



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN
ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ HASTALARIN KAN VE
KATETER KÜLTÜR SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet Celalettin ATUĞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Nisan, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN
ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ HASTALARIN KAN VE
KATETER KÜLTÜR SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Celalettin ATUĞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN

İSTANBUL
Nisan, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ahmet Celalettin ATUĞ'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ HASTALARIN KAN VE KATETER KÜLTÜR SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2022

Yazar Bildirimi

“AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ HASTALARIN KAN VE KATETER KÜLTÜR SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ahmet Celalettin ATUĞ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ahmet Cellalettin ATUĞ



Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkıları ve desteklerinden dolayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere çocuk kliniğinin tüm değerli hocalarına,

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam ve aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN'a

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım iyi günde kötü günde hep beraber olduğum canım eş kıdemlerime ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Eğitim sürecimde desteklerini esirgemeyen aileme,

Asistanlık sürecimin bana hediyesi ve her daim yanımda olan biricik eşim Esranur AYAR ATUĞ'a,

Teşekkürü kendime borç bilirim.

Dr. Ahmet Celalettin ATUĞ

Özet

AKUT LÖSEMİ TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ HASTALARIN KAN VE KATETER KÜLTÜR SONUÇLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akut lösemi çocukluk çağının en sık gözlenen malignitelerinden biridir. Hastalara uygulanan tedaviler, hastaların bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve enfeksiyonlara karşı açık hale gelmesine neden olmaktadır. Bu hastaların uzun süren hastane yatışları ve yoğun kemoterapiler hastalarda özellikle fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız akut lösemi tanısı ile çocuk hematoloji-onkoloji servisimizde yatmış olan hastaların kan ve kateter kültürlerindeki üremelerinin yaygınlığını, özelliklerini ve mikroorganizma türlerine ait risk faktörlerini tanımlamaktır.

Gereç – Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2018 - Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemizin çocuk hematoloji-onkoloji servisinde takip ve tedavi edilen 50 akut lösemili çocuğun 110 kan-kateter kültür sonucu incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, eşlik eden komorbid durumları, kan, kateter kültür sonuçları ve eş zamanlı hemogram değerleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 22'si (%44) kız, 28'i (%56) erkek, yaş ortancası 49 [14.0;163] ay olarak bulundu. Hastalarımızın 46'sı (%92) ALL tanılı, 4'ü(%8) AML tanılı idi. Hastaların hastanede yatış süreleri ortancası 158 [48.0;501] gün, ortanca nötropeni süresi 5,00 [0,00;40,0] gündü. Hasta başına alınan kültür sayısı ortanca 1,50 [1,00;10,0] idi. Değerlendirilen kültürlerin, %23,64'ünde *Staphylococcus epidermidis*, %14,55'inde *Staphylococcus hominis*, %11,82'sinde *Klebsiella pneumoniae*, %10'unda *Escherichia coli* dir. Kalan %12,74'ünde diğer gram negatif bakteriler ve %22,73'ünde diğer gram pozitif bakteriler saptandı. Kültürlerdeki mantar üreme oranı %4,55 olup, tamamı *Candida* türleri idi.

Sonuç: Akut lösemili hastalarda uygulanan tedavinin komplikasyonu olarak enfeksiyonlar gözükmemektedir. Hastalara enfeksiyon epizodu esnasında ampirik antibiyotik başlanmaktadır. Akut lösemili hastaların takip edilerek,

mikroorganizma dağılımı ve antibiyotik direnç profillerinin periyodik olarak belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Lösemi, Kan, Kateter, Kültür



Abstract

RETROSPECTIVE EVALUATION OF BLOOD AND CATHETER CULTURE RESULTS OF CHILDHOOD PATIENTS TREATED WITH ACUTE LEUKEMIA

Introduction: Acute leukemia is one of the most common malignancies of childhood. The treatments applied to the patients cause the patients' immune system to weaken and become vulnerable to infections. Long hospital stays and intensive chemotherapy of these patients cause especially opportunistic infections in patients. Our aim in this study is to define the prevalence, characteristics and risk factors of microorganism species in blood and catheter cultures of patients hospitalized in our pediatric hematology-oncology service with the diagnosis of acute leukemia.

Material and Methods: In this study, 110 blood-catheter culture results of 50 children with acute leukemia who were followed up and treated in the pediatric hematology-oncology service of our hospital between January 2018 and December 2021 were analyzed. The patients' age, gender, diagnosis, comorbid conditions, blood, catheter culture results and simultaneous hemogram values were examined.

Findings: Of the patients included in the study, 22 (44%) were female, and the median age was 49 [14.0;163] months. Forty-six (92%) of our patients were diagnosed with ALL, and 4 (8%) were diagnosed with AML. The median length of hospital stay of the patients was 158 [48.0;501] days, and the median duration of neutropenia was 5.00 [0.00;44.0] days. The median number of cultures taken per patient is 1.50 [1.00;10.0]. Of the cultures evaluated, 23.64% *Staphylococcus epidermidis*, 14.55% *Staphylococcus hominis*, 11.82% *Klebsiella pneumoniae*, 10% *Escherichia coli*. The remaining 12.74% other gram-negative bacteria and 22.73% other gram-positive bacteria. The rate of fungi in the cultures was 4.55% and all of them were *Candida* species.

Results: Infections appear as a complication of the treatment applied in patients with acute leukemia. Patients are started on empirical antibiotics during the infection episode. Patients with acute leukemia should be followed

Abstract

up and the distribution of microorganisms and antibiotic resistance profiles should be determined periodically.

Keyword: Acute Leukemia, Blood, Catheter, Culture



İçindekiler

Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 AKUT LÖSEMİLER.....	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.4 Klinik	5
2.1.5 Tanı	7
2.1.6 Sınıflandırma	8
2.1.6.1 Morfolojik Sınıflandırma	8
2.1.6.2 Sitokimyasal Sınıflandırma	9
2.1.6.3 İmmunolojik Sınıflandırma	10
2.1.6.4 Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama	11
2.1.7 Prognositik Faktörler.....	13
2.1.8 Tedavi	14
2.1.8.1 Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi.....	14
2.1.8.2 Akut Myeloblastik Lösemide Tedavi	16
2.2 AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA ENFEKSİYONLAR	19
2.2.1 Enfeksiyonlara Yatkınlık Sebepleri ve Enfeksiyöz Komplikasyonların Sıklığı.....	19
2.3 ENFEKSİYON ETKEN PATOJENLERİ.....	20
2.3.1 Virüsler.....	20
2.3.2 Bakteriler.....	20
2.3.3 Funguslar	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
5.1 TARTIŞMA	43
5.2 SONUÇ	47
Kaynaklar	49
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	64

Tablo Listesi

2.1:	Çocukluk Çağı Lösemilerine Yatkınlık Oluşturan Faktörler	4
2.2:	ALL'de FAB Sınıflaması.....	8
2.3:	Akut Myeloid Lösemide FAB Sınıflaması	9
2.4:	Blastların Sitokimyasal Boyalar ile Değerlendirilmesi	10
2.5:	Dünya Sağlık Örgütü Akut Lösemi ve Miyeloid Lösemi Sınıflaması .	12
2.6:	Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Faktörler	13
2.7:	BFM ALL-IC 2009 Protokolü Risk Sınıflaması.	15
2.8:	AML BFM 2004 Tedavi Protokolü Risk Sınıflaması.....	18
2.9:	Nötropenik Ateşli Hastalarda Dirençli Bakteriler.....	22
2.10:	İnvaziv Fungal Enfeksiyon Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörleri.....	23
4.1:	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri	29
4.2:	Kültürlerin Özellikleri	31
4.3:	Üreyen Mikroorganizmalar	32
4.4:	Gram Pozitif Üreme Dağılımı	33
4.5:	Gram Negatif Üreme Dağılımı.....	35
4.6:	Mantar Üreme Dağılımı.....	37
4.7:	Kültürlerin Gram Pozitif Üremeye Göre Analizleri	39
4.8:	Kültürlerin Gram Negatif Üremeye Göre Analizleri	40
4.9:	Kültürlerin Mantar Üremesine Göre Analizleri	42

Şekil Listesi

3.1:	Hastaların Dağılımı.....	26
4.1:	Tanılara Göre Üreme Dağılımı.....	30
4.2:	Risk Gruplarına Göre Üreme Dağılımı.....	30



ALL.....	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML.....	Akut Myeloblastik Lösemi
ANS	Mutlak Nötrofil Sayısı
ark.....	arkadaşları
ATRA	All-Trans Retinoik Asid
B-ALL	B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
BFM.....	Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CD	Cluster of Differentiation
cIg.....	Sitoplazmik Immunglobinler
DNA.....	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virüsü
FAB	French-American-British
FİSH	Floresan In Situ Hibridizasyon
GSBL.....	Genişletilmiş Spektrumlu Beta- Laktamaz
Gy.....	Gray
HEPA.....	Yüksek Verimli Partikül Emici
HKHN	Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen – DR isotype
HRG.....	Yüksek Risk Grubu
İDSA	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IgG.....	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KİT.....	Kemik İliği Transplantasyonu
lap	Lenfadenopati
lp	Lomber Ponksiyon
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MLL	Myeloid/Lenfoid Lösemi
MRD	Minimal Rezidüel Hastalık
MRG	Medium Risk Grubu
MRSA.....	Metisiline-Dirençli <i>S. Aureus</i>

MTX.....	Metotreksat
PAS.....	Periodic acid–Schiff
PCP.....	P. jirovecii Pnömoni
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RES	Retikülo Endotelial Sistem
RT.....	Radyoterapi
spp.	türleri
SPSS.....	Statistical Package for the Social Sciences
SRG	Standart Risk Grubu
SSS.....	Santral Sinir Sistemi
SVK	Santral Venöz Kateter
T-ALL.....	T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
TdT	Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
TMP-SMX.....	Trimetoprim-sülfametoksazol
TPN.....	Total Parenteral Nutrisyon
VRE	Vankomisin Dirençli Enterokok

GİRİŞ ve AMAÇ

Akut lösemiler, normal miyeloid veya lenfoid hematopoezin belirli bir aşamasında duraklaması ve kontrolsüz klonal proliferasyonu ile karakterize, çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Yıllar içinde lösemi tedavisinin risk faktörlerine göre düzenlenerek risk temelli tedavi protokollerinin etkin uygulanması ve destekleyici tedavilerdeki gelişmeler sonucu genel sağkalım oranlarında belirgin artış görülmüştür (1). Ancak enfeksiyonlar lösemili çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (2). Akut lösemili çocuklarda gerek hastalığın doğrudan etkileri gerek tedavi süreci ve uygulanan girişimler, hastaların immün sistemlerini baskılamaktadır (3). Kemoterapi rejimleriyle tedavi haftalarca sürebilen uzamış nötropeni ve bozulmuş polimorfonükleer lökosit işlevi ile sonuçlanarak konağı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara oldukça duyarlı hale getirmektedir. Şiddetli enfeksiyon riski sıklıkla nötropeni derinliği ve süresiyle ilişkilendirilmektedir (3). Kemoterapiye bağlı doğal koruyucu bariyerlerde bozulma, santral venöz kateterlerin yaygın kullanımı gibi etkenler enfeksiyon riskinde artışa katkıda bulunmaktadır. Bu hasta grubundaki enfeksiyonları başarılı bir şekilde tanımlamak ve önlemek için enfeksiyona yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin ve yaygın olarak karşılaşılan patojenlerin kapsamlı bir şekilde anlaşılması gereklidir.

Bu çalışmadaki amacımız akut lösemi tanısı ile çocuk hematoloji-onkoloji servisimizde yatmış olan hastaların kan ve kateter kültürlerindeki üremelerinin yaygınlığını, özelliklerini ve mikroorganizma türlerine ait risk faktörlerini tanımlamaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT LÖSEMİLER

2.1.1 Tanım

Akut lösemiler, immatür hematopoetik veya lenfoid ya da myeloid öncül hücrelerin normal hematopoez sürecinde olgunlaşmasının duraklaması ve klonal çoğalması sonucu, başta kemik iliği olmak üzere, diğer retikülo-endotelyal sistem (RES) organlarının da infiltre olduğu malign hastalıklardır (1,4).

2.1.2 Epidemiyoloji

Lösemiler çocukluk çaının en sık görülen malignitesidir ve 20 yaş altında görülen kanser vakalarının %25-30'unu oluşturmaktadır (1). Akut lenfoblastik lösemiler (ALL), akut lösemilerin %75-80'ini oluşturmaktadır. Çocukluk çaında ALL en sık iki ile beş yaş arasında görülmektedir ve yaştan bağımsız olarak erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Akut myeloid lösemi (AML) ise bimodal yaş dağılımı gösterir. Akut myeloid lösemi hayatın ilk iki yaşında ve adolesan çaıda daha sık görülür. AML sıklığı tüm yaş gruplarında kız ve erkek çocuklarda benzer dağılım gösterir (5).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu-Kanser Daire Başkanlığı, 2004-2009 yılları arasında ALL'nin yaşa göre standardize insidans hızının erkeklerde 100.000'de 2,9'dan 3,6'ya, kızlarda ise 2,0'dan 2,7'ye yükseldiğini, öte yandan miyeloid lösemilerde erkeklerde 100.000'de 2,4'ten 3,1'e, kızlarda 1,9'dan 2,2'ye yükseldiğini göstermiştir (6).

Çocukluk çağında, tüm kanserlerin %34,1'ini lösemiler oluşturmaktadır. Yine tüm çocukluk çağı kanserlerinin %26,8'ini ALL, %4,7'sini AML ve %2,6'sını diğer lösemiler oluşturmaktadır. Ayrıca tüm kanserler içinde lösemiler yaş gruplarına göre 1 yaş altında %16,4, 1-4 yaşta %44,9, 5-9 yaşta %35,2, 10-14 yaşta %26,1, 15-19 yaş arasında %12,2 olarak bildirilmiştir (7).

Akut myeloblastik lösemide ırksal farklılıklar açısından sarı ırk ön sırayı alırken bunu beyaz ve siyah ırklar izlemektedir. Sıklık açısından cinsiyet arasında fark yoktur. Çocukluk çağında ALL, AML'den daha fazla olmakla beraber yenidoğanda AML sıklığı daha fazla olup, adolesan dönemde de AML oranı artmaya başlar ve bu artış erişkinde de sürer (8).

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

Birçok genetik ve çevresel faktör çocukluk çağı lösemileri ile ilişkilendirilmiştir ancak akut lösemilerde etiyoloji kesin olarak bilinmemektedir. Hematopoetik ve lenfoid öncül hücrelerde ortaya çıkan somatik mutasyonlar, akut lösemilerdeki anormal klonal proliferasyona olgunlaşmada duraklama ve apoptoza dirence neden olmaktadır (9)(Tablo2.1).

Tablo 2.1: Çocukluk Çağı Lösemilerine Yatkınlık Oluşturan Faktörler (1)

Çevresel Faktörler	Genetik Faktörler
• İyonize radyasyon • Kimyasal maddeler (benzen ve metabolitleri, fenol, hidrokinon, katekol vb). • İlaçlar (alkilleyici ve epipodofilotoksinler -AML gelişiminde önemli risk faktörü-) • Enfeksiyonlar (özellikle Epstein-Bar virüs [EBV])	Monozigot ikizlerde (özellikle ilk 5 yılda diğer ikiz kardeşinin lösemi riski %20 artar) Lösemi hastasının kardeşi (topluma göre 4 kat daha fazladır) Kromozomal anomaliler ve genetik hastalıklar • Down sendromu • Fanconi anemisi • Bloom sendromu • Kostmann sendromu • Poland sendromu • Shwachman-Diamond sendromu • Diamond Blackfan anemisi • Diskeratozis konjenita • Konjenital agammaglobinemi • Ataksi telenjektazi • Li-Fraumeni sendromu • Nörofibromatozis AML gelişiminde sekonder nedenler arasında sayılan diğer durumlar da; • Aplastik anemi • Myelodisplastik sendrom (MDS) • Myeloproliferatif sendrom • Edinilmiş amegakaryositik trombositopeni • Paroksizmal nokturnal hemoglobunüri

Lösemi, hematopoetik öncül hücrelerin mutasyonlar sonucu malign transformasyon ve proliferasyon, diferansiyasyonda duraklama ve apoptotik direnç göstermesiyle meydana gelmektedir. Çocukluk çağı akut lösemi olgularının %80-90'ında kromozom sayısında değişiklikler, translokasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonları ve benzeri klonal kromozomal bozukluklar tespit edilmektedir (10).

ALL gelişimi çoğu durumda çok aşamalı bir süreçtir ve löseminin ortaya çıkması için birden fazla genomik değişiklik gerekir. Bazı çocukluk çağı ALL vakalarında, ilk genomik değişikliğin in utero meydana geldiği düşünülmektedir.

Tek yumurta ikizlerinde aynı genetik yeniden düzenlemeleri taşıyan yüksek lösemik konkordans ve ALL tanısı alan bazı çocukların arşivlenmiş neonatal kan örneklerinde lösemiye özgü füzyon gen dizilerinin gösterildiği çalışmalar bu hipoteze kanıt olarak gösterilmektedir. Bazı çocuklarda 14 yıl kadar olduğu bildirilen hastalığın başlamasından önceki uzun gecikme dönemi, aynı mutasyonların lösemi geliştirmeyen sağlıklı çocukların neonatal kan örneklerinde de bulunması hastalığın ortaya çıkması için ek genetik değişikliklerin gerekli olduğunu desteklemektedir (11).

Çocukluk çağı ALL gelişimi için yüksek doğum ağırlığı, ebeveyn mesleği, annede fetal kayıp öyküsü, ebeveynin tütün veya alkol kullanımı, annenin diyeti, doğum öncesi vitamin kullanımı, pestisit veya çözücülere maruz kalma, yüksek voltajlı elektromanyetik alanlara yakın yerlerde yaşama gibi pek çok faktörün etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ancak iyonize radyasyona maruz kalma dışında diğer etkenlerin ALL ile ilişkisi güçlü ve net bir şekilde ortaya konulamamıştır (12,13).

Birçok genetik sendrom akut lösemilerle ilişkilendirilmiştir. Down sendromlu çocuklarda ALL riski normal popülasyona göre 20 kat, akut megakaryositik lösemi riski ise 500 kat fazladır (14).

Daha önceden kullanılan alkileyici ajanlar, epipodofilotoksinler ve radyasyon maruziyeti çocuklarda AML riski ile ilişkilendirilmiştir (15,16).

2.1.4 Klinik

Hastalığın başlangıç bulguları hastadan hastaya değişir. Olguların yaklaşık üçte ikisinde belirti ve bulguların süresi 4 haftadan kısa iken, bazen de aylar süren sinsi bir gidiş görülebilir (17).

Klinik bulgular 3 başlık altında sınıflandırılabilir;

1. Kemik iliğinin infiltrasyonu sonucu gelişen bulgular
2. Lenfoid sistemin infiltrasyonu sonucu gelişen bulgular
3. Ekstramedüller sistem bulguları

Lenfoblast infiltrasyonu sonucu gelişen kemik iliği yetersizliği, bu 3 serinin etkilenmesine bağlı olarak bulgular verir.

Eritroid serinin etkilenmesi sonucu anemi gelişir ve bunun yol açtığı, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, dispne ve bazen kalp yetmezliği bulguları gelişebilir.

Granülositer serinin etkilenmesi ile nötropeni gelişir ve bu durum ateş ile enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Ateş en sık bulgulardan biridir. Hem lösemiye hem de enfeksiyona bağlı olabilir.

Megakaryositlerin etkilenmesine bağlı olarak da trombositopeni gelişir. Peteşi, purpura, çabuk morarma ve bazen de mukozal membranlarda kanamaya sebep olur (18).

Lösemik infiltrasyona bağlı hepatosplenomegali tanı anında hastaların %30-50'sinde görülen yaygın bulgulardır. Öte yandan tanı anında, hastaların yaklaşık yarısında lenfadenopati vardır (19). Lenfadenopatiler ağrısızdır, özellikle T hücreli lösemide (T-ALL) mediastinal olanlar sıktır. Bu bölgedeki LAP'lar solunum sıkıntısı ve vena kava superior sendromuna neden olabilir (1).

Tanı anında SSS tutulumuna T hücreli ALL'lerin %11'inde, tüm ALL'lerin %5'inde rastlanır. Pediatrik AML'lerde sıklıkla SSS tutulumu %11-13 olarak bildirilmiştir (20). Hastaların büyük çoğunluğunda SSS tutulumuna ait semptom bulunmamaktadır. Semptomatik hastalarda artmış kafa içi basıncı bulguları (kusma, baş ağrısı, papilödem ve letarji), nöbetler ve ense sertliği dahil olmak üzere yaygın veya fokal nörolojik belirti ve bulgular görülebilir (15). SSS tutulumu süt çocuklarında AML M4, M5 ve hiperlökositozlu olgularda daha fazla izlenir (21).

Kemik ve eklem bulgularında, kemik ağrısı hastaların %25'inde ilk belirtilerden biridir. Özellikle uzun kemiklerde ve sternumda olmakla birlikte, lösemik hücrelerin kemik ve periost infiltrasyonuna bağlıdır (22).

Lösemik cilt tutulumu (leukemia cutis) mavi- mor renkli papüler veya nodüler lezyonlar olarak hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir, infantlarda ve AML'de daha sık görülür. Diş eti hipertrofisi en sık AML M4 ve M5 (akut miyelomonositik ve monositik lösemi) alt tiplerinde görülür (23).

Testislerde tek taraflı veya iki taraflı ağrısız şişlik ile kendini gösteren testisin lösemik tutulumu ALL'de tanıda %1-2 arasında görülürken AML'de nadirdir.

Korpora kavernosanın ve dorsal venlerin lökositöz veya lösemik infiltrasyonu sonucu mekanik obstrüksiyonu ya da sakral sinir köklerinin tutulumu nedeniyle olduğu düşünülen priapizm nadir olmakla birlikte tanı anında görülebilmektedir (24,25) Böbrekler lösemik tutulum nedeniyle büyümüş olarak izlenebilir. Hematüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği böbrek tutulumunun bulguları olarak görülebilir (26).

Yeni tanı konulan lösemi hastalarının üçte birinden fazlasında oftalmik bulgular saptanır. Lösemik infiltrasyon veya damarsal anormalliklere bağlı retinal kanama, oküler motor felç ve papilödem izlenebilir. Görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, fotofobi, ağrı şikayetleri başvuruda bulunabilir (27).

2.1.5 Tanı

Lösemi tanısı kanda veya kemik iliğinde, bazen de ekstramedüller dokulardaki anormal infiltratın fenotip ve olgunlaşma derecesinin tespitine dayanır (28).

Akut lösemili hastaların tanı anında %10-20 kadarında dolaşımda blast görülmez. Lösemi tanısından şüphelenilen tüm hastalarda kemik iliği incelemesinin yapılması şarttır. Sıklıkla kemik iliği aspiratı hipersellülerdir. Yoğun şekilde infiltre olmuş kemik iliği veya miyelofibroz nedeniyle aspirasyonun zor olması gibi bazı durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılabilir (29).

Kemik iliğinde blast oranının %20'den fazla olması lösemi tanısı konması için gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanı kriterlerine göre klonal sitogenetik anomalileri gösteren mutasyonların saptanması blast oranından bağımsız olarak AML tanısı konması için yeterlidir (1,30).

SSS tutulumunu belirlemek için tanısal LP yapılarak BOS protein, glukoz, lökosit sayısı değerlendirilir ve BOS sitosantrifüj preparatları incelenir. SSS tutulumu 3 kategoride değerlendirilir:

- SSS-1: <5 lökosit/mm³, sitosantrifüj incelemesinde blast yok
- SSS-2: <5 lökosit/mm³, sitosantrifüj incelemesinde blast var

- SSS-3: ≥ 5 lökosit/ mm^3 , sitosantrifüj incelemesinde blast var ya da kraniyal sinir paralizi mevcut (1)

2.1.6 Sınıflandırma

Lösemiler morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

2.1.6.1 Morfolojik Sınıflandırma

1976 yılında Fransız, İngiliz ve Amerikan hematologlar tarafından lenfoblastlar ve myeloblastları morfolojik olarak sınıflamak ve kendi içinde gruplandırmak üzere geliştirilen FAB (French- American-British) sınıflamasına göre ALL L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.2) (22).

Çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 (Burkitt tipi) lenfoblastlardan oluşmaktadır. L2 grubunda kemik iliği relaps oranı, L1 grubuna kıyasla daha yüksek olup daha kötü seyir göstermektedir. L3 tipi ise en kötü prognoza sahiptir (22).

Tablo 2.2: ALL'de FAB Sınıflaması (22)

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük hücreler, baskın	Büyük hücreler, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düzensiz konturlu, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzensiz konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük, düzenli	>1 genellikle büyük ve belirgin	Belirgin, >1, vakuoler
Sitoplazma	Dar, yetersiz	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

Akut myeloid lösemilerde morfolojik değerlendirme temel olarak lösemik hücrelerin köken aldığı öncül hücre grubunu (farklılaşmamış, miyeloblastik,

monoblastik, eritroblastik, megakaryoblastik) belirlemek amacıyla yapılır. FAB sınıflamasına göre akut miyeloid lösemiler hücre morfolojisi, diferansiyasyon oranına ve hücre yüzey antijenlerine göre alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 2.3)(31).

Tablo 2.3: Akut Myeloid Lösemide FAB Sınıflaması

M0	Diferansiye edilemeyen AML
M1	Maturasyon göstermeyen AML (ALL L2 morfolojisine benzer)
M2	Maturasyon gösteren AML
M3	Akut promiyelositik lösemi, anormal promiyelositler (anormal hipergranüler promiyelositler; sitoplazma birden fazla auer çubuk içerir)
M3V	Akut promiyelositik lösemnin mikrogranüler varyantı; derin çentikli çekirdeği olan hücreler, tipik hipergranüler romiyelositler daha az sıklıkta
M4	Akut myelomonositik lösemi, değişen oranlarda hem miyelositik hem de monositik farklılaşma görülür
M4EOS	Eozinofili ile
M5	Akut monoblastik lösemi (M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yaygındır)
M6	Eritrolösemi (Di Guglielmo hastalığı)
M7	Akut megakaryositik lösemi, myelofibroz ile ilişkili, trizomi 21'de sık

2.1.6.2 Sitokimyasal Sınıflandırma

Lenfoblast ve myeloblastların birtakım sitokimyasal özellikleri kullanılarak ALL ve AML vakaları ayırt edilebilir. ALL vakalarının yaklaşık %80'inde blastlar sitoplazmik glikojeni gösteren Periodic acid–Schiff (PAS) ile pozitif reaksiyon 14 vermektedir (32). Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) enzimi ALL vakalarının büyük bir kısmında gösterilmektedir. Myeloperoksidaz, spesifik ve nonspesifik esterazlar ve sitoplazmik lipidleri gösteren Sudan black ALL'de negatif, ancak AML vakalarının çoğunda pozitif reaksiyon vermektedir (Tablo 2.4) (1).

Tablo 2.4: Blastların Sitokimyasal Boyalar ile Değerlendirilmesi

	Lenfoblast	Myeloblast	Monoblast	Eritroblast	Megakaryoblast
Peroksidaz	-	+	+, -	-	-
Sudan black	-	+	+, -	-	-
Periyodik asit Schiff (PAS)	+	-	-/granüler +	+++	-/granüler +
Asit fosfataz	T-ALL'de +	+, -	+	-	bölgesel +
Kloroasetat estera	-	+	-	-	-
Alfa-naftil asetat	+, -	+, - floridle inhibe olmaz	+ floridle inhibe olur	-	bölgesel +
Alfa-naftil butirat	-	-	+	-	-

2.1.6.3 İmmunolojik Sınıflandırma

Blastların yüzeyinde, sitoplazmasında veya nükleusunda hücre orijini (myeloid veya lenfoid) ve maturasyon derecesine uygun spesifik antijenler bulunur (33). Yüzey farklılaşma antijenlerine özgül monoklonal antikorlardan oluşan panellerin kullanıldığı akım sitometrik incelemeler ile lösemi tanısının doğrulanması ve alt grupların belirlenmesi mümkün olmaktadır (34). Özgül monoklonal antikorlar kullanılarak ALL öncelikle T veya B kökenli olmak üzere ikiye ayrılır. Daha sonra da diferansiyasyon evresine göre alt sınıflara ayrılır (35,36). Bu sınıflamaya göre B-öncül hücreli, olgun B hücreli ve T-hücreli olarak 3 büyük kategoriye ayrılır.

B-öncül hücreli ALL: ALL'li çocukların %80-85'ini oluşturur. Alt grupları şu şekildedir;

- Pro-B-hücreli ALL: %3-4, sıklıkla infantlarda, MLL gen anomalileri ile birlikte görülür, CD10 ve sitoplazmik immunglobinleri (cIg) negatiftir.
- Erken pre-B-hücreli ALL: En sık görülen tip, Common ALL olarak da isimlendirilir. CD10 pozitif, ancak cIg negatiftir.
- Pre-B-hücreli ALL: CD10 ve cIg pozitifdir.
- Transizyonel Pre-B-hücreli ALL: Olgun B-hücreli ALL öncesidir.

Olgun B hücreli ALL: %1-2 oranında izlenir. Daha çok IgM olmak üzere yüzey Ig'leri pozitif bulunur; CD19, CD20 ve HLA-DR pozitifdir. L3 morfoloji ile karakterizedir. t(8:14), t(2,8) veya t(8:22) pozitif saptanır. Burkitt lösemi olarak da adlandırılır.

T-hücreli ALL: %10-15 oranında görülür. Ana belirteç sitoplazmik veya yüzey CD3 pozitif olmasıdır. Ayrıca CD7 genelde yüksek düzeyde pozitifdir. CD1a, CD2, CD5 pozitif olabilir. B-ALL ye göre ergenlerde, yüksek lökosit sayısı ile başvuranlarda, ekstramedüller tutulumu olanlarda daha sıktır (37-39).

AML'de immünolojik belirleyicilerin ekspresyonu oldukça heterojen olup çoğunda CD13, CD14, CD15, CD33, CD11b gibi miyeloblastlara özgü antijenler mevcuttur (40). Myeloid hücrelerden köken alan blastlar genelde HLA-DR, CD33 ve CD34 eksprese ederler. Monositik hücreler, matürasyonun her seviyesinde HLA-DR taşır. CD14 ise monositik kökenli hücrelerde sıklıkla görülür. CD33 ve CD13 nötrofil ve monosit prekürsörlerine özgüdür. Megakaryositik hücreler CD41, CD42 ve CD61 eksprese ederler (15).

Nadiren lösemik hücreler yeterli morfolojik, sitokimyasal veya immünfenotipik olarak farklılaşma göstermezler ve lenfoid veya myeloid olarak ayıramazlar. Bu lösemiler bifenotipik, bilineal ve diferansiyasyon göstermeyen akut lösemiler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadırlar. Bifenotipik lösemiler bu grubun çoğunluğunu oluşturur ve morfolojik olarak homojen bir populasyonu içeren, lenfoid ve myeloid ilişkili antijenleri eksprese eden hücreleri içerirler. Baskın olarak myeloid antijen ekspresyonu varsa prognoz daha kötüdür (41).

2.1.6.4 Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama

Sitogenetik ve moleküler yöntemler, tanısal sürecin önemli bir parçası olup, tanının doğrulanması, alt grupların ve prognostik önemi olan genetik bozuklukların belirlenmesine imkân sağlamaktadır. Kromozomal analize ek olarak gittikçe artan sıklıkta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve akım sitometrik yöntemler ile füzyon genler, DNA kaybı veya kazanımı ile giden mutasyonlar ve spesifik kromozomlar belirlenmektedir (42).

2001 yılında DSÖ tarafından morfoloji, immünofenotip, klinik özellikler, sitogenetik ve moleküler özellikler göz önüne alınarak hematopoietik ve lenfoid neoplazilerin yeni sınıflaması yapılmış, 2016 yılında yenilenmiş ve yeni alt tipler belirlemiştir. Akut lösemiler; AML, serisi belirlenemeyen akut lösemi, B-lenfoblastik lösemi/lenfoma ve T-lenfoblastik lösemi/lenfoma olmak üzere dört ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2.5) (30).

Tablo 2.5: Dünya Sağlık Örgütü Akut Lösemi ve Miyeloid Lösemi Sınıflaması (30,43,44)

B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
❖ B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
❖ B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anormalliklerin eşlik ettiği
• t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL
• t(v;11q23);KMT2A (MLL) yeniden düzenlenmesi
• t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
• Hiperdiploidi
• Hipodiploidi
• t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH
• t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
• BCR-ABL1-benzeri
• iAMP21
T lenfoblastik lösemi/lenfoma
❖ Erken prekürsör T hücre lenfoblastik lösemi
❖ NK hücre lenfoblastik lösemi/lenfoma
Akut Miyeloid Lösemi ve ilişkili Neoplazmlar
❖ Tekrarlayan genetik anormalliklerin eşlik ettiği AML
• t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
• inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
• t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
• t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
• t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
• inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
• t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
• NPM1 mutasyonu olan AML
• CEBPA mutasyonu olan AML
❖ Miyelodisplazi ilişkili AML
❖ Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler
❖ Sınıflandırılmamış AML
• Minimal diferansiyasyon gösteren AML
• Maturasyon göstermeyen AML
• Maturasyon gösteren AML
• Akut miyelomonositik lösemi
• Akut monoblastik/monositik lösemi
• Akut eritroid lösemi
• Akut megakaryoblastik lösemi
• Akut basofilik lösemi
• Akut panmiyelosis, miyelofibrosis
❖ Miyeloid sarkom
❖ Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyon
• Geçici anormal miyelopoez
• Down sendromu ilişkili miyeloid lösemi

2.1.7 Prognositik Faktörler

1960'lı yıllarda akut lösemilerde etkili olan kemoterapötik ajanların keşfi ile uygulanmaya başlayan ilk tedavi protokollerinde çocukluk çağında ALL'de sağkalım %10-20, AML'de %10'nun altında iken tedavinin risk faktörlerine göre düzenlenmesi, antilösemik ilaçların etkin şekilde kullanımı ve destekleyici tedavilerdeki gelişmeler ile 5 yıllık genel sağkalım (GSK) oranları son çalışmalarda ALL için %85-90'lara AML için %65'e kadar ulaşmıştır (Tablo 2.6) (45).

Tablo 2.6: Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Faktörler (1,45)

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş (yıl)	1-9	<1 veya >10
Cinsiyet	Kız	Erkek
Beyaz küre sayısı (mm ³ /L)	<50,000	>50,000
İmmunfenotip	B-öncül hücreli	T hücreli
Genetik	Hiperdiploidi >50 ya da DNA indeksi >1.16 ya da Trizomi 4, 10, 17 ya da t(12,21) / ETV6-RUNX1	Hipodiploidi <44 ya da DNA indeksi <0.81 MLL t(9,22) / BCR-ABL1
SSS durumu	Yok	Var
Steroid tedavisine erken yanıt	Var	Yok
MRD	28. gün MRD <0,01%	28. gün MRD >0,01%

Hastaya ait faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık sayılabilir. Onbeş yaş üstü ve infantlarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Kızlarda prognoz daha iyi olmakla birlikte alt tiplerde bu fark anlamlı değildir. Siyah ırkta prognoz beyaz ırka göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Eşlik eden hastalıklar açısından, 4 yaş altı Down sendromlu çocuklarda prognoz daha iyi iken, Fanconi aplastik anemisi, Kostman sendromu veya monozomi 7 gibi ek anomalilerin varlığında prognoz kötüleşir (46).

Tanı anındaki beyaz küre yüksekliği önemli prognostik göstergedir. Yapılan çalışmalarda beyaz küre değerinin <100.000/ mm³, 100.000-200.000/ mm³

ve $>400.000/ \text{ mm}^3$ olan hastalarda indüksiyon tedavisi esnasından ölüm oranının sırasıyla %1,3, %3,4 ve %10,5 olduğu saptanmıştır (47).

Yeni tanı AML hastalarında SSS tutulumunun olması, prognoz açısından önemli etkide bulunmamaktadır. Ancak; SSS ve orbital kloroma varlığı iyi prognozla ilişkiliyken kutanöz hastalıkta sağ kalım azalmaktadır (48,49).

Tedaviye yanıt önemlidir. İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliğinde %15'ten fazla blast saptanan hastalarda sağ kalım düşüktür. Ölçülebilir rezidüel hastalık saptanan hastalar da relaps oranının 5 kat, hastalığa bağlı ölüm oranının ise 3 kat arttığı gösterilmiştir (50).

Sitogenetik anormallikler AML hastalarında önemlidir. Sitogenetik anormallikler %70-80 oranında ve kromozomal anormallikler ise %80 oranında tespit edilmiştir. t(15;17) pozitifliği yüksek nüks riski, ancak, tedaviye iyi yanıt gösterir. Spesifik MLL alt gruplarından t(10;11) ve t(6;11) çok kötü prognoz göstermektedir (31). Inv (16) ve t(8;21) en yaygın iki translokasyondur. 11q23 MLL gen anomalisi AML hastalarının %20'sinde ve özellikle 2 yaş altında sık görülen gen anomalisidir (51). Akut myeloid lösemili hastalarda FLT3/ITD- aktivasyon mutasyonları kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir (52).

Tanı konulduğu zaman bu faktörlere göre hastanın prognoz ve risk grubu belirlenerek tedavi protokolünün seçilmesi büyük önem taşır. Farklı tedavi protokollerinde risk grupları arasında küçük farklılıklar olmakla birlikte değerlendirilen prognostik faktörler temelde eşdeğerdir. Tedavi protokollerinde kemoterapiye erken cevap büyük prognostik önem taşır (53).

2.1.8 Tedavi

2.1.8.1 Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi

Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalık grubudur ve tedavi edilmediğinde mortaldır. Genel sağ kalım 1960'ta %3, 1970 yılında %34 iken, 1990'lı yıllardan itibaren risk gruplarına göre uygulanan sitotoksik kemoterapiler ile olguların %95'i indüksiyon tedavisi sonunda tam remisyona girmeye başlamış, 5 yıllık sağ kalım %80'i aşmıştır. Son yıllarda MRD taranarak uygulanan protokoller sonucunda 5 yıllık genel sağ kalım %90'a ulaşmıştır (54).

ALL 'nin biyolojik özelliklerinin, ilaç direnç mekanizmalarının ve antilösemik ilaçların farmakodinamiği ve farmokokinetiğinin daha iyi anlaşılması ve genetik araştırmalardaki gelişmelerle spesifik genetik anormalliklere göre hedeflenmiş tedavinin geliştirilmesi tedavi ve prognozda iyileşmeye katkı sağlamıştır (55). Lösemi tedavisinde amaç, klinik ve hematolojik tam iyilik halini sağlamak, hastalığın tekrarını önlemek ve tedavi ve hastalık ilişkili komplikasyonları engellemektir. Günümüzde kullanılan güncel tedavi protokolleri 2-3 yıl sürmekte; remisyon indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi ile SSS'ye yönelik tedavilerden oluşmaktadır (56).

Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) çalışma grubunun 1970'ten günümüze kadar yürüttüğü pek çok çalışma ALL tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. BFM protokollerinin omurgasını oluşturan ve günümüzde hala geçerli olan protokol I, sekiz ilahtan oluşan (prednizolon, vinkristin, l-asparajinaz, daunorubisin, siklofosfamid, sitozin arabinozid, 6-merkaptopürin, intratekal metotreksat) sekiz haftalık yoğun bir indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Protokol I hala geçerli olup, BFM protokollerinin temelini oluşturmaktadır (57).

BFM protokolünde hastalar standart, orta ve yüksek risk olmak üzere üç gruba ayrılır. Tablo 2.7 de risk sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2.7: BFM ALL-IC 2009 Protokolü Risk Sınıflaması (57,58).

Standart Risk	Yüksek Risk	Orta Risk
8. günde periferik kanda blast sayısı $<1.000 /\mu\text{L}$ - Tanı yaşı ≥ 1yaş-<6yaş - Tanıda lökosit sayısı $<20.000 /\mu\text{L}$ - Bakılabiliriyorsa 15. gün akım sitometri MRD $<0,1\%$ veya M1/M2 kemik iliği 33. günde M1 kemik iliği (Tüm kriterler karşılanmalı)	- Orta risk grubunda bakılabiliriyorsa 15. gün akım sitometri MRD $>10\%$ veya M3 kemik iliği - SR grubunda bakılabiliriyorsa akım sitometri MRD $>10\%$ 8. gün periferik kanda blast sayısı $\geq 1.000 /\mu\text{L}$ 33. gün M2 veya M3 kemik iliği - t(9;22) [BCR/ABL] veya t(4;11) [MLL/AF4] - Hipodiploidi ≤ 44 (En az bir kriter karşılanmalı)	Standart ve yüksek risk sınıfına girmeyen tüm hastalar

Temel hedef erken dönemde en yüksek lösemik hücre ölümüdür. Nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumak amacıyla farklı protokoller uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastaların tedavisinde daha fazla ajan daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verilmektedir. Yüksek riskli hastalarda uygulanan yoğunlaştırılmış protokoller ara idame ve reindüksiyon-rekonsolidasyon (geciktirmeli yoğunlaştırma) fazlarını da içermektedir. Uygun vakalarda kök hücre nakli yapılmaktadır (22).

İndüksiyon rejimleri tipik olarak glukokortikoid (prednizon, prednizolon ya da deksametazon), vinkristin, antrasiklin ve L-asparaginazdan oluşur. Deksametazon kullanımı özellikle T-ALL'de etkin bulunmuştur (59).

Konsolidasyon tedavisinde sıklıkla kullanılan protokoller yüksek doz metotreksat ve merkaptopürini içerir. Reindüksiyon tedavisi başlangıçta kullanılan ilaçlarla yapılır, 20-30 hafta süre ile vinkristin, kortikosteroid, antrasiklinler ve yüksek doz L-asparaginazın tekrarlayan tedavileri uygulanır.

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda relapsın önlenmesi için idame tedavisi gereklidir. Bundan dolayı tüm hastalar idame tedavisi alırlar, tedavi en az 2 yıla tamamlanır. Günlük merkaptopurin ve haftalık metotreksat idame tedavisinin önemli ajanlarıdır (22).

SSS profilaksisinde kraniyal RT ≥ 2 yaş 12 Gy, SSS tutulumunda tedavi amaçlı radyoterapi 1-2 yaş arası 12 Gy, >2 yaş 18 Gy verilmektedir. Bir yaştan altındaki hastalara profilaksi veya tedavi amaçlı radyoterapi verilmemektedir. Orta risk grubunda sadece T hücreli ALL olup tanı beyaz küre sayısı $>100.000/mm^3$ olanlara ve yüksek risk grubuna profilaktik kraniyal radyoterapi 12 Gy uygulanmaktadır. Allojenik kemik iliği nakline gidecek hastalar, nakilde tüm vücut ışınlaması alacakları için profilaktik kraniyal radyoterapi almamaktadır (22).

2.1.8.2 Akut Myeloblastik Lösemide Tedavi

Akut miyeloid lösemi tedavisinde amaç hastayı en az toksisiteye maruz bırakarak tam remisyon ve remisyonun devamlılığının sağlanmasıdır. 1970'lerde kullanıma giren sitarabin ve antrasiklinler AML tedavisinin

temelini oluşturmaktadırlar. Etoposit, deksametazon, 6-tioguanin, siklofosamid, mitoksantron AML tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır (60).

Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri ile tam remisyon %80-90 oranında sağlanabilmekte ve olguların>%60'ında genel sağkalım elde edilebilmektedir (4).

Hastaların yaklaşık %2-3'ü indüksiyon fazında çoğunlukla tedaviyle ilişkili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. İndüksiyon kemoterapi rejimleri, uzun süreli pansitopeni ile sonuçlanan yüksek doz miyelosüpresif sitotoksik ajanlardan oluşur. Kemik iliği hipoplazisi döneminde hastalar, hayati tehlike oluşturan enfeksiyon ve kanama riskleri altındadır (61).

Remisyon sağlandıktan sonra postindüksiyon tedavileri uygulanmadığı takdirde neredeyse tüm hastalarda relaps gerçekleştiği gösterilmiştir. Postremisyon tedavisi için stratejiler otolog HKHN, allojenik HKHN veya kemoterapi tedavilerini içerir (62).

AML M3 tedavisinde All-trans retinoik asit (ATRA) kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır (63).

AML-BFM 2004 protokolünde kontrollü şartlarda tedavi elemanlarının yoğunlaştırılması, optimize edilmesi ve toksisitenin azaltılması ile prognozun iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. SSS ışınlanmasının 12'ye karşı 18 Gy ile randomize kontrolüyle merkezi sinir sistemine geç etkilerin azaltılması hedeflenmektedir. Önemli ikincil çalışma hedefleri enfeksiyonla ilişkili ölüm olgularının azaltılması ve relaps riskini erken saptayabilmek amacıyla minimal kalıntı hastalığın prognostik öneminin değerlendirilmesidir. AML BFM 2004 tedavi protokolünde morfoloji, sitogenetik, moleküler genetik tedavi yanıtına göre standart ve yüksek grubu olmak üzere iki risk grubuna yönelik tedavi verilmektedir (Tablo 2.8) (64,65).

AML hastalarının tedavisinde uygulanmış bir diğer lösemi prokolü olan AML BFM 2013 protokolündeki farklılıklar; risk sınıflamasının sitogenetik, moleküler genetik özellikler ve tedaviye yanıtı göre yapılması, profilaktik radyoterapi uygulamasının olmaması, üçlü (sitarabin, prednizon, MTX) intratekal tedavinin uygulanmasıdır (64).

Tablo 2.8: AML BFM 2004 Tedavi Protokolü Risk Sınıflaması

Standart Risk Grubu			
Morfoloji	Sitogenetik	Moleküler genetik	Tedavi yanıtı ²
AML FAB M3	t(15;17)	PML/RAR α	bağımsız
Down sendromu AML	Trizomi 21 somatik/mozaik		bağımsız
AML FAB M1/M2 $\pm$ Auer ¹	t(8;21)	AML/ETO1	15. günde blast <%5
AML FAB M1/M2 Auer ¹			15. günde blast <%5
AML FAB M4Eo ¹	inv(16)	CBF β /MYH11	15. günde blast <%5
Yüksek Risk Grubu			
Diğer tümü			

¹ FLT3-ITD varsa yüksek risk grubuna geçirilir.

² Elde veri yoksa morfoloji ve genetiğe göre gruplama yapılır.

Erken tam remisyona girmiş, moleküler anomalileri kötü özellik göstermeyen, tam uygun kardeş donörü olan çocuklara remisyon sonrası allojeneik KİT (kemik iliği nakli) önerilmemektedir; konsolidasyon blokları ile de benzer sağ kalım olduğu için kemik iliği naklinin toksisitesi göz önüne alınarak, KİT seçeneği relapsa bırakılır. Yüksek riskli AML ve relaps olgularında HLA tam uygun kardeşten/akrabadan allojeneik KİT yapılması önerilmektedir (66).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında ortalama tedavi süresi 2 ila 3 yıl arasında değişmekte, AML hastalarında ise bu süre daha kısa olup daha yoğun kemoterapiler uygulanmaktadır. Akut lösemi hastaları aldıkları kemoterapiler nedeniyle mielosüpresyona uğradıklarından sürekli bir enfeksiyon tehdidi altında olup aynı zamanda eritrositer ve megakaryositer serilerde baskılanma nedeniyle eritrosit ve trombosit replasman ihtiyacı ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi hastalığın süresince söz konusudur (67).

2.2 AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA ENFEKSİYONLAR

2.2.1 Enfeksiyonlara Yatkınlık Sebepleri ve Enfeksiyöz Komplikasyonların Sıklığı

Akut lösemili hastaların, hastalığın doğrudan etkileri ve uygulanan tedavi ve girişimler nedeniyle bağışıklık sistemleri tehlike altındadır. Lösemi tedavisinin türü, süresi ve yoğunluğu bu hastalarda enfeksiyonlar için başlıca risk faktörleridir ve sıklıkla bunlar bağışıklık sisteminin birden çok kolunu etkilemektedir. Uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve kortikosteroid tedavileri sonucu nötrofil ve lenfosit sayılarında azalma, nötrofillerin kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarında bozulmalar izlenmektedir (68–71). Uzun süreli sitotoksik tedavi ve kortikosteroidler hücrel immüniteyi baskılamakta ve hipogamaglobulinemiye neden olmaktadır (72). Kemoterapi sonrası gelişen gastrointestinal sistem boyunca gözükebilen mukozit florada kolonize mikroorganizmalar için giriş kapısı oluşturup özellikle viridans grubu streptokokal bakteriyemi riskini artırır (73).

Beslenme yetersizliği, antibiyotiklere uzun süre maruz kalma ve sık hastaneye yatışlar enfeksiyon riskini artıran diğer nedenlerdendir (74).

Akut lösemili çocuklarda enfeksiyona yatkınlık oluşturan başlıca etken nötropenidir. Nötropenin derinliği ve süresi, lösemi tedavisi gören çocuklarda enfeksiyon riskinin birincil belirleyicileridir (75).

Nötropeni, periferik kandaki nötrofillerin sayısının azalması olarak tanımlanır. Total lökosit sayısı ve absolü nötrofil sayısının (ANS) normal değerleri yaşa göre farklılık gösterir. ANS alt sınırı yaşamın ilk haftasında 5.000 /mm³, 2 hafta-12 ay arası çocuklarda 1.000 /mm³, 1 yaş üstü çocuklarda 1.500 /mm³ olarak kabul edilir (76).

Klinik olarak nötropenin şiddeti ANS ile doğrudan ilişkilidir ve hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilir.

- Hafif nötropeni: ANS sayısı 1.000-1.500 /mm³, enfeksiyona anlamlı yatkınlık yoktur.

- Orta nötropeni: ANS sayısı 500-1.000 /mm³, az da olsa enfeksiyona yatkınlık vardır.
- Ağır nötropeni: ANS sayısı <500 /mm³, enfeksiyona anlamlı yatkınlık vardır.

ANS sayısının <100 /mm³ saptanan hastalarda, özellikle nötropeni süresinin uzamasıyla (>7 gün) enfeksiyon riski çok yüksektir (77).

Dünyada yaygın kabul edilen Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) febril nötropeniye; ANS <500 /mm³ veya 48 saate <500 /mm³ düşmesi beklenen hastalarda, bir kez oral yoldan >38,3 °C ve üzeri veya 1 saatten uzun süren >38 °C ve üzeri ateş saptanması olarak tanımlamıştır (78).

Çocuklarda ALL tedavisi sırasında enfeksiyon ilişkili komplikasyonları konu alan bir pediatrik çalışmada febril nötropeni ve dokümente enfeksiyonların intensif kemoterapi fazlarında (remisyon indüksiyonu ve reindüksiyon fazları) daha sık olduğu görülmüştür. Enfeksiyonlar için önemli risk faktörü olan nötropeni sıklığı ve süresi intensif kemoterapi ile artmaktadır (79).

2.3 ENFEKSİYON ETKEN PATOJENLERİ

2.3.1 Virüsler

Akut lösemi tedavisi sırasında primer veya reaktivasyon olarak ortaya çıkan viral enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir (80). Çocuklarda nötropenik ateş ataklarını inceleyen bir çalışmada atakların %34'ü viral bir patojenle ilişkilendirilmiştir (81). Nötropenik hastalarda viral enfeksiyonların atipik klinik seyri ve viral laboratuvar tetkiklerinin kısıtlı olması nedeniyle teşhis edilmesi daha az yaygındır (80).

2.3.2 Bakteriler

Bakteriler, çocukluk çağı akut lösemi tedavisi sırasında en sık görülen enfeksiyon etkenleridir. Sitotoksik tedavinin yeni geliştirildiği 1960-1970 yıllarında gram-negatif organizmalar ön planda görülürken 1990'lardan sonra gram-pozitif bakterilerin görülme sıklığında artış olmuştur. Bu değişiklik yaygın olarak kullanılan ve cilt florası ile kolonizasyona yol açan santral venöz kateterler (SVK), mukozite sebep olan kemoterapi rejimleri ve

gram negatif aktiviteye sahip antibiyotiklerin rutin kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (82). Son yıllarda dirençli Gram-negatif bakteri türleri özellikle nötropenik ateşli hastalarda gelişen enfeksiyonlarda artan sıklıkta enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmektedir. Bu durum, bazı merkezlerde son birkaç yılda epidemiyolojik eğilimin, tekrar, Gram-negatif patojenlere kaymasına neden olmuştur (83).

Günümüzde pek çok merkezde Gram-pozitif organizmalar (özellikle en sık koagülaz-negatif stafilocoklar, *Staphylococcus aureus* (özellikle metisiline-dirençli *S. aureus*, MRSA), α -hemolitik streptokoklar, enterokoklar ve *Corynebacterium spp.*) akut lösemili hastalardaki gösterilmiş enfeksiyonların yarısından fazlasını oluştururlar. *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas spp.* ve Enterobacter-Klebsiella-Serratia grubu, hastaların daha küçük bir bölümünde tanımlanmaktadır (84–87).

Gram-negatif bakteri enfeksiyonları, lösemili çocuklar için önemli bir morbidite nedenidir. Yaygın enfeksiyon bölgeleri arasında kan dolaşımı ve idrar yolu bulunur (88). Akut lösemili hastalarda gram negatif basiller daha sık ciddi sepsis ve enfeksiyon nedeniyle ölümle ilişkilidir (2,65). *Klebsiella spp.* ve *E. coli* türlerinde görülen kazanılmış GSBL (genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz) genleri geniş bir aralıkta β -laktam antibiyotik direnci göstermektedir (89,90). Vankomisin dirençli enterokok (VRE) ve MRSA gibi dirençli gram pozitif patojenler son zamanlarda daha yaygın olarak görülmektedir ve bazı merkezlerde en sık karşılaşılan dirençli izolatlardır (91,92).

Günümüzde antibiyotik kullanımının yaygınlığı ve uzun süre hastaneye yatış ile antibiyotiğe dirençli nozokomiyal floraya maruz kalma sonucu olarak polimikrobiyal enfeksiyonlar da sık olarak görülmektedir (93,94).

SVK/portların kullanımının artmasıyla beraber sistemik ve lokal enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir (95). Koagülaz negatif stafilocoklar kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu olup, gram negatif bakteriler, enterokoklar ve *Candida spp.* diğer sık görülen patojenlerdir (96,97).

Antibiyotik kullanımının, febril nötropenili hastalarda yaygın olması nedeniyle, hasta örneklerinden izole edilen bakterilerde antibiyotiklere direnç

oranı da fazladır. Bu hasta grubunda dirençli olan bakteriler hastada önemli sorunlara yol açabilirler. Kanserli hastalarda dirençli olmaları nedeniyle önemli olan bakteriler Tablo 2.9'da gösterilmiştir (98).

Tablo 2.9: Nötropenik Ateşli Hastalarda Dirençli Bakteriler

Gram Pozitif Bakteriler
▪ Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> ▪ Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar ▪ Glikopeptitlere dirençli enterokoklar ▪ Çoğul dirençli <i>Corynebacterium spp.</i> ▪ Çoğul dirençli <i>Mycobacterium spp.</i>
Gram Negatif Bakteriler
▪ Genişlemiş tipte beta laktamaz oluşturan <i>K. pneumoniae</i>, <i>E. Coli</i> ▪ Çoğul dirençli <i>P. Aeruginosa</i> ▪ Çoğul dirençli <i>Acinetobacter spp.</i> ▪ Panrezistan <i>P. aeruginosa</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i> ▪ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ▪ Karbapenemaz oluşturan <i>E. Coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>

2.3.3 Funguslar

Fungal enfeksiyonlar primer enfeksiyondan nadiren sorumludur. Ancak uzun süreli nötropenik hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda sekonder enfeksiyonların sık nedeni olabilirler (99).

Fungal enfeksiyonlar nötropenik hastalarda mortalitenin önde gelen nedenlerindendir (100). Otopsi bulgularına göre hematolojik maligniteli olguların yaklaşık %50'sinde invaziv fungal enfeksiyon saptanmaktadır (101).

Son yıllarda kanser hastalarında, mikolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler, uzun süreli nötropeni, yoğun kemoterapotik ve steroid uygulamaları, doku bütünlüğünü bozan girişimler ve mukozit, önceden fungal enfeksiyon veya kolonizasyon öyküsü, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve venöz kateterlerin kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak invaziv fungal enfeksiyon görülme sıklığında artış gözlenmiştir (102,103). İnvaziv fungal enfeksiyon risk faktörleri Tablo 2.10 da belirtilmiştir.

Tablo 2.10: İnvaziv Fungal Enfeksiyon Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörleri (104–107)

• AML	• Santral venöz kateter varlığı
• Relaps lösemi	• Uzamış hastane yatışı
• Yüksek riskli ALL	• Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi
• Allojenik hematopoietik kök hücre alıcıları	• Hiperglisemi
• Kortikosteroid tedavisi	• Gastrik asiditeyi azaltan ilaç (H2 reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri) kullanımı
• Dirençli ve uzamış ateş (> 96 saat)	• Mukozit varlığı
• Beklenen uzun süreli nötropeni (> 10 gün)	• Abdominal cerrahi
• Nötropeni derinliği	

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının çoğundan *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.* sorumludur. *Candida albicans* en sık izole edilen maya olmakla birlikte, non-*albicans* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C.krusei*, *C.glabrata*) suşlarının rolü artmaktadır (108,109). Küfler arasında *Aspergillus spp.* başta gelmektedir ve en sık izole edilen tür *A. fumigatus*'dur. Bununla birlikte, *A. flavus* ve *A. terreus* gibi non- *A. fumigatus* türlerinin ve *Mucor*'ların bazı merkezlerde arttığı bildirilmektedir. *Fusarium*, *Trichosporon* ve *Scedosporium* gibi mantarlar ise bu hastalardan sporadik olarak izole edilmektedir. Erken tedavi ile bu oran belirgin olarak azalmaktadır (110).

Candida enfeksiyonları, klinik olarak deri ve mukozayı tutan yüzeysel enfeksiyonlar ile derin yerleşimli enfeksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Moniliazis, özofajit, gastrointestinal kandidoz, vaginit ve deri kandidozu, yüzeysel enfeksiyonlar olup, derin yerleşimli enfeksiyonlar; kronik dissemine kandidoz (hepatosplenik kandidoz), kandidemi ve diğer organların kandidozunu içerir. Kemik iliği ve organ nakli, hematolojik maligniteler, steroid ve sitotoksik ilaç tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, santral venöz katater, parenteral beslenme gibi durumlarda risk artar (100).

P. jirovecii, *P. jirovecii* pnömoni (PCP) profilaksisi almayan akut lösemili çocuklarda klasik olarak pnömoniye neden olan maya benzeri bir mantar türüdür. Kemoterapiye maruz kalmanın yanı sıra, kortikosteroid kullanımı ve 2 yaşından küçük olmak PCP için risk faktörleridir. PCP profilaksisi, akut lösemilerde standart bakım olarak kabul edilir. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) tercih edilen profilaktik ilaçtır (111).

Lösemili çocuklarda invaziv mantar enfeksiyonu tanısı ve tedavisi, spesifik olmayan semptomlar, nötropeni ile inflamasyonun maskelenmesi, serolojik ve radyolojik testlerin düşük duyarlılığı ve yüksek kolonizasyon oranı nedeniyle zordur. AML'li çocukların çoğunluğu ve ALL'li çocukların %4-9'unun kemoterapi sırasında bir çeşit profilaktik veya terapötik antifungal tedavi aldığı gösterilmiştir (112–114).



GEREÇ ve YÖNTEM

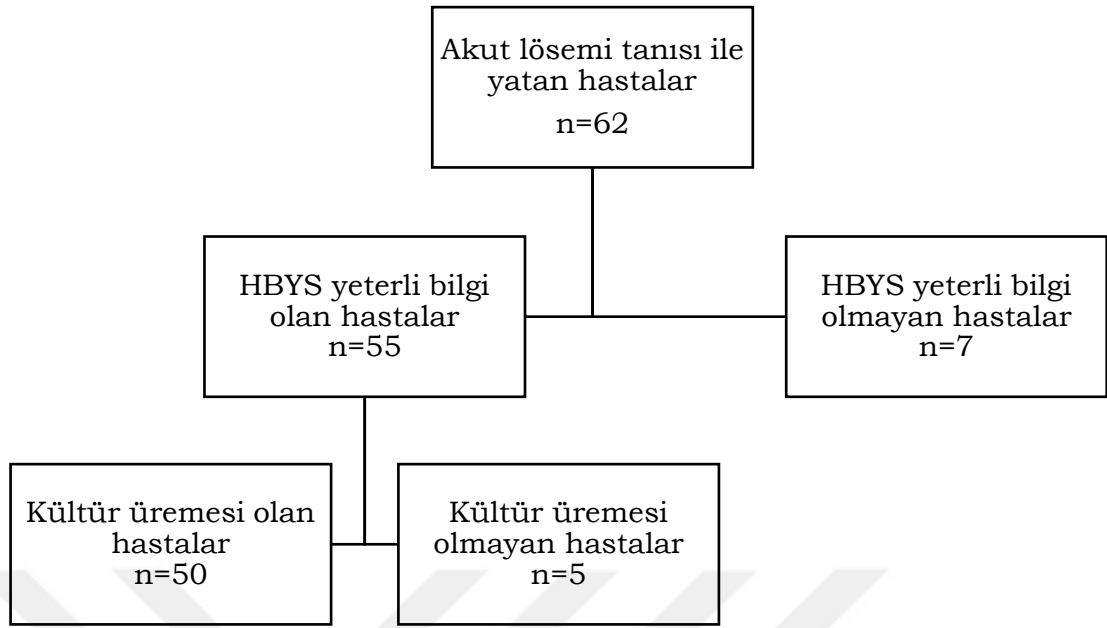
Bu çalışmada Ocak 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji servisinde akut lösemi tanısı ile yatan hastaların yaş, cinsiyet, tanı, eşlik eden komorbid durumları, kan, kateter kültür sonuçları ve eş zamanlı hemogram değerleri incelenmiştir. Çalışma tek merkezli ve retrospektif yapılmıştır.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 12.01.2022 tarihinde 2021/0703 Karar No ile izin alındı. Hastalar aşağıdaki çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerine uygun olarak seçildi. (Şekil 3.1)

Çalışmaya dahil edilme kriteri: 0-18 yaş arası çocuk hematoloji – onkoloji servisinde akut lösemi tanısı ile yatmış olmak.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Hastanenin veri tabanında ve takip dosya kayıtlarında bilgileri yeterli olmayan hastalar,
2. Kültür üremesi olmayan hastalar



Şekil 3.1: Hastaların Dağılımı

Dahil edilme kriterlerine uyan hastaların başvuru anındaki verileri dosya kayıtlarından ve hastane bilgi işlem sisteminden tarandı. Taranan veriler hastaların tanıları, tanı anındaki yaş, eşlik eden komorbid hastalık varlığı, cinsiyet, kültür sonuçları ve kültür ile eş zamanlı alınan tam kan sayımında beyaz küre ve nötrofil sayısı, üremenin varsa nötopenin kaçınıcı gününde gerçekleştiği, hastaların risk grubu, port kateter varlığı, TPN kullanımı, üreme esnasında antibiyotik-antifungal kullanımı ve üreme esnasında kemoterapi durumu incelendi.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarına gönderilen hemogram tüplerindeki tam kan sayımı düzeyleri Mindray BC-6800 cihazı ile çalışıldı. Hastaların kateter kültürleri, kateterlerinden alınan kan numuneleri BACT/ALERT® PF PLUS Kültür tüplerine alınarak; kan kültürleri, periferik venden BACT/ALERT® PF PLUS Kültür tüplerine alınarak, mikrobiyoloji laboratuvarında VITEK® 2 cihazı ile çalışıldı.

3.1. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma ya da ortanca (en küçük- en büyük değer) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına histogramlar ve Shapiro-Wilk testine göre

karar verildi. Kategorik değişkenler, Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student' t-testi ya da normal dağılım yoksa, Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24 programı kullanıldı.



BULGULAR

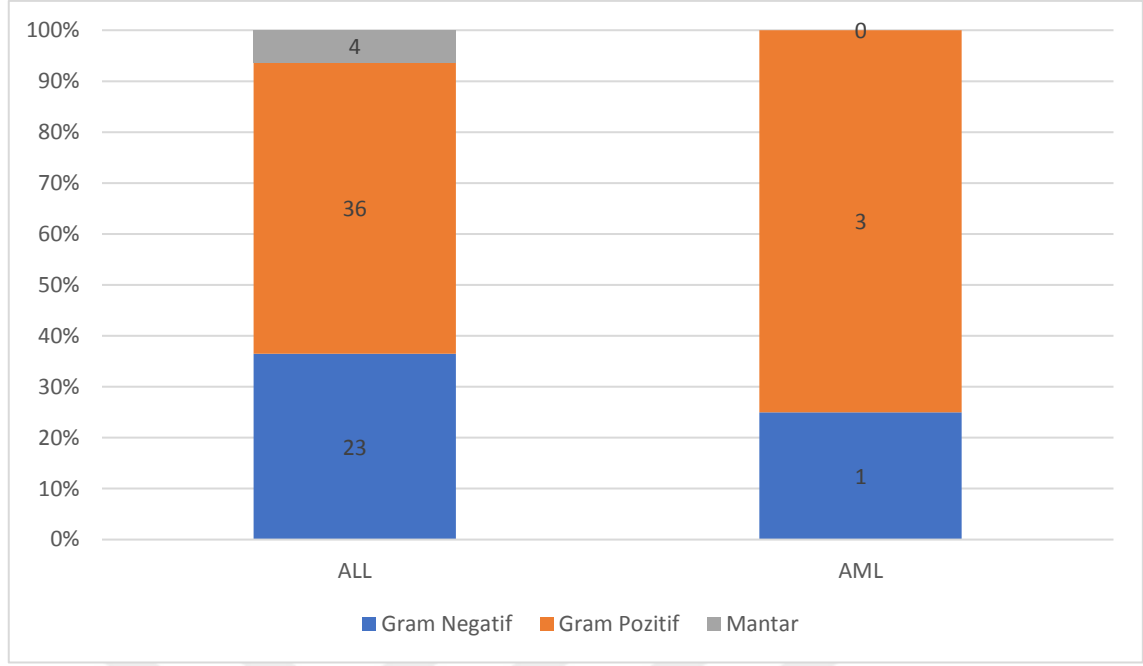
Bu çalışmaya Ocak 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji – Onkoloji Servisi 'nde yatan ve çalışma kriterlerini karşılayan 22 kız (%44) ve 28 erkek (%56) olmak üzere toplam 50 akut lösemi hastası alındı. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 14 ay ile 163 ay arasında değişmekte olup, ortanca 49 [14.0;163] ay yaş idi. Hastaların 46'sı (%92) ALL ve 4'ü (%8) AML idi. ALL tanılı 46 hastanın 41'i (%86,1) B-ALL iken 5'i (%10,9) T-ALL idi. Hastaların 6'sının (%12) ek komorbid hastalığı vardı. BFM ALL-İC 2009 ve AML BFM 2004'e göre yapılan risk grubu sınıflamasına göre 3'ü (%6) SRG, 22'si (%44) MRG ve 25'i (%50) HRG saptandı. Hastaların 28'sine (%56) yatışının herhangi bir döneminde TPN verilmişti. 47 (%94) hastanın tekrarlayan yatışı bulunmakta idi. Hasta başına kültür üreme sayısı ortanca 1,50 [1,00;10,0] saptanmıştır (Tablo 4.1). Tanılara ve risk gruplarına göre üreme dağılımı Şekil 4.1 ve 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri

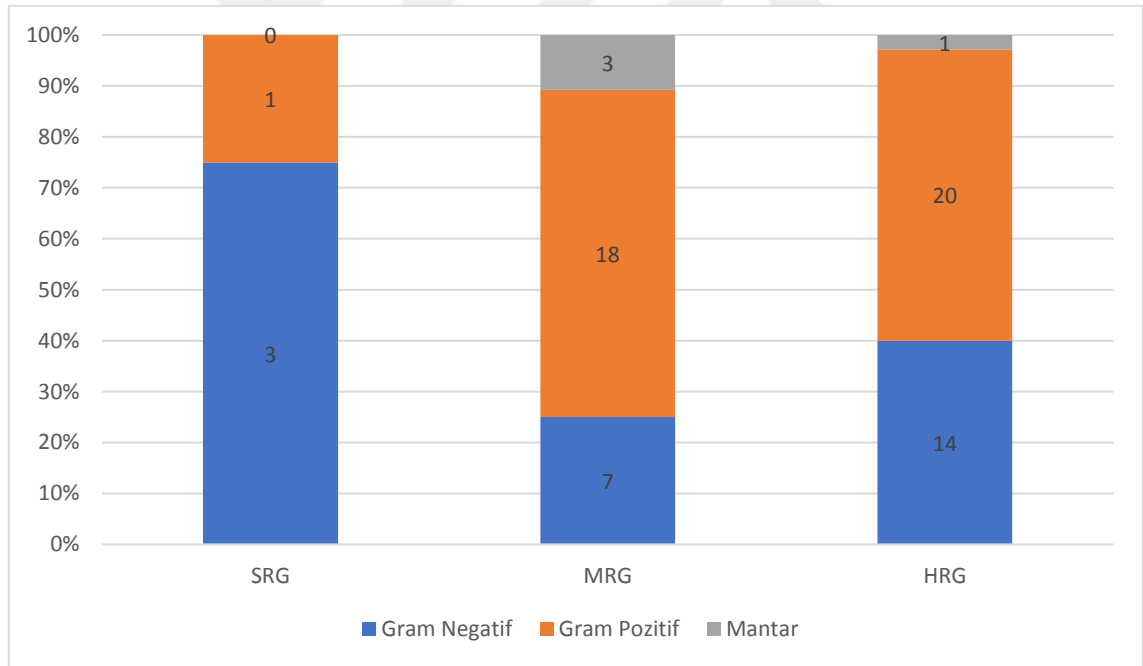
	Değer	n*
Tanı, n (%)		50
ALL	46 (92,0%)	
AML	4 (8,00%)	
ALL sınıflandırması, n (%)		46
B-ALL	41 (89,1%)	
T-ALL	5 (10,9%)	
Cinsiyet, n (%)		50
Kadın	22 (44,0%)	
Erkek	28 (56,0%)	
Yaş (ay), median [min;max] ^a	49 [14,0;163]	50
Yatış süresi (gün), median [min;max]	158 [48,0;501]	50
Hasta başına kültür sayısı, median [min;max]	1,50 [1,00;10,0]	50
Ek komorbid hastalık, n (%)		50
Var	6 (12,0%)	
Risk grubu, n (%)		50
SRG	3 (6,00%)	
MRG	22 (44,0%)	
HRG	25 (50,0%)	
Port Kateteri, n (%)		50
Var	49 (98,0%)	
TPN kullanımı, n (%)		50
Var	28 (56,0%)	
Tekrarlayan yatış, n (%)		50
Var	47 (94,0%)	
Gram negatif üreme, n (%)		50
Var	24 (48,0%)	
Gram pozitif üreme, n (%)		50
Var	39 (78,0%)	
Mantar üremesi, n (%)		50
Var	4 (8,00%)	

* Hasta sayısı

^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)



Şekil 4.1: Tanılara Göre Üreme Dağılımı



Şekil 4.2: Risk Gruplarına Göre Üreme Dağılımı

Çalışmamızda çalışmaya dahil olan hastaların 110 adet kültür sonucu değerlendirmeye alınmıştır. Kültür üremelerinin 22'si (%20) kan, 66'sı (%60) kateter, 22'si (%20) kan-kateter ortak alınan üremelerdir. Kültürlerin 33'ünün (%30) üreme öncesi antibiyotik kullanımı; 27'sinin (%24,5) üreme öncesinde

antifungal kullanımı vardır. Kültürlerin 60'ının (%54,5) üreme öncesinde kemoterapi tedavisi vardır. Hastaların kültür alınma esnasında bakılmış olan lökosit lökosit ortancası 1050/mm³ [100;19800], nötrofil ortancası 300/mm³ [0,00;18380] saptanmıştır. Kültürlerde saptanan üremelerin 38'i (%34,5) gram negatif, 67'si (%60,9) gram pozitif, 5'i (%4,55) mantar üremesidir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Kültürlerin Özellikleri

	Değer	n*
Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)		110
Var	33 (30,0%)	
Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı, n (%)		110
Var	27 (24,5%)	
Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi, n (%)		110
Var	60 (54,5%)	
Lökosit (/mm ³), median [min;max] ^a	1050 [100;19800]	110
Nötrofil (/mm ³), median [min;max]	300 [0,00;18380]	110
Ateş öncesi nötropeni süresi (gün), median [min;max]	5,00 [0,00;44,0]	105
Mikroorganizma Sınıfı, n (%)		110
Gram negatif	38 (34,5%)	
Gram pozitif	67 (60,9%)	
Mantar	5 (4,55%)	
Kültür alınma yeri, n (%)		110
Kan	22 (20,0%)	
Kateter	66 (60,0%)	
Kan-kateter	22 (20,0%)	

* Kültür sayısı

^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)

Çalışmamızda taranan kültürlerde saptanan mikroorganizma üremeleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Üreyen Mikroorganizmalar (n=110)

	n*	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	26	23,64
<i>Staphylococcus hominis</i>	16	14,55
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	11,82
<i>Escherichia coli</i>	11	10
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	6,36
<i>Streptococcus mitis/ Streptococcus oralis</i>	6	5,45
<i>Candida parapsilosis</i>	3	2,73
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	2,73
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2,73
<i>Acinetobacter spp</i>	2	1,82
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	1,82
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,82
<i>Salmonella enterica</i>	2	1,82
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	1,82
<i>Candida albicans</i>	1	0,91
<i>Candida kefyr</i>	1	0,91
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	0,91
<i>Corynebacterium afermentans</i>	1	0,91
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	0,91
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	0,91
<i>Neisseria elongata</i>	1	0,91
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,91
<i>Staphylococcus caprae</i>	1	0,91
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0,91
<i>Streptococcus gordonii</i>	1	0,91
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	0,91

* Kültür sayısı

Çalışmada ALL tanılı 46 hastanın 23'ünde (%50), AML tanılı 4 hastanın 1'inde (%25) gram negatif üreme vardır. Hastaların tanısı ile gram negatif üreme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. SRG risk grubunda olan 3 hastanın 3'ünde (%100), MRG risk grubunda olan 22 hastanın 7'sinde (%31,8), HRG risk grubunda olan 25 hastanın 14'ünde (%56) gram negatif üreme vardır. Hastaların risk grupları ile gram negatif üreme arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,040$). Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi alan 33 hastanın 20'sinde gram negatif üreme saptanmıştır ve kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi ile gram negatif üremesi olanlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,029$). Hastaların tanı takvim yaşı ortancası gram negatif

üreme olamayanlarda 61 ay, gram negatif üreme olanlarda 44,5 ay bulunmuştur. Gram pozitif üreme ile tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,308$). Hastaların yatış süresi ortancası gram negatif üreme olmayanlarda 139 gün, gram negatif üreme olanlarda 194 gün bulunmuştur. Gram negatif üreme ile yatış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,077$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Gram Negatif Üreme Dağılımı

	Yok	Var	p*	n ^b
Tanı, n (%)			0,611	50
ALL	23 (50,0%)	23 (50,0%)		
AML	3 (75,0%)	1 (25,0%)		
Cinsiyet, n (%)			0,025	50
Kadın	7 (31,8%)	15 (68,2%)		
Erkek	19 (67,9%)	9 (32,1%)		
Yaş (ay), median [min;max] ^a	61,0 [16,0;163]	44,5 [14,0;112]	0,308	50
Yatış süresi (gün), median [min;max]	139 [48,0;378]	194 [57,0;501]	0,077	50
Ek komorbid hastalık, n (%)			0,669	50
Var	4 (66,7%)	2 (33,3%)		
Risk grubu, n (%)			0,040	50
SRG	0 (0,00%)	3 (100%)		
MRG	15 (68,2%)	7 (31,8%)		
HRG	11 (44,0%)	14 (56,0%)		
TPN kullanımı, n (%)			0,546	50
Var	13 (46,4%)	15 (53,6%)		
Tekrarlayan yatış, n (%)			1,000	50
Var	24 (51,1%)	23 (48,9%)		
Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)			0,415	50
Var	9 (42,9%)	12 (57,1%)		
Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı, n (%)			0,162	50
Var	6 (35,3%)	11 (64,7%)		
Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi, n (%)			0,029	50
Var	13 (39,4%)	20 (60,6%)		

* Ortalama fark $p<0,05$ düzeyinde önemlidir

^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)

^b Hasta sayısı

Çalışmada ALL tanılı 46 hastanın 31'inde (%75,6), AML tanılı 4 hastanın 3'ünde (%75) gram pozitif üreme vardır. Hastaların tanısı ile gram pozitif üreme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,611$). SRG risk grubunda olan 3 hastanın 1'inde (%33,3), MRG risk grubunda olan 22 hastanın 18'inde (%81,8), HRG risk grubunda olan 25 hastanın 20'sinde (%80) gram pozitif üreme vardır. Hastaların risk grupları ile gram pozitif üreme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,189$). Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi alanlar ile gram negatif üremesi olanlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,728$). Hastaların tanı takvim yaşı ortancası gram pozitif üreme olmayanlarda 54 ay, gram pozitif üreme olanlarda 49 ay bulunmuştur. Gram pozitif üreme ile tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,824$). Hastaların yatış süresi ortancası gram pozitif üreme olmayanlarda 141 gün, gram pozitif üreme olanlarda 169 gün bulunmuştur. Gram pozitif üreme ile yatış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,673$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Gram Pozitif Üreme Dağılımı

	Yok	Var	p*	n^b
Tanı, n (%)			1,000	50
ALL	10 (21,7%)	36 (78,3%)		
AML	1 (25,0%)	3 (75,0%)		
ALL sınıflandırması, n (%)			0,570	46
B-ALL	10 (24,4%)	31 (75,6%)		
T-ALL	0 (0,00%)	5 (100%)		
Cinsiyet, n (%)			0,178	50
Kadın	7 (31,8%)	15 (68,2%)		
Erkek	4 (14,3%)	24 (85,7%)		
Yaş (ay), median [min;max] ^a	54,0 [19,0;108]	49,0 [14,0;163]	0,824	50
Yatış süresi (gün), median [min;max]	141 [105;321]	169 [48,0;501]	0,673	50
Ek komorbid hastalık, n (%)			0,317	50
Var	0 (0,00%)	6 (100%)		
Risk grubu, n (%)			0,189	50
SRG	2 (66,7%)	1 (33,3%)		
MRG	4 (18,2%)	18 (81,8%)		
HRG	5 (20,0%)	20 (80,0%)		
TPN kullanımı, n (%)			1,000	50
Var	6 (21,4%)	22 (78,6%)		
Tekrarlayan yatış, n (%)			1,000	50
Var	11 (23,4%)	36 (76,6%)		
Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)			0,319	50
Var	3 (14,3%)	18 (85,7%)		
Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı, n (%)			0,292	50
Var	2 (11,8%)	15 (88,2%)		
Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi, n (%)			0,728	50
Var	8 (24,2%)	25 (75,8%)		

* Ortalama fark p<0,05 düzeyinde önemlidir

^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)^b Hasta sayısı

Çalışmada ALL tanılı 46 hastanın 4'ünde (%8,7) mantar üremesi vardır. AML tanılı hastalarda mantar üremesi saptanmamıştır. Hastaların tanısı ile mantar üremesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=1,000). SRG risk grubunda olan hastalarda mantar üremesi saptanmamıştır. MRG risk

grubunda olan 22 hastanın 3'ünde (%13,6), HRG risk grubunda olan 25 hastanın 1'inde (%4) mantar üremesi vardır. Hastaların risk grupları ile mantar üremesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,479$). Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi alanlar ile mantar üremesi olanlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=1,000$). Hastaların tanı takvim yaşı ortancası mantar üreme olamayanlarda 56,5 ay, mantar üreme olanlarda 24,5 ay bulunmuştur. Mantar üreme ile tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,022$). Hastaların yatış süresi ortancası mantar üreme olmayanlarda 161 gün, mantar üreme olanlarda 128 gün bulunmuştur. Mantar üreme ile yatış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,463$)(Tablo 4.6).



Tablo 4.6: Mantar Üreme Dağılımı

	Yok	Var	p*	n^b
Tanı, n (%)			1,000	50
ALL	42 (91,3%)	4 (8,70%)		
AML	4 (100%)	0 (0,00%)		
ALL sınıflandırması, n (%)			1,000	46
B-ALL	37 (90,2%)	4 (9,76%)		
T-ALL	5 (100%)	0 (0,00%)		
Cinsiyet, n (%)			0,308	50
Kadın	19 (86,4%)	3 (13,6%)		
Erkek	27 (96,4%)	1 (3,57%)		
Yaş (ay), median [min;max] ^a	56,5 [14,0;163]	24,5 [19,0;38,0]	0,022	50
Yatış süresi (gün), median [min;max]	161 [48,0;501]	128 [116;279]	0,463	50
Ek komorbid hastalık, n (%)			1,000	50
Var	6 (100%)	0 (0,00%)		
Risk grubu, n (%)			0,479	50
SRG	3 (100%)	0 (0,00%)		
MRG	19 (86,4%)	3 (13,6%)		
HRG	24 (96,0%)	1 (4,00%)		
TPN kullanımı, n (%)			1,000	50
Var	26 (92,9%)	2 (7,14%)		
Tekrarlayan yatış, n (%)			1,000	50
Var	43 (91,5%)	4 (8,51%)		
Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)			0,297	50
Var	18 (85,7%)	3 (14,3%)		
Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı, n (%)			1,000	50
Var	16 (94,1%)	1 (5,88%)		
Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi, n (%)			1,000	50
Var	30 (90,9%)	3 (9,09%)		

* Ortalama fark $p < 0,05$ düzeyinde önemlidir^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)^b Hasta sayısı

Çalışmamızda kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı olmayan 77 kültürün 31'inde (%40,3), kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı olan 33 kültürün 7'sinde (%21,2) gram negatif üreme vardır. Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı ile gram negatif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,088$). Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı olmayan

83 kültürün 29'unda (%34,9), kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı olan 27 kültürün 9'unda (%33,3) gram negatif üreme vardır. Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı ile gram negatif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1,000$). Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi olmayan 50 kültürün 13'ünde (%26), kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi olan 60 kültürün 25'inde (%41,7) gram negatif üreme vardır. Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi ile gram negatif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,129$). Kültürde gram negatif üremesi olmayan hastaların lökosit ortanca değeri ($1150 /\text{mm}^3$) ile gram negatif üremesi olan kültürlerin lökosit ortanca değeri ($400 /\text{mm}^3$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,067$). Kültürde gram negatif üremesi olmayan hastaların nötrofil ortanca değeri ($380 /\text{mm}^3$) ile gram negatif üremesi olan kültürlerin nötrofil ortanca değeri ($40 /\text{mm}^3$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,088$). Gram negatif üremesi olmayan kültürlerin ateş öncesi nötropeni süresi ortanca değeri (7 gün) ile gram negatif üremesi olan kültürlerin ateş öncesi nötropeni süresi ortanca değeri (4 gün) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,368$). Periferik venden alınan 21 kan kültürünün 7'sinde (%31,8), santral kateterden alınan 66 kateter kültürünün 20'sinde (%30,3), periferik venden ve santral kateterden aynı zamanda alınan 22 kan kültürünün 11'inde (%50) gram negatif üreme vardır. Kültür alınma yeri ile gram negatif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,232$)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Kültürlerin Gram Negatif Üremeye Göre Analizleri

	Yok	Var	p*	n ^b
Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)			0,088	110
Var	26 (78,8%)	7 (21,2%)		
Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı, n (%)			1,000	110
Var	18 (66,7%)	9 (33,3%)		
Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi, n (%)			0,129	110
Var	35 (58,3%)	25 (41,7%)		
Lökosit (/mm ³), median [min;max] ^a	1150 [100;19800]	400 [100;18600]	0,067	110
Nötrofil (/mm ³), median [min;max]	380 [0,00;15900]	40,0 [0,00;18380]	0,088	110
Ateş öncesi nötropeni süresi (gün), median [min;max]	7,00 [0,00;44,0]	4,00 [0,00;30,0]	0,368	105
Kültür alınma yeri, n (%)			0,232	110
Kan	15 (68,2%)	7 (31,8%)		
Kateter	46 (69,7%)	20 (30,3%)		
Kan-kateter	11 (50,0%)	11 (50,0%)		

* Ortalama fark p<0,05 düzeyinde önemlidir

^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)^b Kültür sayısı

Çalışmamızda kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı olmayan 77 kültürün 44'ünde (%57,1), kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı olan 33 kültürün 23'ünde (%69,7) gram pozitif üreme vardır. Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı ile gram pozitif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,306). Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı olmayan 83 kültürün 50'sinde (%60,2), kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı olan 27 kültürün 17'sinde (%63) gram pozitif üreme vardır. Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı ile gram pozitif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,980). Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi olmayan 50 kültürün 33'ünde (%66), kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi olan 60 kültürün 34'ünde (%56,7) gram pozitif üreme vardır. Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi ile gram pozitif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,422). Kültürde gram pozitif üremesi olmayan hastaların lökosit ortanca değeri (600 /mm³) ile gram pozitif üremesi olan kültürlerin lökosit ortanca değeri (1100 /mm³) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,135). Kültürde gram pozitif üremesi olmayan hastaların

nötrofil ortanca değeri ($40 /\text{mm}^3$) ile gram pozitif üremesi olan kültürlerin nötrofil ortanca değeri ($370 /\text{mm}^3$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,108$). Gram pozitif üremesi olmayan kültürlerin ateş öncesi nötropeni süresi ortanca değeri (4 gün) ile gram pozitif üremesi olan kültürlerin ateş öncesi nötropeni süresi ortanca değeri (6,5 gün) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,730$). Periferik venden alınan 21 kan kültürünün 13'ünde (%59,1), santral kateterden alınan 66 kateter kültürünün 44'ünde (%66,7), periferik venden ve santral kateterden aynı zamanda alınan 22 kan kültürünün 10'unda (%45,5) gram pozitif üreme vardır. Kültür alınma yeri ile gram pozitif üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,206$)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Kültürlerin Gram Pozitif Üremeye Göre Analizleri

	Yok	Var	p*	n ^b
Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)			0,306	110
Var	10 (30,3%)	23 (69,7%)		
Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı, n (%)			0,980	110
Var	10 (37,0%)	17 (63,0%)		
Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi, n (%)			0,422	110
Var	26 (43,3%)	34 (56,7%)		
Lökosit ($\times 10^3 /\text{mm}^3$), median [min;max] ^a	600 [100;18600]	1100 [100;19800]	0,135	110
Nötrofil ($\times 10^3 /\text{mm}^3$), median [min;max]	40,0 [0,00;18380]	370 [0,00;15900]	0,108	110
Ateş öncesi nötropeni süresi (gün), median [min;max]	4,00 [0,00;44,0]	6,50 [0,00;40,0]	0,730	105
Kültür alınma yeri, n (%)			0,206	110
Kan	9 (40,9%)	13 (59,1%)		
Kateter	22 (33,3%)	44 (66,7%)		
Kan-kateter	12 (54,5%)	10 (45,5%)		

* Ortalama fark $p<0,05$ düzeyinde önemlidir

^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)

^b Kültür sayısı

Çalışmamızda kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı olmayan 77 kültürün 2'sinde (%2,6), kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı olan 33 kültürün 3'ünde (%9,09) mantar üreme vardır. Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı ile mantar üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır

($p=0,158$). Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı olmayan 83 kültürün 4'ünde (%4,82), kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı olan 27 kültürün 1'inde (%3,7) mantar üreme vardır. Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı ile mantar üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1,000$). Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi olmayan 50 kültürün 4'ünde (%8), kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi olan 60 kültürün 1'inde (%1,67) mantar üreme vardır. Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi ile mantar üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,175$). Kültürde mantar üremesi olmayan hastaların lökosit ortanca değeri ($1000 /\text{mm}^3$) ile mantar üremesi olan kültürlerin lökosit ortanca değeri ($1200 /\text{mm}^3$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,495$). Kültürde mantar üremesi olmayan hastaların nötrofil ortanca değeri ($300 /\text{mm}^3$) ile mantar üremesi olan kültürlerin nötrofil ortanca değeri ($580 /\text{mm}^3$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,891$). Mantar üremesi olmayan kültürlerin ateş öncesi nötropeni süresi ortanca değeri (4,5 gün) ile mantar üremesi olan kültürlerin ateş öncesi nötropeni süresi ortanca değeri (15 gün) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,224$). Periferik venden alınan 22 kan kültürünün 2'sinde (%9,09), santral kateterden alınan 66 kateter kültürünün 2'sinde (%3,03), periferik venden ve santral kateterden aynı zamanda alınan 22 kan kültürünün 1'inde (%4,55) mantar üreme vardır. Kültür alınma yeri ile mantar üreme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,560$)(Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Kültürlerin Mantar Üremesine Göre Analizleri

	Yok	Var	p*	n^b
Kültür üremesi öncesi antibiyotik kullanımı, n (%)			0,158	110
Var	30 (90,9%)	3 (9,09%)		
Kültür üremesi öncesi antifungal kullanımı, n (%)			1,000	110
Var	26 (96,3%)	1 (3,70%)		
Kültür üremesi öncesi kemoterapi tedavisi, n (%)			0,175	110
Var	59 (98,3%)	1 (1,67%)		
Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$), median [min-max] ^a	1000 [100;19800]	1200 [500;5800]	0,495	110
Nötrofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$), median [min-max]	300 [0,00;18380]	580 [0,00;3010]	0,891	110
Ateş öncesi nötropeni süresi (gün), median [min-max]	4,50 [0,00;40,0]	15,0 [0,00;44,0]	0,224	105
Kültür alınma yeri, n (%)			0,560	110
Kan	20 (90,9%)	2 (9,09%)		
Kateter	64 (97,0%)	2 (3,03%)		
Kan-kateter	21 (95,5%)	1 (4,55%)		

* Ortalama fark $p < 0,05$ düzeyinde önemlidir^a [Minimum;Maximum] (En küçük – En büyük)^b Kültür sayısı

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Lösemiler çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Normal miyeloid veya lenfoid hematopoezin belirli bir aşamasında duraklaması ve klonal çoğalması sonucu ortaya çıkan akut lösemiler çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini oluşturmaktadır (1). Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %80'i ALL, %17'si AML ve %3'ü kronik miyeloid lösemidir. Dünya genelinde ALL ve AML insidans oranlarında bazı değişiklikler vardır (115). Bizim çalışmamızda akut lösemi tanılı 50 hastamızın %92'si ALL, %8'i AML tanısı almıştır.

Akut lenfoblastik lösemilerin %80-85'i B hücre ilişkili antijenler ve B hücre prekürsörleri, %15'i T hücre prekürsörlerini bulundurmaktadır (22). Bizim çalışmamızda ALL'li hastalarımızın %89,1'i B-ALL, %10,9'unu T-ALL oluşturmaktadır.

Çocukluk çağı ALL hastalarında cinsiyete göre dağılım incelendiğinde her yaş grubunda erkeklerin kızlara oranı birden büyüktür (116). AML, ALL 'den farklı olarak, erkekler ve kızlarda benzer sıklıkta görülmektedir (117). Çalışmamızda cinsiyet farklılığının lösemi tipine göre dağılımına baktığımızda literatürden farklı olarak ALL tanılı hastaların %48'i erkek ve %52'si kız olması ile erkek/kız oranı 0,91 iken, AML hastalarımızın tamamı ise erkektir. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının azlığından olabilir.

Uzun süreli ve yoğun kemoterapi, enfeksiyon riskinde artışla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonlar akut lösemili çocuklarda tedavi ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (118).

Çalışmamıza dahil edilen 50 akut lösemi hastasının kültür sayısı ortanca 1,5 [1;10] olarak saptanmıştır. Gram pozitif bakteri enfeksiyonu sayısı kültür sayısı daha çok olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kültür sayısının çokluğu kan kültürlerindeki üreme ihtimalini artırdığı için böyle bir sonuca ulaşılmış olabileceği düşünülmüştür. Ancak literatürde bakteri türü ile alınan kültür örneği sayısı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır.

Mikrobiyolojik üremesi olan enfeksiyonlarda en yaygın etkenler bakteriler olarak gösterilmektedir (2). Bakteriyel enfeksiyonlarda son yıllarda profilaktik antibiyotik kullanım sıklığının ve kateter kullanımının artması ile gram pozitif bakteriler daha sık görülmektedir. Gram pozitif bakteriler enfeksiyonlarının %33- 81' inde etken olarak ortaya çıkmaktadır (94,119). En sık saptanan gram pozitif etkenler; koagülaz negatif stafilokoklar, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*'tur (118).

J. Zawitkowska ve ark. çalışmasında bakteri üremesi olan hastaların %57,5'inde gram pozitif, %38,4'ünde gram negatif üreme saptanmıştır (58). Ülkemizden Düzenli Kar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan kültüründe en sık izole edilen etken %47,2 gram negatif, %38,2 gram pozitif, %9,1 fungal etken olurken (120). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %60,9 gram pozitif, %34,5 gram negatif saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 41 hasta da mantar enfeksiyonu saptanmasına karşın çalışmamız da 5 (%4,55) mantar üremesi saptanmıştır. Hastalarımızın mantar üreme oranının düşük olmasına hastalarımızın invazif pulmoner enfeksiyon kriterlerine göre risklerinin düşük olması gösterilebilir.

Staphylococcus aureus, lösemili çocuklarda gram pozitif bakteriyel enfeksiyonların %25'i kadarına neden olan sık görülen bir patojendir (2). Düzenli Kar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gram negatif etkenler içerisinde en sık görülenler *Klebsiella spp.* (%30,8), gram pozitif etkenler içerisinde en sık görülenler *Staphylococcus spp.* (%85,7) olarak gösterilmiştir (120). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak en sık izole edilen etkenler *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* saptanmıştır. Daha az görülen ancak potansiyel olarak eradike edilmesi zor olan türler arasında *Acinetobacter* ve *Stenotrophomonas maltophilia* bulunur (121). Çalışmamızda *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter cloacae* gösterilen diğer gram negatif ajanlardan olup, *Stenotrophomonas*

maltophilia enfeksiyonuna rastlanmamıştır. *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonu mekanik ventilatöre bağlı hastalarda sık saptanmıştır (122). Çalışma grubumuzda mekanik ventilatöre bağlı hasta bulunmamaktadır.

Lösemili çocuklarda mantar enfeksiyonları %5-10 gibi yüksek insidans oranına sahip olup artma eğilimi göstermektedir. Genel olarak, en yaygın fungal patojenler *Candida* türleri olup *Aspergillus* ve diğer küflerin görülme sıklığı artmaktadır. İnvazif maya enfeksiyonlarının çoğu *Candida albicans*'a bağlıdır, ancak *albicans* dışı *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae* ve *Candida krusei* gibi *Candida* türleri daha yaygın olarak görülmeye başlamıştır (123,124). Geniş kapsamlı çok merkezli ALL'li çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, invazif fungal enfeksiyonu prevalansı %9,7 olarak raporlanmıştır (125). Çalışmamızda invazif fungal enfeksiyon sıklığı %4 olup literatürden düşük saptanmıştır. Bu duruma neden olarak çalışmamızdaki hastalarımız da AML tanılı hasta oranının azlığı ve hastalarımızın nötropeni süresi ortancasının (5 gün) düşük olması gösterilebilir.

FC Kuo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ALL ve AML tanısı ile gram pozitif ve gram negatif bakteri enfeksiyonu arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır (126). Bizim çalışmamızda da ALL ve AML tanısı ile gram pozitif ve gram negatif bakteri enfeksiyonu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Neden olarak AML tanılı hastalarımızın sayısının az olması gösterilebilir.

ALL'li çocukların %4-9' u kemoterapi sırasında profilaktik veya terapötik antifungal tedavi almaktadır (127,128). Nötropenik hastaların yaklaşık %22-34'üne antifungal tedavi verilirken bunların sadece %4'ünde invazif fungal enfeksiyon görülür (129). Çalışmamızda üreme saptanan kültürlerin %24,5' inde (27/110) ampirik antifungal tedavi verildiği saptanmıştır.

Alınan kemoterapilerin Kİ baskılanmasına yol açması nedeniyle akut lösemi hastalarında sıklıkla nötropenik inflamasyonlar görülmektedir (130). Bu ateşli nötropeni atakları, patojenik mikroorganizmalara sahip kan akım enfeksiyonlarının sonucu olabilmektedir.

Literatürde nötrofil sayısının gram pozitif enfeksiyonlarda gram negatif enfeksiyonlardan yüksek saptanmıştır (126,131). Bizim çalışmamızda da

literatür ile benzer olarak nötrofil sayısı gram pozitif enfeksiyonlarda gram negatif enfeksiyonlardan yüksek saptanmıştır.

Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde; gram pozitif bakteri enfeksiyonu ile risk grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,040$). Ancak gram negatif bakteri enfeksiyonu ve mantar enfeksiyonu ile risk grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Enfeksiyon gelişmesinde nötropeninin derecesi ve süresi çok önemli bir faktördür (98). Nötropenik ateş ataklarının incelendiği bir çalışmada lösemili olguların ortalama nötropeni süresini 9,3 gün, hastanede yatış süresi ortalama 15,9 gün olduğunu göstermişlerdir (132). Çalışmamızdaki lösemili olgularımızın nötropeni süresi ortalama 5 gün, hastanede yatış günü ortalama 158 gündür. Literatüre bakıldığında AML hastalarının nötropeni süreleri ALL hastalarından daha uzun sürdüğü görülmektedir. Çalışmamızda AML tanılı hasta sayımızın az olmasından dolayı nötropeni süresi düşük çıkmış olabilir.

Hastalarımızın tamamı kemoterapilerini HEPA filtresi olmayan odalarda almış olup, kemik iliği transplantasyon üniteleri gibi yüksek enfeksiyon riski olan birimlerde HEPA filtrelerinin kullanılmasının, hastalarda enfeksiyöz morbiditeyi azalttığı bilinmektedir (133). Yoğun kemoterapi ile derin ve uzamış nötropeni gelişen ve enfeksiyonlara karşı savunmasız olan akut lösemili hastaların da HEPA filtreli odalarda tedavilerini almasının bakteriyel ve fungal enfeksiyon insidansını azaltabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız çocukluk çağı akut lösemi hastalarındaki enfeksiyöz olayların karakterize edildiği ve enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilecek risk faktörlerinin değerlendirildiği, enfeksiyon bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışma olup bu yönüyle hastanemiz Çocuk hematoloji-onkoloji servisinde yatarak tedavi gören akut lösemi hastalarının enfeksiyöz komplikasyonlarına neden olabilecek risk faktörlerinin tanımlanması, enfeksiyonlara karşı daha spesifik tedavi yaklaşımı belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda akut lösemi hastalarında; kemoterapi alıyor olmak gram negatif etkenlerin enfeksiyonlarında; hastaların tanı yaşı mantar enfeksiyonu sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. Akut lösemili çocuklarda uzun dönemde lösemi tedavisinin immünosupresif etkilerini azaltacak tedavilerin geliştirilmesi, enfeksiyöz komplikasyonlar

açısından yüksek risk taşıyan hasta gruplarının daha iyi tanımlanması ve enfeksiyonların hızlı tespiti için yakın izlem son derece önemlidir.

5.2 SONUÇ

- Çalışmada 50 akut lösemi hastası ve bu hastaların takiplerinde alınan 110 kan akım kültürü incelendi.
- Hastalarımızda saptanan etkenlerin %23,64'ü *Staphylococcus epidermidis*, %14,55'i *Staphylococcus hominis*, %11,82'si *Klebsiella pneumoniae*, %10'u *Escherichia coli* ve %4,55'i mantardır. Kalan %12,74'ü diğer gram negatif bakteriler ve %22,73'ü diğer gram pozitif bakterilerdir.
- Hastaların 3'ü (%6) standart risk grubunda, 22'si (%44) medium risk grubunda ve 25'i (%50) high risk grubunda olup, risk grubu ile gram pozitif bakteri enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,040$).
- Hasta başına alınan kültür sayısı ortalama 1,5 olup 1 ile 10 arasında değişmektedir. Kültür sayısı fazla olanlarda gram pozitif bakteri enfeksiyonu daha çok görülmüştür ($p=0,001$).
- Kemoterapi tedavisi alanların gram pozitif bakteri enfeksiyonunu artırdığı görülmüştür. Ancak kültürler incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Mantar enfeksiyonu olguların ortalama yaş 24,5 [19,0;38,0] aydı ve mantar enfeksiyonu olmayan olgulara göre yaş ortancası anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- Hastaların kültür alınma esnasındaki nötrofil düzeyi ortalama 300 /mm³ [0,00;18380] görülmüştür. Kültür üremeleri ile nötrofil düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte gram pozitif bakteri enfeksiyonu olan hastalarda gram negatif bakteri enfeksiyonu olan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Nötrofil düzeyinin bakteri türündeki rolünü belirlemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Hastaların ortalama nötropeni süresi 5 gün [0,00;44,0] olup kültürler ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Enfeksiyöz komplikasyonlar akut lösemi tedavisinde kullanılan yoğun kemoterapiler nedeniyle ciddi sonuçları olabilen ve tedavi başarısını etkileyen durumlardır. Kültür üreme sonuçları çoğu zaman geç sonuçlanmaktadır. Gelişen enfeksiyonun kaynağının ve nedenin erkenden tahmin edilerekten uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi akut lösemi hastalarında tedavinin başarısı ve mortalite üzerine olumlu etkileri olacaktır. Bu amaçla daha geniş çaplı, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Kaynaklar

1. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Sixth Edition. San Diego: Elsevier; 2016. p. 367–89.
2. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. Br J Haematol. 2005 Oct;131(1):50–8.
3. Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. J Immunol. 2001 Jan 1;166(1):678–89.
4. Kaspers GJL, Zwaan CN. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. Haematologica. 2007 Nov;92(11):1519–32.
5. Kaya Z. Lösemi Epidemiyolojisi. Hematolog. 2016;6(2):331–5.
6. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2014 Jan.
7. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):277–85.
8. Kean LS, Arceci RJ, Woods WG. Acute Myeloid Leukemia. Pediatric Hematology: Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. 360–383 p.
9. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. Nat Rev Cancer. 2006 Mar;6(3):193–203.
10. Pui CH. Childhood leukemias, third edition. Childhood Leukemias, Third Edition. 2010 Jan 1;1–880.

11. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2321–33.
12. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2003 Oct 15;158(8):724–35.
13. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest*. 2005;23(1):60–75.
14. Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 william beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2009;11(5):371–80.
15. Berman JN, Look AT. Pediatric Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 2015. p. 1555–613.
16. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2008 Feb;55(1):21–51.
17. Ritter J, Schrappe M. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 537–63.
18. Celkan T. Akut Lenfoblastik Lösemi. In: Özkan A, editor. *Pedatrik onkoloji*. Nobel Tıp Kitapevleri; 2009. p. 451–62.
19. Clarke RT, van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016 Oct 1;101(10):894–901.
20. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Woods WG, Meshinchi S, et al. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec 1;64(12).

21. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök pediatri. Güneş Tıp Kitapevleri; 2016. p. 3364–76.
22. Rabin K, Gramatges M, Margolin J. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo P, Poplack D, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 463–97.
23. Bisschop MM, Révész T, Bierings M, van Weerden JF, van Wering ER, Hähnen K, et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukaemia. Leukemia. 2001;15(1):46–9.
24. Sirvent N, Suciu S, Bertrand Y, Uyttebroeck A, Lescoeur B, Otten J. Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. Pediatr Blood Cancer. 2007 Sep;49(3):344–8.
25. Hijiya N, Liu W, Sandlund IT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. Leukemia. 2005;19(8):1399–403.
26. Howard SC, Kaplan SD, Razzouk BI, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Urolithiasis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2003 Mar 1;17(3):541–6.
27. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. Acta Ophthalmol Scand. 1998;76(6):700–3.
28. Foucar K, Leith C. Acute Leukemias. In: Collins R, Swerdlow S, editors. Pediatric Hematopathology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001. p. 61–93.
29. Eguiguren JM, Pui C -H. Bone marrow necrosis and thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol. 1992;20(1):58–60.

30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
31. Arceci R, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 498–544.
32. Lilleyman JS, Britton JA, Anderson LM, Richards SM, Bailey CC, Chessells JM, et al. Periodic acid Schiff reaction in childhood lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *J Clin Pathol*. 1994;47(8):689–92.
33. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling M v., Appelbaum FR, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;162–92.
34. Poplack DG, Morgolin JF. Management of common cancers of childhood. *Principles and practice of pediatric oncology I Philadelphia*. 1997;409–504.
35. Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. *Cancer: principles and practice of oncology Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2001;2235–56.
36. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;133–41.
37. Berger R, Bernheim A. Cytogenetic studies on Burkitt's lymphoma-leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1982;7(3):231–44.
38. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FGH. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XI (MRC UKALLXI). *Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Leukemia*. 1998;12(8):1249–55.

39. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995 Oct;9(10):1783–6.
40. van Lochem EG, van der Velden VHJ, Wind HK, te Marvelde JG, Westerdal NAC, van Dongen JJM. Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. *Cytometry B Clin Cytom*. 2004;60(1):1–13.
41. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Tubergen DG, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 1997 Jul 1;90(1):28–35.
42. Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002;15(4):597–621.
43. Redner A, Kessel R. Chapter 19 - Acute Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Sixth Edition. San Diego: Academic Press; 2016. p. 390–406.
44. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):551–65.
45. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013 Jul;50(3):185–96.
46. Çetingül N. Akut Myeloid Lösemi. In: Özkan A, editor. *Pediyatrik Onkoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2009. p. 463–84.
47. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2012 Nov 1;97(11):1770–3.

48. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):414–20.
49. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Apr;58(4):519–24.
50. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2018 Dec 31;27(4):483–99.
51. Harrison CJ, Hills RK, Moorman A v., Grimwade DJ, Hann I, Webb DKH, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2674–81.
52. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1279–86.
53. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1663–71.
54. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb 1;62(1):61–73.
55. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013 Jul;50(3):185–96.
56. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943–55.

57. Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C, et al. Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Front Oncol.* 2020 Jun 30;10.
58. Zawitkowska J, Drabko K, Szmydki-Baran A, Zaucha-Prażmo A, Lejman M, Czyżewski K, et al. Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: A report of study group for infections. *J Infect Chemother.* 2019 Oct 1;25(10):774–9.
59. Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher D, Lux S, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1527–54.
60. Anak S, Uysalol E. Acute Myelogenous Leukemia (AML). Tuberculin Skin Test in Children. 2013 Apr 15;12(4):153–8.
61. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 20;24(27):4499–506.
62. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6;331(14):896–903.
63. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood.* 2010 Mar 4;115(9):1690–6.
64. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klinische Padiatrie.* 2013;225 Suppl 1(SUPPL1).

65. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J.* 2016;6(1).
66. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2012;120(16):3167–205.
67. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr.* 2015 Sep 17;82(9):817–24.
68. Pickering LK, Anderson DC, Choi S, Feigin RD. Leukocyte function in children with malignancies. *Cancer.* 1975 May;35(5):1365–71.
69. McCormack RT, Nelson RD, Bloomfield CD, Quie PG, Brunning RD. Neutrophil function in lymphoreticular malignancy. *Cancer.* 1979 Sep;44(3):920–6.
70. Mandell LA. Effects of antimicrobial and antineoplastic drugs on the phagocytic and microbicidal function of the polymorphonuclear leukocyte. *Rev Infect Dis.* 1982;4(3):683–97.
71. Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DE, Murrmann SM. Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation. *N Engl J Med.* 1973 Dec 6;289(23):1209–13.
72. Albano EA, Pizzo PA. Infectious Complications in Childhood Acute Leukemias. *Pediatric Clinics of North America.* 1988 Aug;35(4):873–901.
73. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections Caused by Viridans Streptococci in Patients with Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases.* 2002 Jun;34(11):1524–9.
74. Acet A, Özkocaman V, Özkalemkaş F, Ali R, Özçelik T, Tunalı A. Hematolojik Maligniteli Hastaların Febril Nötropenik Ataklarında Vorikonazolün Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi .* 2009;35(3):137–41.

75. Brown AE. Neutropenia, fever, and infection. *The American Journal of Medicine*. 1984 Mar;76(3):421–8.
76. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in Pediatric Practice. *Pediatrics in Review*. 2008 Jan 1;29(1):12–24.
77. Vergin C. Febril Nötropenide Tanımlar. In: Ören H, Karakaş Z, Güneş AM, editors. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2016. p. 14–7.
78. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:414–22.
79. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):386–92.
80. Fisher BT, Alexander S, Dvorak CC, Zaoutis TE, Zerr DM, Sung L. Epidemiology and potential preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):11–5.
81. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;31(9):623–9.
82. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Jun;41 Suppl D(SUPPL. D):7–11.
83. Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *Br J Haematol*. 2016 Feb 1;172(4):497–511.
84. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(3):525–44.
85. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;31(9):623–9.

86. Santolaya ME, Farfán MJ, de La Maza V, Cociña M, Santelices F, Alvarez AM, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):957–61.
87. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Aug;57(2):283–8.
88. Singh TN, Devi KM, Devi KS. Ecthyma gangrenosum: a rare cutaneous manifestation caused by pseudomonas aeruginosa without bacteraemia in a leukaemic patient--a case report. *Indian J Med Microbiol*. 2005 Oct;23(4):262–3.
89. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci MA, Micheletti M, Borlenghi E, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Mar;61(3):721–8.
90. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):775–81.
91. Morris PG, Hassan T, McNamara M, Hassan A, Wiig R, Grogan L, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern. *Support Care Cancer*. 2008 Sep;16(9):1085–8.
92. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 May;13(5):615–21.

93. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. Eur J Cancer. 1999 May;35(5):770–4.
94. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. Blood. 2007 Nov 15;110(10):3532–9.
95. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011 May;52(9).
96. Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, et al. One year prospective survey of Candida bloodstream infections in Scotland. J Med Microbiol. 2007 Aug;56(Pt 8):1066–75.
97. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. Clin Microbiol Infect. 2002;8(5):265–74.
98. Gürler N. Febril Nötropenide Bakteriyel Etkenler Tanısında Yenilikler ve Bakteriyel Direnç. In: Ören H, Karakaş Z, Güneş AM, editors. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni. İstanbul: Galenos yayınevi; 2016. p. 27–38.
99. Kebudi R. Nötropenik Ateş. In: Özkan A, editor. Pediatrik Onkoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2009. p. 1251–61.
100. Karaman S, Aydoğdu S. Febril Nötropenik Hastalarda Candida Enfeksiyonları. In: Ören H, Karakaş Z, Güneş AM, editors. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Febril Nötropeni. İstanbul: Galenos yayınevi; 2016. p. 115–24.
101. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). Haematologica. 2006 Jul;91(7):986–9.

102. 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 Mar;27(3):135–40.
103. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
104. Paganini H, Rodriguez Brieschcke T, Santos P, Seú S, Rosanova MT. Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect*. 2002 Apr;50(4):304–8.
105. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1119–24.
106. 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. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4).
107. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4427–38.
108. Bow EJ. Of yeasts and hyphae: a hematologist's approach to antifungal therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;361–7.
109. Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, Mortensen J, Campos J, Walsh TJ, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: a survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Aug;52(4):295–8.
110. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015. p. 3395-3413.e2.

111. Harris RE, Mccallister JA, Allen SA, Barton AS, Baehner RL. Prevention of pneumocystis pneumonia. Use of continuous sulfamethoxazole-trimethoprim therapy. *Am J Dis Child*. 1980;134(1):35–8.
112. Lehrnbecher T, Kaiser J, Varwig D, Ritter J, Groll AH, Creutzig U, et al. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;26(10):735–8.
113. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2548–55.
114. Grigull L, Beier R, Schrauder A, Kirschner P, Loening L, Jack T, et al. Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses*. 2003;46(11–12):441–6.
115. Metayer C, Milne E, Clavel J, Infante-Rivard C, Petridou E, Taylor M, et al. The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol*. 2013 Jun;37(3):336–47.
116. Siegel DA, Henley SJ, Li J, Pollack LA, van Dyne EA, White A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Sep 15;66(36):950–4.
117. Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: a pediatric perspective. *Cancer Cell*. 2002;2(6):437–45.
118. Bailey LC, Reilly AF, Rheingold SR. Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol*. 2009 Jul;46(3):313–24.
119. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jun;25(5):385–92.
120. Kar YD, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk pediatri arsivi*. 2017 Dec 1;52(4):213–20.

121. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol*. 2000;17(2):111–6.
122. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol*. 2015 Sep 2;6:893.
123. Bow EJ. Of yeasts and hyphae: a hematologist's approach to antifungal therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;361–7.
124. Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, Mortensen J, Campos J, Walsh TJ, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: a survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Aug;52(4):295–8.
125. Wang SS, Kotecha RS, Bernard A, Blyth CC, McMullan BJ, Cann MP, et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003-2013. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10).
126. Kuo FC, Wang SM, Shen CF, Ma YJ, Ho TS, Chen JS, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017 Aug 1;50(4):507–13.
127. Lehrnbecher T, Kaiser J, Varwig D, Ritter J, Groll AH, Creutzig U, et al. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;26(10):735–8.
128. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2548–55.

129. TJ W, RW F, C A, J H, C S, D B, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med. 1999;340(10):399.
130. Vioral AN, Wentley D. Managing oncology neutropenia and sepsis in the intensive care unit. Crit Care Nurs Q. 2015 Dec 1;38(2):165–74.
131. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad I, Rolston K, Young J, Wingard J. 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 Feb 15;52(4):56–93
132. Erbey F, Bayram I, Yilmaz S, Tanyeli A. Meropenem monotherapy as an empirical treatment of febrile neutropenia in childhood cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(1):123–6.
133. Gamillscheg A, Urban C, Slave I, Lackner H, Hauer C. Infections in the neutropenic phase following bone marrow transplantation: comparison of laminar airflow isolation with conventional isolation. Wien Klin Wochenschr. 1991;103(3):82–7.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.01.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lösemi Tanısı ile Tedavi Edilen Çocukluk Çağındaki Hastaların Kan ve Kateter Kültür Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI: S.B. – İstanbul – Medeniyet – Üniversitesi – Göztepe – Eğitim – ve – Araştırma – Hastanesi – Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ: Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON: 216 570 91 90
	FAKS: 216 565 55 26
	E-POSTA: etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN- Dr. Ahmet Celalettin ATUĞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözetimsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0703	Tarih: 12.01.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.01.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lösemi Tanısı ile Tedavi Edilen Çocukluk Çağındaki Hastaların Kan ve Kateter Kültür Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Salih Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi