkili mortalite oranı %20,9 olarak bildirilmiştir. SVK varlığı, HKHN, total parenteral beslenme uygulamaları, uzun süreli ateş, yüksek CRP düzeyi mortalite için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sano ve ark.'nın yapmış olduğu, 62 hastanın 268 ateşli döneminin değerlendirildiği çalışmada; çocuklarda nötropenik dönemde bakteriyeminin, invazif fungal enfeksiyon için prediktif bir faktör olduğu gösterilmiştir (65). Krupova ve ark.'nın yapmış olduğu çocuk kanser

hastalarında fungemilerin değerlendirildiği çalışmada, *Candida albicans* en sık fungemi etkeni olarak bildirilmiştir (66). Fungemi ilişkili mortalite oranı %31,4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda kateter enfeksiyonu ilişkili kandidemi gösterilen ve septik şok nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen bir hastada etken olarak *Candida kefyr* saptadık. SVK'sı çıkartılan ve sistemik anti-fungal (kaspofungin, vorikonazol) uygulanan hasta başarı ile tedavi edilmişti.

Bakteriyemi ve bakteriyemi ilişkili sepsis, çocuklarda yoğun kemoterapinin bir sonucu olarak görülen, nötropeni ve mukozal bariyerlerin yıkılması sonucu kolaylaşan invazif enfeksiyonların ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilen majör bir komplikasyonudur. Celkan ve ark.'nın yapmış olduğu, kanser hastalarında bakteriyemilerin değerlendirildiği çalışmada, olguların %60'ında Gram pozitif bakteriler, %35'inde Gram negatif bakteriler ve %5'inde mantarlar etken mikroorganizma olarak gösterilmiştir (67). *Staphylococcus epidermidis* en sık bakteriyemi etkeni olarak bildirilmiştir. Kara ve ark., yapmış oldukları bir çalışmada febril nötropenili hastalarda bakteriyemi için risk faktörlerini değerlendirmiştir. Çalışmalarında, lökopeni, nötropeni, son 3 ayda periferik kan ve kateter kan kültüründe mikroorganizma gösterilmiş olması ve SVK varlığını bakteriyemi için risk faktörü olarak ileri sürmüşlerdir (68). *Koagülaz negatif Staphylococcus* (31.4%) bu çalışmada en sık bakteriyemi etkeni olarak bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda bakteriyemi etkeni mikroorganizmalara bakıldığında *koagülaz negatif Staphylococcus* (%33,3) en sık etken olarak görüldü. *Staphylococcus aureus* (%14,2) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%14,2) diğer sık bakteriyemi etkenleri olarak gösterilmiştir.

Moskalewicz ve ark.'nın yapmış olduğu, nötropenisi olmayan ve ateş nedeniyle acil servise başvuran hastalarda bakteriyemilerin değerlendirildiği çalışmada *Pseudomonas spp.*, *koagülaz negatif Staphylococcus* ve *Staphylococcus epidermidis* en sık bakteriyemi etkeni olarak bildirilmiştir (69). Allaway ve ark. nötropenisi olmayan ateşli pediatrik kanser hastalarında *koagülaz negatif Staphylococcus*'u en sık bakteriyemi etkeni olarak bildirmiştir (70). Çalışmamızda nötropeni saptanmayan 6 başvuruda bakteriyemi gösterilmişti. İki başvuruda *koagülaz negatif Stafilococcus*, 2 başvuruda *Stafilococcus aureus*, 1 başvuruda *Pseudomonas aeruginosa* ve 1 başvuruda *Enterobacter cloacae* etken mikroorganizma olarak gösterildi. Nötropenik olmayan başvuruların tamamında bakteriyemilerin, kateter enfeksiyonuna ikincil gelişmiş olması dikkat çekiciydi.

Sepsis ve septik şok, kanserli çocuklarda, primer hastalığın veya kemoterapinin bir sonucu olarak sık görülen komplikasyonlardır. Granülositopeni, mukozitler, kalıcı kateterler



ve sıklığı giderek artan çoklu antibiyotik dirençli bakteriler bu hastalarda sepsis ve septik şoku kolaylaştıran başlıca faktörlerdir.

Paulus ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, sepsisli hastalarda saptanan mikroorganizmaların %26,6'ını oluşturan *Staphylococcus epidermidis* en sık bakteriyel etken, %2,6'sını oluşturan *Candida* türleri ise en sık fungal etken olarak bildirilmiştir (71). Silva ve ark. çocuk ve ergen kanser hastalarında yapmış oldukları çalışmalarında septik şok nedeniyle yoğun bakım yatışı olan 58 hastanın 40'nin kaybedildiğini bildirmiştir (72). Pound ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada pediatrik kanser hastalarında septik şok ilişkili mortalite oranı %15,9 olarak bildirilmiştir (73). Çalışmamızda 7 (%3,3) başvuruda hastalarda septik şok kliniği geliştiği görüldü. Septik şok gelişen hastaların tamamında nütropeni mevcuttu. Üç (%1,4) başvuruda hastaların septik şok nedeni çocuk yoğun bakımda izlem ve tedavi ihtiyacı olmuştu. Septik şok gelişen hastaların 4'ünde (%57,2) saptanan kateter enfeksiyonu en sık septik şok nedeni olarak gösterilmiştir. Septik şok gelişen hastalarda gösterilen mikroorganizmalara bakıldığında; 4 (%57,2) hastada bakteri (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), 1 (%14,3) hastada mantar (*Candida kefyr*) ve 2 (%28,6) hastada virüs (*Rhinovirüs*) gösterilmiştir. *Rhinovirüs* saptanan hastalarda septik şoka neden olabilecek bakteriyel ve fungal etkenler mikrobiyolojik çalışmalar ile gösterilememiş olabilir. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda *Rhinovirüs*'ün çocuklarda viremiye ve ciddi enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (74, 75).

Hodgkin dışı lenfoma tanılı bir hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izleminin 6. gününde, septik şoka sekonder çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmişti. Hastanın periferik kan kültüründe ve kateter kan kültüründe *karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae* saptanmıştı. Çalışmamızda septik şok gelişen hastalarımızda mortalite oranı %14,2 olarak görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde enfeksiyon ilişkili mortalite oranımız %1 olarak görüldü.

Kalıcı kateterler, cerrahi öykü, immünsüpresyon ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri *karbapenem dirençli Enterobacteriaceae* enfeksiyonları için risk oluşturmaktadırlar. Kanser tedavisi gören, kemoterapi uygulamaları sonucu nütropenik çocuklarda çoklu antibiyotik direnci olan mikroorganizmaların sıklığı giderek artmaktadır (76, 77, 78). Çocuklarda *karbapenem dirençli Enterobacteriaceae* ilişkili bakteriyemi ve sepsislerin değerlendirildiği çalışmalarda mortalite oranı %15,9-%52 olarak bildirilmiştir (79, 80, 81) .

Parazitik enfeksiyonların klinik seyri konağın immüitesi ile yakından ilişkilidir. İmmün sistemi sağlam bireylerde asemptomatik olan veya hafif bir klinik sergileyen parazitler enfeksiyonlar, immüisüpresif hastalarda çok daha ağır klinik tablolara yol açabilmektedir. Kanser tanılı hastalarda uygulanan yoğun kemoterapi ve kortikosteroid tedavileri sonucunda özellikle hücreyel immün sistem baskılanmaktadır. Bu da hücreyel bağışıklık sisteminden etkilenen parazitlerin patojen etkilerinin artmasına ve çok ağır klinik tablolara yol açabilmektedir.

*Giardia intestinalis* ve *Entamoeba histolytica* immün sistemi baskılanmış, kanserli hastalarda sıklıkla görülür. Kanserli çocuklarda, bağırsak parazitler enfeksiyonları yaşam kalitesini düşürür, primer hastalığın tedavisinin aksamasına neden olur, ciddi seyredebilir ve ölümcül sonuçları olabilir. *Cryptosporidium*'un özellikle kanserli, immün sistemi baskılanmış çocuklarda ciddi klinik tablolara yol açtığı bilinmektedir (32). Çalışmamızda ateş ve ishal nedeniyle başvuran 3 hastadan dışkıda rutin parazit bakışı yapıldığı ve yalnızca bir hastada *Giardia intestinalis* saptandığı görüldü. Ancak klinik bulgular ile ön planda akut viral gastroenterit olarak değerlendirilen bu hastada da *Giardia intestinalis* ateş ve enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmemişti. Sonuç olarak çalışmamızda ateş ve enfeksiyon nedeni olarak hiçbir parazit etkeni gösterilememiştir.

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağında sık görülen ve önemli bir klinik problemdir. Çocukluk çağında İYE prevalansı yaklaşık %7'dir (82). *Escherichia coli*, İYE'nin en yaygın bakteriyel nedenidir ve çocuklarda İYE'nin yaklaşık %80'ini oluşturur (83). Pediatrik onkoloji hastalarında İYE'leri değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Sandoval ve ark. ateş ve nötropeni ile başvuran pediatrik onkoloji hastalarındaki İYE'leri değerlendirildiği bir çalışmada, 45 hastanın 58 başvurusu değerlendirmiştir (84). 4 hastanın (3 kız, 1 erkek) toplam 5 başvurusunda (%8,6) İYE saptanmıştır. 3 başvuruda *Esherichia coli*, 1 başvuruda *vankomisin dirençli Enterokok* ve 1 hastada *Stenotrophomonas multiphila* saptanmıştır. Demir ve ark.'nın lenfoma ve solid tümör tanılı çocuk hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %3'ünde İYE saptanmıştır (23). Bu çalışmada İYE saptanan 6 hastanın 3'ünde *Esherichia coli*, 2'sinde *Pseudomonas aeruginosa* ve 1'inde *Enterococcus faecium* etken mikroorganizma olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda ise 22 (%23,4) hastanın 25 (%11,7) başvurusunda İYE saptanmıştı. 3 hastanın 2 kez İYE tanısı aldığı görüldü. Etken mikroorganizmalara bakıldığında 11 başvuruda (%44) saptanan *Escherichia coli* daha önce bildirilen çalışmalarda da olduğu gibi en sık İYE etkeni olarak gösterildi. *Klebsiella pneumoniae* (%24) ve *Enterococcus faecalis* (%24) diğer sık İYE etkenleriydi. İYE'li

hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında çoğunluğunu (%72,7) kız hastalar oluşturmaktaydı.

İshal, kanser tedavisi gören çocuklarda sık görülür ve pek çok neden ishale sebep olabilir. Maligniteler (lenfoma), antineoplastik ilaçlar (irinotekan), radyoterapi, besinler ve en önemlisi enfeksiyonlar kanserli çocuklardaki ishallerin başlıca nedenidir. Gastroenterit etkenleri immün sistemi baskılanmış kanserli çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre daha uzun süreli ve çok daha şiddetli enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Kanserli çocuklarda yapılan çalışmalarda, bakteriyel etkenlerden *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Escherichia coli*; paraziter etkenlerden *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*; viral etkenlerden *Norovirüs*, *Adenovirüs*, *Astrovirüs*, *Rotavirüs* en sık gastroenterit nedenleri olarak bildirilmektedir (85, 86). Hastalarımızın 16 (%7,5) başvurusunda akut gastroenterit tanısı konmuştu. Bu hastaların 2'sinde *Campylobacter jejuni*, 2'sinde *Rotavirüs* etken mikroorganizma olarak gösterilmiştir. Akut gastroenterit olarak değerlendirilen başvuruların tamamında dışkı kültürü çalışılmış ancak yalnızca 6 başvuruda dışkıda viral PCR testi uygulanmıştı. Dışkıda viral PCR testi bazı dönemlerde hastanemizde çalışılmamakta ve bu test ile viral gastroenterit etkenlerinden sadece *Rotavirüs* ve *Norovirüs* değerlendirilmektedir. Bu nedenle daha düşük sayıda hastaya testin uygulanması ve tanı konması sonucunda hastalarımızda akut gastroenterit etkenlerini göstermede yetersiz kaldığımızı düşündük.

Alt solunum yolu enfeksiyonları kanser hastalarında nötropeni ve immünsüpresyonun bir sonucu olarak ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Özellikle fungal pnömoniler çocukluk çağı kanser hastalarında önemli bir mortalite nedenidir (63). Kanser tanılı çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonları %5,2-%14 sıklıkta bildirilmiştir (21, 24). Çalışmamızda, ateşli başvuruların 5'inde (%2,4) fizik muayene bulguları ve direkt grafi görüntülemesi ile pnömoni tanısı konmuştur. Bu hastalardan yalnızca birinde *Rhinovirüs* etken mikroorganizma olarak gösterilmiştir. Febril nötropenili, 96 saatten uzun süren ateşi olan hastalarda yapılan radyolojik incelemelerde de fungal pnömoni bulgusu saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına baktığımızda retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, enfeksiyon etkenlerinin gösterilmesi amacıyla aynı mikrobiyolojik incelemelerin yapılmamış olması en büyük kısıtlılıktı. Dışkıda viral PCR testi ve solunum yolu viruslarının tespiti için çalışılan multipleks PCR paneli bazı dönemlerde hastanemizde çalışılmamış ve bunun sonucunda da hastalarımızda daha az sayıda viral etken

gösterilmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak hiçbir hastada paraziter etkenin saptanmaması nedeniyle parazit enfeksiyonları değerlendirilmesinde yetersiz kalmıştır.



## 6. SONUÇLAR

- Değerlendirmeye alınan 212 ateşli başvurusunun 103'ünde (%48,6) enfeksiyon odağı saptanamamıştır.
- Klinik belirtiler, fizik muayene bulguları ve mikrobiyolojik çalışmalar ile saptanan enfeksiyon tanılarına bakıldığında kateter enfeksiyonları en sık ateş nedenidir.
- *Koagülaz negatif Stafilococcus* ve *Escherichia coli* en sık bakteriyel etkenlerdir.
- *Candida* türleri en sık fungal etkindir.
- *Rhinovirüs* en sık viral solunum yolu enfeksiyonu etkenidir.
- *Koagülaz negatif Stafilococcus* en sık kateter enfeksiyonu etkenidir.
- Başvuruların %55,1'i febril nötropeni olarak değerlendirilmiştir.
- Kateter enfeksiyonları febril nötropenili başvurularda görülen en sık ateş nedenidir.
- Septik şokun, nötropenik hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir (p=0,02).
- Septik şok gelişen hastalarda etken olarak 4 (%57,2) hastada bakteri (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), 1 (%14,3) hastada mantar (*Candida kefyr*) ve 2 (%28,6) hastada virüs (*Rhinovirüs*) gösterilmiştir.
- Mikrobiyolojik incelemeler ile gösterilen bakteri, virüs ve mantarların dağılımında, nötropenisi olan ve olmayan hastalar arasında farklılık saptanamamıştır (p>0,05).
- Enfeksiyon tanılarının dağılımına bakıldığında, nötropenisi olan ve olmayan hastalar arasında farklılık saptanamamıştır (p>0,05).
- Ateş, nötropenik hastalarda olduğu kadar, nötropenik olmayan hastalarda da enfeksiyonlar için önemli bir göstergedir. Ateş ile başvuran, kemoterapi uygulanan çocukluk çağı kanser hastaları, nötropenik olmasalar bile enfeksiyonlar için ciddi risk altındadırlar.

## KAYNAKLAR

1. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):483–493.
2. Kebudi R. Pediatric oncology in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(1):12–14.
3. Pasikhova Y, Ludlow S, Baluch A. Fever in patients with cancer. *Cancer Control.* 2017;24(2):193–197.
4. Vliora C, Papadakis V, Doganis D, Tourkantoni N, Paisiou A, Kottaridi C, et al. A prospective study on the epidemiology and clinical significance of viral respiratory infections among pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019;36(3):173–186.
5. Bate J, Chisholm J, Lamagni T, Ramsay M, et al.. Infection-Related Mortality in Children With Malignancy in England and Wales, 2003–2005. *Pediatric Blood Cancer.* 2009;53(2):371–374.
6. Gülhan B, Kanık Yüksek S, Özkaya Parlakay A, Yaralı N, Özbek NY, Tezer H. Risk factors for invasive bacterial infection and mortality in febrile neutropenic children. *J Dr Behcet Uz Child s Hosp.* 2019;9(1):53–59.
7. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene.* 2004;23:6429–6444.
8. Kanserle savaş politikası ve kanser verileri. TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 1995-1999. Ankara 2002.
9. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:452.
10. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999;179(2):294–304.
11. Sullivan JE, Farrar HC, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Hegenbarth MA, et al. Clinical report - Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011;127(3):580–587.
12. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: A neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer.* 2005;13(11):870–877.
13. David G Poplack, Philip A Pizzo. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Seventh Edition. 2015. p.102–103.
14. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer.* 2006;14(7):763–769.
15. Patel RA, Gallagher JC . Drug Fever. *Pharmacotherapy.* 2010;30(1):57-69.

16. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 Update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1330–1349.
17. Sano H, Kobayashi R, Iguchi A, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, et al. Risk factors for sepsis-related death in children and adolescents with hematologic and malignant diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(2):232–238.
18. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-Year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:135–140.
19. Newman N, Issa A, Greenberg D, Kapelushnik J, Cohen Z, Leibovitz E. Central Venous Catheter-Associated Bloodstream Infections. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(February):410–414.
20. Alexander S, Nieder M, Zerr DM, Fisher BT, Dvorak CC, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: What do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:16–20.
21. Aksoylar S, Çetingül N, Kantar M, Karapinar D, Kansoy S. Meropenem plus amikacin versus piperacillin- tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for high-risk febrile neutropenia in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:115–123.
22. Kara TT, Erat T, Yahşıl A, Özdemir H, İlerİ T, İnce E. Bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients : Six years' experience of a single center in Turkey. *Turkish J Med Sci.* 2019;49:1157–1164.
23. Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, Yağcı-küpeli B, Cengiz B, Varan A, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children . *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28:299–310.
24. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Emecen M, Erdem E, Kebudi R. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(4):579–583.
25. Yazici N, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Infectious complications and conservative treatment of totally implantable venous access devices in children with cancer. *Turk J Pediatr.* 2013;55(2):164–171.

26. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk Factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):191–198.
27. Torres J, Maza VD la, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia: Clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(9):949–954.
28. Loutfy SA, Abo-shadi MA, Fawzy M, El-wakil M, Metwally SA, Moneer MM, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections and their clinical relevance in Egyptian leukemic pediatric patients. *Virology Journal.* 2017; ;14(1):46.
29. Mhaisse MN, Rodriguez A, Gu Z, Zhu H, Tang L, Sun Y, et al. Epidemiology of diarrheal illness in pediatric oncology patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):275–280.
30. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Magrath IT, Shad AT, Horowitz ME, et al. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood.* 1994; 84(7):2221-2228.
31. Durak F, Doğan M, Atambay M, Özgen Ü, Özen M. Evaluation of the intestinal parasitic infections in children patients with cancer. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2013;37(3):179–185.
32. El-Badry AA, El Sayed SS, Hussein RR, Said YM, Al-Antably AS, Hassan MA. Intestinal parasitism in pediatric oncology children receiving chemotherapy: unexpected low prevalence. *Heliyon.* 2019;5(8):e02228.
33. Proudfoot R, Phillips B, Wilne S. Guidelines for the prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) in children with solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(3):194–202.
34. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatrics in Review.* 2008. 29(1):12-23.
35. O'Toole S. Alternatives to mercury thermometers. *Professional nurse (London, England).* 1997;12(11):783-786.
36. 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;15;52(4):56-93
37. Naurois J De, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Clinical practice guidelines management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines clinical practice guidelines. *Annals of Oncology.* 2010;21(5):252–256.



38. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Nötropeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora Derg.* 2004;9(1):73–105.
39. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):240–245.
40. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Movahhed RK, Alizadeh MA. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Casp J Intern Med.* 2013;4:698–701.
41. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram-positive bacterial infections in patients with cancer. *Journal Leukemia & Lymphoma.* 2012;53(1):8-18.
42. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(1):51–59.
43. Marchetti O, Calandra T. Infections in the neutropenic cancer patient. *Infectious Diseases: Second Edition.* 2004. p.1077–1192.
44. Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect.* 2010;138:1044–1051.
45. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology ASH Education Program.* 2013;1:423-427.
46. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082–2094.
47. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Ph D, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(1):38–42.
48. Ammann RA, Aebi C, Hirt A, Annette Ridolfi Luthy. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993–2001. *Support Care Cancer.* 2004;12(12):826–832.
49. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, 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;45:1296–1304.
50. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology : An update. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(7):606–620.

51. Celebi S, Sezgin ME, Cakir D, Baytan B, Demirkaya M, Sevinir B, et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(3):187–194.
52. Meena JP, Brijwal M, Seth R, Gupta AK, Jethani J, Kapil A, et al. Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019;36(6):330–343.
53. Benites ECA, Cabrini DP, Silva ACB, Silva JC, Catalan DT, Berezin EN, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy &. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(4):370–376.
54. Srinivasan A, Gu Z, Smith T, Morgenstern M, Sunkara A, Kang G, et al. Prospective detection of respiratory pathogens in symptomatic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(3):99–104.
55. Aldemir Kocabaş B, Karbuz A, Pekpak E, Karahan ZC, Dolapçı İ, İnce E, et al. Effects of respiratory viruses on febrile neutropenia attacks in children. *Turk J Pediatr.* 2017;59(5):511–519.
56. Han MS, Lee HJ, Lee H, Choe YJ, Lee JW, Kang HJ, et al. Risk factors and clinical features of cytomegalovirus disease in children receiving anticancer chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(3):113–119.
57. Huttova ĀRIA, Ondrusova A, Krcmery V, Laho L, Lis A, Purgelova A, et al. Aetiology , antifungal susceptibility , risk factors and outcome in 201 fungaemic children : data from a 12-year prospective national study from Slovakia. 2002;51:110-116.
58. Spanik S, Kaiserova E, Grausova S et al. Fungemia in children with neoplastic diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(5):442.
59. Attia I, Salem AE. A prospective study on fungal infection in children with cancer. *J Med Microbiol.* 2002;51(7):601–665.
60. Calton EA, Le Doaré K, Appleby G, Chisholm JC, Sharland M LSn. Invasive bacterial and fungal infections in paediatric patients with cancer: Incidence, risk factors, aetiology and outcomes in a UK regional cohort 2009–2011. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1239–1245.
61. Dandoy CE, Kelley T, Gaur AH, Nagarajan R, Demmel K, Alonso PB, et al. Outcomes after bloodstream infection in hospitalized pediatric hematology/oncology and stem cell transplant patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(12):e27978.
62. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive Fungal Infections in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:1092–1097.

63. Ridola V, Chachaty E, Raimondo G, Corradini N, Brugieres L, Valteau-Couanet D, et al. Candida infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department Experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(4):332–337.
64. Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, Albayrak C, Dagdemir A, Belet N, et al. Invasive fungal infections in children with hematologic and malignant diseases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(2):69–72.
65. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Bacteremia during neutropenia is a predictive factor for invasive fungal infection in children. *Pediatr Int*. 2013;55(2):145–150.
66. Krupova Y, Sejnova D, Dzatková J, Kaiserova E, Kiskova M, Babela R, et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: Analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Cancer*. 2000;8(5):427–430.
67. Celkan T, Ozkan A, Apak H, Diren Ş, Can G, Yuksel L, et al. Bacteremia in childhood cancer. *J Trop Pediatr*. 2002;48(6):373–377.
68. Kara SS, Tezer H, Polat M, Cura Yayla BC, Bedir Demirdağ T, Okur A, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(4):1198–1205.
69. Moskalewicz RL, Isenalumhe LL, Luu C, Wee CP, Nager AL. Bacteremia in nonneutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters in the ED. *Am J Emerg Med*. 2017;35(1):20–24.
70. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, Haeusler GM. Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27634.
71. Paulus SC, Saene HKF Van, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: A three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2132–2140.
72. Da Silva ED, Nogueira PCK, Zamataro TMR, De Carvalho WB, Petrilli AS. Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(7):513–518.
73. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:584–588.

74. Esposito S, Daleno C, Scala A, Castellazzi L, Terranova L, Sferrazza Papa S, et al. Impact of rhinovirus nasopharyngeal viral load and viremia on severity of respiratory infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(1):41–48.
75. Xatzipsalti M, Kyrana S, Tsolia M, Psarras S, Bossios A, Laza-Stanca V, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1037–1040.
76. Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, Daikos G, Roilides E, Theodoridou M. Infections caused by carbapenem-resistant gram-negative pathogens in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):151–154.
77. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, et al. Antibiotic-resistant gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients-risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):723–726.
78. 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. *J Infect*. 2014;68(4):321–331.
79. Caselli D, Cesaro S, Fagioli F, Carraro F, Ziino O, Zanazzo G, et al. Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. *Infect Dis (Auckl)*. 2016;48(2):152–155.
80. Díaz A, Ortiz DC, Trujillo M, Garcés C, Jaimes F, Restrepo AV. Clinical characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in ill and colonized children in Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):237–241.
81. Nabarro LEB, Shankar C, Pragasam AK, Mathew G, Jeyaseelan V, Veeraraghavan B, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(6):161–166.
82. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–328.
83. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013;190(1):222–227.
84. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak FM, Tugal O, Jayabose S. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(1):68-72.

85. Mhaisseen MN, Rodriguez A, Gu Z, Zhu H, Tang L, Sun Y, et al. Epidemiology of Diarrheal Illness in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):275–280.
86. Ghosh N, Malik FA, Daver RG, Vanichanan J, Okhuysen PC. Viral associated diarrhea in immunocompromised and cancer patients at a large comprehensive cancer center : a 10-year retrospective study. *Infect Dis (Auckl).* 2017;49(2):113–119.



## EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı

Ege Univ. Evrak Tarih ve Sayısı: 16/10/2019-E.321390



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 99166796-050.06.04  
Konu : Etik Kurul Onayı 19-10.1T/26

Sayın, Prof. Dr. Mehmet Kantar  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığımız " **2015-2018 Yılları Arasında Kemoterapi Alan ve Ateşle Başvuran Çocuklarda Bakteriyel, Viral, Fungal ve Parazitik Enfeksiyonlar ve Yönetiminin Retrospektif Değerlendirilmesi** " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz Onay kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildirimimin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek **kurum iznini gösterir belgenin** alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile **ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile** <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin varsa diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**e-İmzalıdır**

Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU  
Kurul Başkanı

Ek: İlgili Etik Kurul Kararı ( 1 Adet aslı gibidir  
örneği elden gönderilecektir)

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir  
Telefon No: +90 (232) 311 21 10 Faks No: +90 (232) 339 90 90  
E-Posta: İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Hasibe TERZİLER  
Unvan: Bilgisayar İşletmeni  
Telefon No: 2134

u belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.



T.C.  
**EGE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR  
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: [tibbietik@yahoo.com](mailto:tibbietik@yahoo.com).  
**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2015-2018 Yılları Arasında Kemoterapi Alan ve Ateşle Başvuran Çocuklarda Bakteriyel, Viral, Fungal ve Parazitik Enfeksiyonlar ve Yönetiminin Retrospektif Değerlendirilmesi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Kantar				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	-				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-				
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>				
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-				
	BİLGİLENDİRME FORMU	-				
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	DİĞER	<input type="checkbox"/>				
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar Nu: 19-10.1T/26</b>	<b>Tarih: 16.10.2019</b>				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, <b>araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağılı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda</b> araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
<b>EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>						
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

**ASLI GİBİDİR**  
**TIBBİ ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURUL SEKRETERİ**

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Sayfa
			1/2



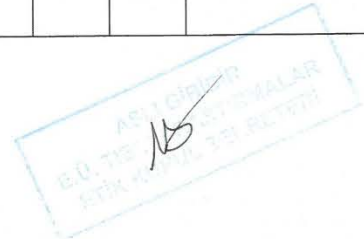


T.C.  
**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR  
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.  
**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2015-2018 Yılları Arasında Kemoterapi Alan ve Ateşle Başvuran Çocuklarda Bakteriyel, Viral, Fungal ve Parazitik Enfeksiyonlar ve Yönetiminin Retrospektif Değerlendirilmesi
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 19-10.1T/ 26				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya BD.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Klinik Biyokimya BD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Toplantıya Katılmadı
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU ÇAKAL Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Toplantıya Katılmadı
Doç. Dr. Recı MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Toplantıya Katılmadı

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma



Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACTOĞLU		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
---	--	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



## Ek 2. Benzeşim Raporu

### 2015-2018 YILLARI ARASINDA KEMOTERAPİ ALAN VE ATEŞLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA BAKTERİYEL, VİRAL, FUNGAL VE PARAZİTİK ENFEKSİYONLAR VE YÖNETİMİ

#### ORIJINALLIK RAPORU

<b>%6</b> BENZERLIK ENDEKSİ	<b>%5</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%4</b> YAYINLAR	<b>%3</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>turkiyeparazitolderg.org</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>3</b>	<b>www.kanservakfi.com</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	<b>ulusalkanser.org</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	<b>Müge ASLAN, Yasemin ÖZ, Meltem Olga AKAY, Filiz AKŞİT. "Evaluation of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients", Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, 2014</b> Yayın	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to The Scientific &amp; Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>

7	<a href="http://www.guvenlitarim.gov.tr">www.guvenlitarim.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
8	<a href="http://acikerisim.pau.edu.tr:8080">acikerisim.pau.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1
9	Submitted to Georgia State University Öğrenci Ödevi	<% 1
10	<a href="http://acikarsiv.ankara.edu.tr">acikarsiv.ankara.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
11	<a href="http://www.lab.hama-med.ac.jp">www.lab.hama-med.ac.jp</a> İnternet Kaynağı	<% 1
12	TUNÇCAN, Özlem Güzel, DİZBAY, Murat, KETEN TOZLU, Derya, ÖZKURT, Zübeyde Nur, SUCAK, Gülsan and ŞENOL, Esin. "Relationship between teicoplanin use and increase in minimal inhibitor concentrations of coagulase-negative staphylococci", Gazi Üniversitesi, 2014. Yayın	<% 1
13	<a href="http://engelsizseyyah.com">engelsizseyyah.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
14	AKÇALI, Sinem, YILMAZ, Nisel, GÜLER, Özlem, ŞANLIDAĞ, Tamer and ANIL, Murat. "Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı", TUBITAK, 2013. Yayın	<% 1

15	<a href="http://kongre2017.caaad.org.tr">kongre2017.caaad.org.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Yildirim Beyazıt Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
17	<a href="http://www.medicalnetwork.com.tr">www.medicalnetwork.com.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
18	<a href="http://intranet.fmp-usmba.ac.ma">intranet.fmp-usmba.ac.ma</a> İnternet Kaynağı	<% 1
19	KONDOLOT, Meda, BAYRAM KAÇAR, Ayşe, CANPOLAT, Mehmet, KARAKAŞ, Faruk, ELMALI, Ferhan, GÜMÜŞ, Hakan, KUMANDAŞ, Sefer and PER, Hüseyin. "Çocuk Nöroloji Hastalarının Aşılama Durumu ve Etkileyen Faktörler", RNA, 2017. Yayın	<% 1
20	<a href="http://www.ankemderneği.org.tr">www.ankemderneği.org.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
21	<a href="http://tndt.org">tndt.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
22	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
23	Dongwoo Kang, Jong Won Kim, Seung Ho Choi. "Microflora of upper gastrointestinal tract in gastric cancer patients", Korean Journal of	<% 1

## Clinical Oncology, 2015

Yayın

24	<a href="http://www.journalagent.com">www.journalagent.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
25	<a href="http://www.akdenizsifa.com">www.akdenizsifa.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
26	<a href="http://kutaksam.karabuk.edu.tr">kutaksam.karabuk.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
27	YAZAR, Abdullah, AKIN, Fatih and TÜRE, Esra. "Goldenhar Sendromu Goldenhar Sendromu Astım - Kardiyolojik Hastalık Profillendirmesi Ve Hava Kalitesi Değerlendirmesi", Sakarya Tıp Fakültesi, 2017. Yayın	<% 1
28	<a href="http://www.turansam.org">www.turansam.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
29	<a href="http://www.sfctcv.net">www.sfctcv.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
30	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
31	<a href="http://aek-med.ege.edu.tr">aek-med.ege.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
32	<a href="http://www.mikrobiyolbul.org">www.mikrobiyolbul.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1

33	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
34	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
35	azizielisesi.com İnternet Kaynağı	<% 1
36	YÜKSEL, Hasan, YILMAZ, Özge, AKÇALI, Sinem, SÖĞÜT, Ayhan, ÇİFTDOĞAN, Dilek, Yılmaz, URK, Vildan, ERTAN, Pelin and ŞANLIDAĞ, Tamer. "Küçük çocuklarda toplum kökenli viral alt solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin sıklığı ve uzun dönem komplikasyonu ile ilişkileri", Mikrobiyoloji Derneği, 2008. Yayın	<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde