

# **FEBRİL NÖTROPENİK ÇOCUKLARDA RİSK SINIFLAMASI**

**Prof.Dr.Rejin Kebudi**

**İstanbul Üniversitesi,Cerrahpaşa Tıp Fak  
&  
İ.Ü., Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematolojik-  
Onkoloji B.D.**



# RİSK FAKTÖRLERİ



- Nötropeni süresi
- Nötropeni derinliği
- Kanser türü (solid tümör, lenfoma, lösemi)
- Hastalığın durumu (remisyon, progresif hst.,nüks)
- Kemik iliğinin durumu
- Tedavi şekli (Konvansiyonel tedavi, KİT, PKHN)
- Ek rahatsızlık (Solunum,nörolojik bozukluk, vs)

# İNFEKSİYON RİSKİ

- Nötropeni derinliği :  
MNS < 100/mm<sup>3</sup> → risk daha yüksek
- Nötropeni süresi – infeksiyon görülme oranı
  - < 7 gün - düşük risk ~ %30
  - > 7 gün - yüksek risk ~ %100( < 10 gün)

# YÜKSEK RİSKİ DÜŞÜNDÜREN FAKTÖRLER

- MNS < 100/mm<sup>3</sup>
- MMS < 100/mm<sup>3</sup>
- Beklenen nütropeni süresi > 7- 10 gün
- Klinik durum iyi olmaması
- Hemodinamik olarak bozuk (şok,hipotansiyon)
- Karın ağrısı, bulantı, kusma,diare, pnömoni
- Akciğer grafi ; KC ve Böbrek FT bozuk
- Nörolojik bulgu olması
- İ.V. kateter enfeksiyonu
- Fungal enfeksiyon öyküsü
- Hastalık remisyonunda değil
- Kemik iliğinde düzelme yok

**IDSA 2002**

# RİSK GRUPLARI

(Talcott et al. JCI 1992)

YÜKSEK		Komplikasyon oranı	p
I	Hastanede yatarak tedavi gören	%34	<0,000001
II	Ek rahatsızlığı olan		
III	Kanseri kontrol altında olmayan		
DÜŞÜK			
IV	Diğer hastalar	%2-5	

# ATEŞLİ NÖTROPENİDE BAŞVURUDA DÜŞÜK RİSK İÇİN SKORLAMA İNDEKSİ

## Semtomların yaygınlığı

Asemptomatik	5
Hafif Semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom	0
Hipotansiyon yok (Sis.TA < 90 mmHg)	5
KOAH yok	4
Solid tümör/fungal enf. Yok	4
Dehidratasyon yok	3
Başvuruda hastane dışında olma	3
Yaş < 60	2

**Max. Skor 26,  $\geq$  21 Düşük risk, Klastersky et al JCO 2000:18:3038**

**$\leq$ 16 yaş AMS>100/mm<sup>3</sup>, komorbidite yok,akc gr.N->düşük risk**

**Klaasen et al. JCO 2000:18:1012**

# RİSK TANIMI: YÜKSEK RİSK

- Beklenen nötropeni süresi > 10 gün
- Hemodinamik olarak stabil değil
- Yeni akciğer enfiltrasyonu
- Karın ağrısı, bulantı, kusma
- Nörolojik bulgu

(NCI) Freifeld & Pizzo, Pediatr Infect Dis J 1997



# ÇOCUKTA DÜŞÜK RİSK TANIMI



Solid tümörlü hastalar

Erken evre Non Hodgkin Lenfoma

Petrilli et al. 1993, 2000

# Invaziv bakteriyel enfeksiyon (IBI)- risk faktörleri

- ilk 24 saatte CRP düzeyi (>90 mg/l),
- hipotansiyon,
- trombosit sayısı (<50000/mm<sup>3</sup>),
- son kemoterapiden geçen süre (>7 gün)
- kanser tipi ( lösemi relapsı)
- invaziv bakteriyel enfeksiyon (IBI) yönünden bağımsız risk faktörleri → **yüksek risk**
- bu faktörlerin yokluğunda IBI riskinin % 2 ,
- bu olguların **düşük riskli** kabul edilebilir
- **Santolaya ve ark (JCO 2001, CID 2002, JCO 2004)**  
Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, fever.

# Bakteriemi riski

- tanıda ateş yüksekliği
- MMS'in risk yönünden önemli
- Rackoff WR ve ark. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. J Clin Oncol 14:919-924 (1996).

# Yüksek Risk Faktörleri-Brezilya

- <5 yaş,
- santral venöz kateter varlığı,
- ateşin >38.5 olması,
- hemoglobin düzeyinin < 7 g/dl olması,
- klinik infeksiyon odağının olması
- üst solunum yolu infeksiyonu bulgusu olmaması
- risk faktörleri olarak saptamışlardır.
- Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy induced febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 28: 665-70 (2006).

# Risk faktörleri

Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. Med Pediatr Oncol 39: 77-85 (2002).

- 27 prospektif ve 5 derleme incelendiğinde →
- lösemi tanısı
- 1 yaş altında olan
- hastanede yatmasını gerektirecek başka rahatsızlıkların olması
- tedaviye uyumu veya hastaneye ulaşımı zor olan hastalar **yüksek riskli**,

Bunlar dışındaki hastaların çoğu düşük riskli

- bu hastaların antibiyotik tedavisinden 24-96 saat içinde düzeldiklerini,
- kemik iliği aktivasyonu olup, fagosit oranını arttığını bildirmektedirler.

# KANSERLİ ATEŞLİ NÖTROPENİK ÇOCUKTA YÜKSEK RİSK TANIMI

- Nötropeni süresi > 10 gün
- Lösemi, ileri evre NHL
- Remisyonda olmayan lösemi
- Sepsis veya dökümanente ağır enfeksiyon bulgusu
- Ek organ/sistem bozukluğu
- Genel durum iyi değil
- Bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon

Talcott 1992

IDSA CID 1997,2002

Petrilli 1993, 2000

Freifeld&Pizzo 1997

# Nötropeni derinliği ve süresi

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji B.D. Sonuçları

	<b>n</b>	<b>MNS&lt;100/mm<sup>3</sup></b>	<b>Nötropenisüresi(g)</b>	<b>Hospit.(g)</b>
• Seftazidim	44		7(5-15)	7(5-15)
• Sefop.+sulb. vs seftazidim	74	%24	6 (2-22)	7(3-35)
• Sefepim vs seftazidim	63	% 56	6 (2-17)	8(4-20)
• (2002)	84	% 66	6 (2-46)	

# Modifikasyonlar

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji B.D. Sonuçları

	n /Mod.(%)	Aminogl.	Glikop.	Antifungal	Diğer
• Seftazidim+ GCSF	44/11(%25)	11(%25)	2 (%5)	-	-
• Sefop.+sulb. vs seftazidim	74/19(%26)	14 (%19)	6 (%8)	2 (%3)	-
• Sefepim vs seftazidim	63 /24(%38)	15 (%24)	5 (%8)	5 (%8)	8(%13)
• (2002)	84/27(%32)	21(%25)	16(%19)	8 (%9.5)	13(%15)

• İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü



## Çocuklarda solid tümörler içinde yüksek riskli olanlar (fungal enf.) var mı?



- 8 Solid tümörlü hastalardan
- 2si mesane Rabdomyosarkom-nefrostomili
- 6sı nöroblastom ileri evre- 6. kürden sonra
- Ayan İ, **Kebudi R**, Görgün Ö, Gürler N. Liposomal amphotericin B in fungal infections in children with cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 37: 271, 2001.
- İleri evre nöroblastom ?
- Kateterizasyon gerektiren olgular ?

# PEDİATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ MERKEZLERİNDE FEBRİL NÖTROPENİ TANII VE TEDAVİ UYGULAMALARI, ÇALIŞMALAR VE SONUÇLARI RAPORU Abant- 2004

- **Rejin KEBUDİ, Sema VURAL, Sema ANAK**  
(Tüm merkezler adına)
- Bu çalışma *İstanbul Pediatrik Febril Nötropeni Grubu –IPFEN-* tarafından düzenlenmiş,
  - *Türk Pediatrik Onkoloji Grubu* ve
  - *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği* tarafından desteklenmiştir.
- **34 merkez**
- **Yılda ~ 2400 febril nötropenik atak**
- **(median 70/merkez) .**

.

**FEBRİL NÖTROPENİK KANSERLİ  
ÇOCUKLARDA KLİNİK VE  
MİKROBİYOLOJİK KANITLANMIŞ  
İNFEKSİYONLAR,  
İNFEKSİYON ETKENLERİ  
TÜRKİYE SONUÇLARI  
Abant-2004**

- *Bu çalışma İstanbul Pediatrik Febril Nötropeni Grubu –IPFEN-tarafından düzenlenmiş,*
- *TPOG ve TPHD tarafından desteklenmiştir.  
Rejin Kebudi, Sema Vural, Nezahat Gürler, Sema Anak(Tüm katılan merkezler adına)*

1.1.2004-30.6.2004 arasında

**24 pediatrik hematoloji/pediatrik onkoloji  
merkezi**

**472 pediatrik kanser olgusu**

**829 febril nötroopenik atak çalışmaya alınmıştır.**

- **Lösemi** :228
- **Non Hodgkin Lenfoma** : 55
- **Hodgkin Lenfoma** : 9 (235)
- **Diğer Solid Tümörler** :171
- **Diğer** : 9
- Risk → %60 yüksek riskli
- % 40 düşük riskli

- Atakların %32'sinde mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon (%21 bakteriyemi) saptanmıştır.
- Etkenlerden %93.2'si bakteriyeldir. Gram (+) etkenler daha sık izole edilmiştir.
- Etkenlerin % 6.4' ü mantar cinsi mikroorganizmalar, % 0.4' ü viruslardır.

# İmmün sistemi Baskılanmış Çocuklarda İnvaziv Mantar İnfeksiyonları-Ünüvar A ve ark. Abant-2006

- 25 merkez
- 1 yılda 124 çocuk hastada 127 fungal enf.
- % 72 si lösemi
  
- 14 olgu kanıtlanmış-
- 7 Aspergillus
- 4 Mucor
- 1 Fusarium

# KANSERLİ VE HPKHT'LI OLGULARDA İNVAZİV MANTAR İNFEKSİYONLARINDA TANIMLAR (EORTC/IFICG)

- **Kanıtlanmış:**
- **Histopatolojik/Sitopatolojik**
- **Kültür**
- **Direkt Bakı**
  
- **Kuvvetli Olası: Yüksek Olasılıklı**
- **Hastaya ait** en az 1 risk faktörü
- **1 mikrobiyolojik risk faktörü ve 1 major (2 minör) klinik kriter** olması
  
- **Olası: Düşük Olasılıklı**
- **Hastaya ait** en az 1 risk faktörü
- **1 mikrobiyolojik risk faktörü veya 1 major (2 minör) klinik kriter** olması

# “YÜKSEK OLASILIKLI” ve DÜŞÜK OLASILIKLI” İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYON KRİTERLERİ Konakçı Faktörleri

## Konakçı Faktörleri

- 1.Nötropeni: > 10 gün MNS <500/mm<sup>3</sup>
- 2.Yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu
  - uygun antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen
  - 96 saatten uzun süren persistan ateş
- 3. **Vücut ısısının >38°C veya <36 ° C olması**
- 4.Graft versus host hastalığı belirti ve bulguları
- 5. Son 60 gün içinde uzun süreli (>3 hafta) kortikosteroid kullanımı



# Konakçı Faktörleri

- VE aşağıdaki predispozan nedenlerden herhangi biri:
  - a. Son 60 gün içinde uzun süren nötropeni(>10gün),
  - b. Son 30 gün içinde anlamlı immünsüpresif ajan kullanımı,
  - c. Daha önceki bir epizodda kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı invaziv fungal infeksiyon,
  - d. Birlikte semptomatik AIDS bulunması.

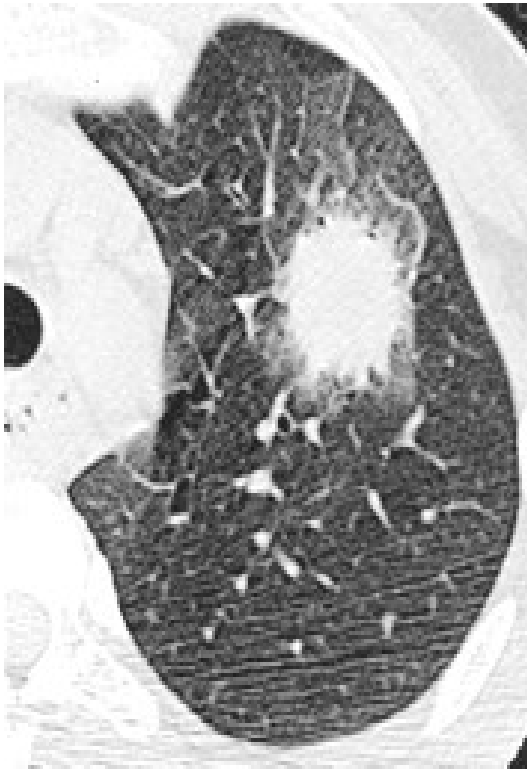
## Klinik risk faktörleri:

- **Alt solunum** : CT'de halo, hilal görüntüsü, konsolide alan içinde kavitasyon, kama görüntüsü, plörezi
- **Sinonasal**: CT'de sinusları içeren DFE bulgusu
- **SSS**: Radyolojik olarak SSS enf. (mastoidit, beyin absesi, ekstradural ampiyem..)
- **Yaygın fungal enf**: Papuler veya nodal deri lezyonları, korioretinit, endoftalmit
- **Hepatosplenik Kandidiyazis**:
  - KC/dalak CT, MRI, US'da küçük, periferik bull's eye lezyonları,
  - Serum ALP yükselme

# Klinik Kriterler

- **Klinik Kriterler** (Mikrobiyolojik kriterlerin yeriyle ve halihazırdaki epizodla ilişkili olmalı)
- **Alt solunum yolu infeksiyonu (ASYİ)**
- **Majör**
- Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde aşağıdaki yeni infiltrasyonlardan herhangi biri:  
Halo belirtisi,
- hava-hilal belirtisi veya
- konsolidasyon alanında kavite

# IFI-ASPERGILLOSIS



# Klinik Kriterler

## Alt solunum yolu infeksiyonu (ASYİ)

### Minor

1. ASYİ semptomları (öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne)
2. Plevral frotman bulgusu
3. Majör kriter oluşturmayan yeni infiltrasyon
4. Plevral efüzyon

# Klinik Kriterler

## Sinonazal infeksiyon

### Majör

- Sinüslerde invaziv infeksiyon düşündüren radyolojik bulgular (örneğin;
- sinüs duvarlarının erozyonu,
- infeksiyonun komşu yapılara geçmesi,
- yaygın kafa kaidesi harabiyeti)

# Klinik Kriterler

## Sinonazal infeksiyon

### Minor

1. Üst solunum yollarına ilişkin semptomlar  
(burun akıntısı, burun tıkanıklığı vb)
2. Burunda ülserasyon veya nazal mukozada  
eskar veya epistaksis
3. Periorbital şişlik
4. Maksiller hassasiyet
5. Sert damakta siyah nekrotik lezyonlar veya  
perforasyon

# Klinik Kriterler

- Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu

## Majör

- SSS infeksiyonunu düşündüren radyolojik bulgular (Mastoidit veya diğer parameningeal odaklar, ekstradural ampiyem, intraparakimal beyin veya spinal kordda kitle lezyonu)



# Klinik Kriterler

## Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu

### Minor

(BOS'da mikroskopik ve kültür olarak, başka patojenlerin ve malign hücrelerin saptanmaması)

- 1.Fokal nörolojik semptomlar ve belirtiler (fokal nöbetler, hemiparezi ve kranial sinir paralizileri dahil)
- 2.Mental değişiklikler
- 3.Meningeal irritasyon bulguları
- 4.BOS biyokimyası ve hücre sayısında anormallikler (kültür ve mikroskopide başka bir etkenin olmaması ve malign hücre saptanmaması koşuluyla)

# *Teşekkürler*

