

Derleme Makale | Review Article

NÖTROPENİK ATEŞ VE LABORATUVAR

NEUTROPENIC FEVER AND LABORATORY

 Selim Öncel¹

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



Öz

Nötropenik ateş, özellikle kemoterapi sonucu meydana geldiğinde gerekli laboratuvar tetkiklerinin süratle tamamlanıp uygun bir antimikrobiyal rejiminin başlanmaması durumunda çocuğun yaşamını tehlikeye sokabilen bir durumdur. Tam kan sayımı ve periferik yayma, serum elektrolitleri, kreatinin, kan üre azotu, transaminazlar, toplam bilirübin ve kan kültürü her nötropenik ateşli hastadan istenmesi gereken tetkiklerdir. İdrar yolu enfeksiyonu bulunan nötropenik çocuklarda piyüri saptanmama olasılığı çok yüksektir; bu nedenle böyle hastalarda tam idrar tahlilinde piyüri olmamasına bakarak idrar yolu enfeksiyonu bulunmadığına karar vermek doğru değildir. Boğaz kültürü, solunum yolu patojenleriyle ilgili moleküler testler, akciğer grafisi, sinüs bilgisayarlı tomografisi ve lomber ponsiyon rutin değildir, ancak gereğinde istenmeli veya yapılmalıdır. Karın ağrısı veya ishali olan çocuklarda nötropenik enterokolit (tiflit) bulunabilir. Bu hastalara mutlaka abdominal ultrasonografi yapılmalıdır. İshal varsa *Clostridioides difficile* ve diğer gastrointestinal patojen testleri istenebilir. β-D-glükan, kanda fungal polimeraz zincir reaksiyonu ve serumda galaktomannan çalışılması, rutin olarak önerilmemektedir. Kaynağı belirlenemeyen tüm nötropenik ateşli hastalarda ağır akut respiratuvar sendrom koronavirusu 2 enfeksiyonunun araştırılması ve bunun için moleküler yöntemlerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, belirteç, laboratuvar, lomber ponsiyon, *Clostridioides difficile*

ABSTRACT

Neutropenic fever is a situation jeopardizing children's lives unless suitable laboratory tests are ordered and an appropriate antimicrobial regimen is promptly started, especially in chemotherapy-induced cases. Complete blood count with differentials, serum electrolytes, creatinine, blood urea nitrogen, transaminases, total bilirubin, and blood cultures should be ordered for every child with neutropenic fever. Detection of pyuria may not be of high yield in neutropenic children. For that reason, it is erroneous to exclude urinary tract infections on the basis of absence of pyuria. Throat culture, molecular tests related to respiratory pathogens, chest x-ray, computed tomography of sinuses, and lumbar puncture are not routine tests, thus, should be ordered only when indicated. In children with abdominal pain or diarrhea, neutropenic colitis (typhlitis) may be present. These patients should undergo abdominal ultrasonography. *Clostridioides difficile* and other gastrointestinal pathogen tests may be ordered if the patient is passing watery stools. β-D-glucan, fungal polymerase chain reaction in blood, and serum galactomannan are not routinely recommended. In all neutropenic fever syndromes without an identified source, severe respiratory syndrome coronavirus 2 infection should be sought by means of molecular methods.

Keywords: Febrile neutropenia, marker, laboratory, lumbar puncture, *Clostridioides difficile*

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Selim Öncel; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kabaoğlu Mah., Umutepe Yerleşkesi, 41001 İzmit/Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 85 13 e-posta/e-mail: SelimOncel@gmail.com

Başvuru/Submitted: 15.12.2021

Kabul/Accepted: 13.04.2022

Online Yayın/Published Online: 27.06.2022

Giriş

Nötropenik ateş, özellikle kemoterapi sonucu meydana geldiğinde, gerekli laboratuvar tetkiklerinin süratle tamamlanıp uygun bir antimikrobiyal rejiminin başlanmaması durumunda ciddi bakteri enfeksiyonu olasılığının yüksek olması nedeniyle çocuğun yaşamını tehlikeye sokabilen bir durumdur.¹

Her nötropenik ateşli çocukta rutin olarak yapılması gereken laboratuvar tetkikleri şunlardır:^{2,3}

- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Serum elektrolitleri, kreatinin, kan üre azotu, transaminazlar, toplam bilirübin
- Kan kültürü

Kaynağı belli veya şüpheli bir enfeksiyon varsa başka kültürler, moleküler tetkiklere veya görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Bazı uzmanlar C-reaktif protein, laktat ve beş yaşından küçük çocuklarda tam idrar tetkikini de nötropenik ateşli çocuklarda ilk alınması gereken tetkiklerin içinde düşünmektedirler.⁴⁻⁶

Kan kültürlerinin alınmasından sonra, hastanın sağlık kurumuna getirilmesinden en fazla 60' sonra antibiyotikler başlanmış olmalıdır.¹

Kan Kültürü

Antimikrobiyal tedavinin başlanmasından sonra ateşi devam eden çocukların kan kültürleri, ilk iki gün günde bir kez olmak üzere tekrarlanmalı, daha sonraki kan kültürleri çocuğun klinik durumunda kötüleşme olursa alınmalıdır.^{2,7} Bu konudaki bir başka görüş ise klinik durumdan bağımsız olarak günde bir kez kan kültürü almaya devam etmek şeklindedir. Ateş tekrarlırsa çocuğun klinik durumu 24 saat boyunca ateşsiz seyredene dek kan kültürü almaya devam edilmesi önerilmektedir.¹

Kan kültürü için aşağıdaki seçenekler önerilmektedir:⁸

1. İki kan kültürü
 - a) Biri periferik venden, diğeri kateterden (kateterle ilişkili enfeksiyonları kaynağı başka olan enfeksiyonlardan ayırt etmek için) olmak üzere iki kültür
 - b) İki periferik kültür
 - c) İki kateter kültürü (periferik venden kan almak mümkün değilse)

Merkezi venöz kateterin bulunduğu hastalarda kan kültürü, kateterin her lümeninden ayrı ayrı alınmalıdır;^{3,9} çünkü çoklu lümenli kateterlerden alınan kültürlerde üreme olduğunda bu üremelerin %30-40'ı yalnızca tek lümeninden alınan örneklerde gerçekleşmektedir. Bu ise üreme olasılığının tek lümen kültüründe %60-70 oranında azaldığı anlamına gelmektedir.^{10,11}

Periferik venden de kan kültürü alınmalıdır. Hem kateter hem periferik venden kültür alınması, katetere bağlı enfeksiyonların gerçek bakteriyemiden ayırt edilmesine ve kateterin çekilmesi kararının doğru olarak verilmesine yardımcı olur.¹² Kan akımı enfeksiyonlarının %13'ü yalnızca tek bir periferik kültürle saptanmaktadır.¹³ Birden çok sayıda kan kültürü alınması sayesinde koagülaz-negatif stafilokok gibi kontaminan olma olasılığı

yüksek mikroorganizmaların iki kültür setinde birden üremesi durumunda klinisyen, kontaminasyon yerine gerçek bakteriyemiye yönlenebilmektedir.

Tiflit şüphesi olan çocuklardan anaerop kan kültürü de alınmalıdır.^{3,14}

İdrar Kültürü

Nötropenik ateşli çocuklarda idrar kültürlerinin rutin olarak her çocuktan mı, yoksa yalnızca semptomu olanlardan mı alınması gerektiği, yukarıda belirtildiği gibi, tartışmalıdır; ancak tam idrar tetkiki sonucunun normal çıkmasının idrar kültürü alıp almama kararında rol oynamaması gerektiği kesindir; zira idrar yolu enfeksiyonu (İYE) bulunan nötropenik çocuklarda piyüri saptanmama olasılığı çok yüksektir: Piyüri, bir çalışmada nötropenisi bulunmayan 31 İYE'li çocuktan 21'inde saptanırken 23 nötropenik İYE'li çocuğun yalnızca birinde saptanmıştır.¹⁵

Boğaz Kültürü ve Moleküler Testler

Bu tetkikler, yalnızca nazofarenksle ilgili belirtileri ve bulguları olan çocuklarda yapılmalıdır.¹

Akciğer Grafisi

Alt solunum yolu enfeksiyonu belirtisi ve bulgusu olan çocuklarda arka-ön akciğer grafilerinde herhangi bir opasiteye rastlanmaması, enfeksiyon bulunmadığı anlamına gelmemektedir. İnfiltrasyonun belirgin hale gelmesi, nötropenik çocuklarda nötropenisi olmayanlara kıyasla daha uzun süre alabilir, hatta infiltrasyon alanları ancak nötropeninin tamamen düzelmesiyle birlikte görünür hale gelebilir.^{3,16,17}

Akciğer grafisi çekilmesi, nötropenik ateşli çocuklarda rutin olarak başvurulacak bir yöntem olmamalıdır.¹

Bilgisayarlı Tomografi

International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel (IPFNGP) ve Children's Oncology Group (COG), rutin olarak sinüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmesini önermemektedir. Bunun dışında endikasyon olduğunda ilgili vücut bölgelerinin görüntülenmesinde BT'ye başvurulabilir.^{3,14}

Sürüntü ve Aspirasyon Kültürü

Enfektif görünümlü ve açık yaralardan, apselerden veya pürülan akıntı gelen yerlerden kültür alınmalıdır. Bu akıntıdan ayrıca yayma preparatları yapılmalı, Gram, Giemsa ve gereğinde metilen mavisi ile boyanarak incelenmelidir. Alınan örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu veya histokimyasal boyaların uygulanmasının gerekeceği durumlar da olabilir.¹

Batın Ultrasonografisi

Karın ağrısı veya ishali olan çocuklarda nötropenik enterokolit (tiflit) bulunabilir. Bu hastalara abdominal ultrasonografi, mutlaka yapılmalıdır.^{3,14}

***Clostridioides Difficile* ve Diğer Gastrointestinal Patojen Testleri**

İshal varsa istenebilir. Hematopoetik hücre nakli geçiren çocuklarda ikisinin de yapılması önerilir. Günde üç kez ve daha sık sulu dışkılayan nötropenik çocuklarda dışkıda *Clostridioides difficile* enfeksiyonu araştırılmalıdır.^{18,19} Bunun için ideal olarak takip edilmesi önerilen ve daha ucuz, ancak daha zaman alıcı olan yol, önce enzim immünoessey ile glutamat dehidrojenaz (GDH) antijeni ve toksin araştırılmasıdır. Toksin A ve B'nin ikisine de bakılması önerilir. Toksin ve GDH testlerinin ikisi de pozitifse bu, *C. difficile* enfeksiyonunun varlığını gösterir. Hem GDH hem toksin negatifse bu sonuç, hastada *C. difficile* enfeksiyonunun bulunmadığı yönünde yorumlanmalıdır. GDH ve toksinden yalnızca biri pozitif, diğeri negatifse nükleik asit amplifikasyon testine (NAAT) başvurmak ve bu testin sonucuna göre enfeksiyonun varlığını gösterme veya dışlama yoluna gitmek uygun olur. Doğrudan NAAT çalışmak da bir seçenektir.²⁰⁻²³ *Clostridioides difficile* enfeksiyonu olan, ancak ileus nedeniyle dışkı örneği veremeyen çocuklarda perirektal sürüntü almak gerekebilir. İleus dışındaki durumlarda *C. difficile* araştırması için dışkının sulu olması, yani bulunduğu kabın şeklini alması koşulu aranmalı, şekilli dışkı çıkaran hastalarda test yapılmamalıdır.¹

Lomber Ponksiyon

Bilinç değişikliği veya menenks irritasyon bulguları saptanan nötropenik ateşli çocuklara bir kontrendikasyon bulunmadığı takdirde lomber ponksiyon (LP) yapılarak gerekli beyin-omurilik sıvısı incelemeleri yapılmalıdır; ancak LP yapılacak çocuklara trombosit süspansiyonu veya faktör desteği yapmak gerekebilir.¹ Genel kabul gören uzman görüşü, hemofilili hastalara gerekli faktör replasmanı ile veya trombosit sayısının en az 50 000/μL veya "international normalized ratio"nun 1,4 veya daha az olması durumunda LP'nin güvenle yapılabileceği yönündedir.²⁴ Akut lenfosittik lösemili 958 çocukta yapılan 5 223 LP'nin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların trombosit sayısı LP'lerin 912'sinde 11 000-20 000/μL, 29'unda ise 10 000/μL ve daha az iken hiçbir ciddi komplikasyona rastlanmamıştır. Her ne kadar yazarlar bu sonuçlardan yola çıkarak trombosit sayısının 10 000/μL ve üzerinde ise LP'nin güvenle yapılabileceğini, 10 000/μL ve altı için ise bir şey söylenemeyeceğini belirtmişlerse de trombositopenilerde bu güven sınırını, genel kabul gören uzman görüşüne uyarak 50 000/μL olarak belirlemenin daha gerçekçi ve güvenli olacağı kanaatindeyiz.²⁵

Biyobelirteçler

International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel ve COG, kanserli veya hematopoetik kök hücre nakli olan çocuklarda ateş dört günü geçerse bakteriyel ve fungal etken araştırması için prokalsitonin, C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi biyobelirteçlerin kullanılmasını önermektedir.^{3,14} Prokalsitonin, bakteriyel bir enfeksiyonu göstermekte yararlı olabilir; ancak dışlamak için yeterince güvenilir bulunmamıştır.²⁶ Aynı iki topluluk, rutin olarak her hastada β-D-glükon, kanda

fungal PZR ve serumda galaktomannan çalışılmasını önermemektedir.^{3,14,27} Galaktomannanın önerilmemesinin nedeni, pozitif kestirim değerinin düşük olması ve *Aspergillus* dışındaki küf mantarlarını dışlamadaki yetersizliğidir. Düşük doz toraks BT, arka-ön akciğer grafisinde görünmeyen anormalliklerin ortaya çıkmasını %40 oranında sağlayabilir.²⁸

Ağır Akut Respiratuvar Sendrom Koronavirüsü 2 Tetkikleri

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı, devam etmekte olan 2019 koronavirüs hastalığı salgını sırasında görülen ve kaynağı belirlenemeyen tüm nötropenik ateşli hastalarda ağır akut respiratuvar sendrom koronavirüsü 2 enfeksiyonunun araştırılmasını ve bunun için moleküler yöntemlerin kullanılmasını tavsiye etmektedir.^{29,30}

Etik Standartlara Uygunluk

Yazının bir derleme olması nedeniyle etik kurul/hasta onamı alınması söz konusu değildir.

Çıkar Çatışması

Yazar, bu yazı taslağını hazırlamak için hiçbir finans desteği almadığını ve hiçbir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

Yazar Katkısı

SÖ: Fikir, tasarım, yazı, gözden geçirme

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Ahmed NM, Flynn PM. Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. <https://www.uptodate.com>.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4). doi:10.1093/cid/cir073
3. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2082-2094. doi:10.1200/JCO.2016.71.7017
4. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3415-3421. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3415
5. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(5):436-443. doi:10.1002/mpo.10320
6. National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management in people

- with cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151>. Published 2020. Accessed December 5, 2020.
7. Neemann K, Yonts AB, Qiu F, Simonsen K, Lowas S, Freifeld A. Blood cultures for persistent fever in neutropenic pediatric patients are of low diagnostic yield. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(2):219-221. doi:10.1093/jpids/piu145
 8. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 2.2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Published 2020. Accessed December 15, 2020.
 9. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, Thomas R, Ravindranath Y. How many sources should be cultured for the diagnosis of a blood stream infection in children with cancer? *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(5):416-424. doi:10.3109/08880018.2013.783892
 10. Adamkiewicz T V., Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(6):556-558. doi:10.1097/00006454-199906000-00018
 11. Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through a single lumen of a multilumen, long-term, indwelling, central venous catheter in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(1):72-74. doi:10.1097/00043426-200201000-00019
 12. Franklin JA, Gaur AH, Shenep JL, Hu XJ, Flynn PM. In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(7):614-618. doi:10.1097/01.inf.0000128779.34716.ee
 13. Rodríguez L, Ethier MC, Phillips B, Lehrnbecher T, Doyle J, Sung L. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3261-3267. doi:10.1007/s00520-012-1471-2
 14. The Children's Oncology Group. COG Supportive Care Endorsed Guidelines (Version date: September 9, 2020). https://childrensoncologygroup.org/downloads/COG_SC_Guideline_Document.pdf. Published 2020. Accessed December 15, 2020.
 15. Klaassen ILM, de Haas V, van Wijk JAE, Kaspers GJL, Bijlsma M, Benkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):868-870. doi:10.1002/pbc.22799
 16. Korones DN. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(7):715-717. doi:10.1002/pbc.20226
 17. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(3):224-228. doi:10.1002/pbc.20127
 18. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-152. doi:10.1097/MPG.0000000000000375
 19. Granado-Villar D, Cunill-De Sautu B, Granados A. Acute gastroenteritis. *Pediatr Rev*. 2012;33(11):487-494. doi:10.1542/pir.33-11-487
 20. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):889-893. doi:10.1128/JCM.01801-09
 21. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and The American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):e1-e94. doi:10.1093/cid/ciy381
 22. Goldenberg SD, Cliff PR, Smith S, Milner M, French GL. Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect*. 2010;74(1):48-54. doi:10.1016/j.jhin.2009.08.014
 23. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085
 24. Silverman R, Kwiatkowski T, Bernstein S, et al. Safety of lumbar puncture in patients with hemophilia. *Ann Emerg Med*. 1993;22(11):1739-1742. doi:10.1016/s0196-0644(05)81315-0
 25. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA*. 2000;284(17):2222-2224. doi:10.1001/jama.284.17.2222
 26. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2863-2872. doi:10.1007/s00520-015-2650-8
 27. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, et al. Galactomannan, β -d-glucan, and polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1340-1348. doi:10.1093/cid/ciw592
 28. Zaleska-Dorobisz U, Olchoway C, Lasecki M, et al. Low-dose computed tomography in assessment of pulmonary abnormalities in children with febrile neutropenia suffering from malignant diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):695-701. doi:10.17219/acem/68292
 29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. COVID-19 Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2020. Accessed December 16, 2020.
 30. National Comprehensive Cancer Network. Infectious disease management and considerations in cancer patients with documented or suspected COVID-19 [Version 1 (4/11/2020)]. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID_Infections.pdf. Published 2020. Accessed December 16, 2020.