



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSK
GRUBUNU BELİRLEYEN FAKTÖRLER VE
GÜVENLİ TABURCULUK SÜRESİ**

Dr. Ceren ÜSTÜN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2019**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSK
GRUBUNU BELİRLEYEN FAKTÖRLER VE
GÜVENLİ TABURCULUK SÜRESİ**

Dr. Ceren ÜSTÜN

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜR

Bu tezin başlatılması ve sürdürülmesinde desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Güzide Burça Aydın'a, febril nötropenik çocuk hastaların tanı, tedavi ve izlemine yapan ve tıpta uzmanlık eğitimi süresince bilgi, deneyimlerinden yararlandığım başta Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Canan Akyüz olmak üzere Prof. Dr. Tezer Kutluk, Prof. Dr. Ali Varan, Prof. Dr. Nilgün Kurucu, Prof. Dr. Bilgehan Yalçın ve diğer tüm değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın her anında ve alanında bana sonsuz sevgilerini ve desteklerini sunan annem ve babama, her zaman yanımda olan yoldaşım sevgili eşime ve sadece var olması yeten canım kızıma teşekkür ederim.

Dr. Ceren ÜSTÜN

Ankara, 2019

ÖZET

Üstün, C., Kanserli Çocuklarda Febril Nötropeni Risk Grubunu Belirleyen Faktörler ve Güvenli Taburculuk Süresi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019. Febril nötropeni kanserli çocuklarda tedavi sırasında ortaya çıkan en önemli tedavi komplikasyonlarından ve en sık hastaneye yatış nedenlerinden biridir. Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı riski taşımazlar. Son yıllarda, hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cinsi ve veriliş yolu açısından farklı yaklaşımlara olanak verecek şekilde bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma eğilimi güçlenmiştir. Risk gruplamasına göre yaklaşım hastanede yatış süresinin de öngörülmesine katkı sağlayabilir. Çocuk hasta grubunda, hastanede yatış süresi ve güvenli taburculuk kararı konusunda kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Haziran 2018 - Haziran 2019 arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Çocuk Onkoloji servisinde febril nötropeni nedeniyle yatırılan lenfoma ve solid tümör tanılı çocuk hastaların ilk muayene ve takiplerine ait klinik, laboratuvar parametrelerin risk gruplamasına ve güvenli taburculuk süresine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışma kapsamında prospektif değerlendirilen 88 hastanın 142 febril nötropenik atağı incelendi. Çalışmaya dahil olan hastaların ortalama yaşı 6.8 (0.4-17.4) olup %19,3'ü lenfoma, %80,7'si solid tümörlerden oluşmaktaydı. Febril nötropenik ataklarda başvuru anında ortalama ateş 38.6 °C (38-40.2) olup hastaların %31'inde ateş 39 °C ve üstünde idi. Atakların %21'inde hastaların genel görünümü kötü, % 11'inde ise hipotansiyon ve kapiller dolum zaman uzunluğu mevcuttu. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranı %17.6, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranı %40.1'di. Hastaların ateşli gün süresi ortalama 2 gün (1-16), nötropenik dönem süresi ortalama 3 gün (1-12), taburculuk süresi ise ortalama 7 gün (3-25) idi. Lenfoma tanısı (p=0.008), komorbid durum varlığı (p=0.013), kemik iliği tutulumu (p=0.006), hastanede yatışı döneminde febril nötropenisi (p<0.001) olan hastalarda taburculuk süresinin daha uzun olduğu görüldü. Başvuru anında ateşi $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olan, genel görünümü kötü, hipotansif, kapiller dolum zamanı uzun ve ciddi enfeksiyon bulguları olan hastaların yatış süresi daha uzun saptandı (p<0.001). Febril nötropenik ataklarda mutlak monosit sayısının 100

hücre/mm³'ten düşük olması ($p<0.001$), trombosit sayısının 50.000 /mm³'ten düşük olması ($p=0.046$) ve uzamış nötropeni ($p<0.001$) varlığında taburculuğun geciktiği görüldü. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonu olan grubun en geç taburcu edildiği, özellikle de kateter kültür üremesinin bu durumda etkili olduğu görüldü ($p<0.001$). Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda lenfoma tanısı, başvuru anında ateşin ≥ 39 °C olması, hipotansiyon, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon varlığı, mutlak nötrofil sayısı yükselme süresinin uzun olması, uzamış ateş süresi hastaların tedavi süresini belirlemede ve taburculuk zamanını öngörmede en kıymetli bulgular olmuştur. Kanserli febril nötropenik çocuklardan elde edilen bu bulgular; febril nötropeni riskinin belirlenmesinde, tedavi zamanının öngörülmesinde ve güvenli taburculuk zamanına karar verilmesinde faydalı olacaktır.

Anahtar kelime: febril nötropeni, pediatrik, risk skorlaması, taburculuk zamanı

ABSTRACT

Üstün C., Variables Determining Febrile Neutropenia Risk Group of Children with Cancer and Time for Safe Discharge, Hacettepe University Faculty Of Medicine, Child Health and Diseases, Thesis, Ankara, 2019. Neutropenic fever, as one of the most common causes of hospitalization in children with cancer, is an important complication due to treatment. Individuals face different set of complications during the follow-up period of febrile neutropenia. In recent years, to facilitate a differential approach on a personal basis in terms of need for hospitalization and route for antibiotics, dividing these patients into risk groups has been proposed. Scoring systems has been created to predict the duration of antibiotic usage and hospitalization. There are limited number of studies in the pediatric patient group regarding the duration of hospital stay and the decision for safe patient discharge from hospital. The aim of this study was to investigate the effect of clinical and laboratory parameters on risk grouping and safe discharge time. Pediatric patients with lymphoma and solid tumors presented with neutropenic fever and hospitalized in the Pediatric Oncology Department of Hacettepe University Oncology Hospital between June 2018 and June 2019 were included in this study. A total of 142 neutropenic fever attacks of 88 consecutive patients were examined. Median age of the study group was 6.8 (0.4-17.4) years. Of all cases, 19.3% were lymphoma and 80.7% were solid tumors. In febrile neutropenic episodes, the median fever at the time of admission was 38.6 ° C (38-40.2) and it was over 39 °C in 31% of the patients. Febrile period duration median value was 2 (1-16) days, neutropenic period median value was 3 days (1-12) and median discharge time was 7 days (3-25). Lymphoma diagnosis ($p = 0.008$), presence of comorbid condition ($p = 0.013$), bone marrow involvement ($p = 0.006$), febrile neutropenic period during hospitalization ($p < 0.001$) were associated with longer hospitalization periods. Patients with fever ≥ 39 °C at presentation, poor general appearance, hypotension, long capillary filling time and severe signs of infection were found to have longer hospitalization periods ($p < 0.001$). In febrile neutropenic episodes, absolute monocyte count ≤ 100 cells / mm^3 ($p < 0.001$), platelet count ≤ 50.000 / mm^3 ($p = 0.046$) and prolonged neutropenia ($p < 0.001$) delayed discharge time. It was shown that group with microbiologically defined infection, especially with

positive catheter cultures, was discharged later ($p < 0.001$). Results of multivariate regression analysis shows the diagnosis of lymphoma, fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ at admission, hypotension, presence of microbiologically defined infection, prolonged absolute neutrophil count elevation period, prolonged fever duration were the most valuable findings in determining the duration of treatment and predicting the discharge time. These parameters may help determining the risk of febrile neutropenia, predicting hospital stay and deciding safe discharge time in febrile neutropenic pediatric patients.

Keywords: febrile neutropenia, pediatric, risk scoring, safe discharge time



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ATEŞ TANIMI	2
2.2. NÖTROPENİ TANIMI	2
2.3. FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI.....	3
2.4. FEBRİL NÖTROPENİDE ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.5. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ	6
2.5.1. FUO (Nedeni Açıklanamayan Ateş)	7
2.5.2. Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon	7
2.5.3. Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon	7
2.6. FEBRİL NÖTROPENİK HASTAYA YAKLAŞIM.....	8
2.6.1. Febril Nötropenide İlk Değerlendirme ve Fizik Muayene.....	8
2.6.2. Febril Nötropenide Laboratuvar Tetkikleri.....	9
2.6.2.1. Tam Kan Sayımı ve Biyokimya.....	9
2.6.2.2. Akut Faz Reaktanları	9
2.6.2.3. Kan ve Diğer Kültürler	10
2.6.2.4. İdrar Tetkiki ve İdrar Kültürü	11
2.6.2.5. Solunum Yolu Virüs İncelemesi	11
2.6.3. Ateşi Düşmeyen Hastalarda Yaklaşım.....	12
2.7. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA PROFİLAKSİ.....	12
2.7.1. Antimikrobiyal Profilaksi	12

2.7.2. Koloni Stimüle Edici Ajanlar ile Profilaksi	12
2.8. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ	13
2.9. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ	22
2.9.1. Ampirik Antibiyotik Tedavisi	22
2.9.2. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Grubuna Göre Tedavi Yaklaşımı	22
2.9.2.1. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Çocuklarda Tedavi Yaklaşımı	25
2.9.2.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Çocuklarda Tedavi Yaklaşımı	26
2.9.3. Kateter İlişkili Enfeksiyonlarda Tedavi ve Yaklaşım	27
2.9.3.1. Kateter Çıkarılma Endikasyonları.....	27
2.9.3.2. Kateter Enfeksiyonlarında Antibiyotik Kilit Tedavisi.....	28
2.10. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ SÜRESİ VE TABURCULUK ZAMANI	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ÇALIŞMA PLANI.....	31
3.2. ÇALIŞMA GRUBU.....	31
3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	31
3.2.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	31
3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI.....	32
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
2.5. ETİK KURUL ONAYI.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	34
4.1.1. Demografik Veriler İle Taburculuk Zamanı Arasında İlişki	37
4.2. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	39

4.2.1. Klinik Belirti ve Bulguların Taburculuk Zamanı ile İlişkisi.....	39
4.3. ENFEKSİYON TİPİ	41
4.3.1. Enfeksiyon Tipi ile Taburculuk Zamanı Arasındaki İlişki	43
4.4. ATAKLARDA LABORATUVAR PARAMETRELERİ	44
4.4.1. Laboratuvar Parametleri ile Taburculuk Zamanı Arasındaki İlişki	44
4.5. GÜVENLİ TABURCULUK ZAMANINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	46
4.5.1. Tek Değişkenli Regresyon Analizi	48
4.5.2. Çok Değişkenli Regresyon Analizi.....	49
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61
EKLER.....	72
Ek-1: Veri Toplama Formu.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
AMS	: Mutlak Monosit Sayısı
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
CBC	: ‘ <i>Complete Blood Count</i> ’ Tam kan sayımı
CRP	: C-Reaktif Protein
CSF	: ‘ <i>Colony Stimulating Factor</i> ’ Koloni Stimüle Edici Ajan
ESCMID	: ‘ <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> ’ Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
ESMO	: ‘ <i>European Society for Medical Oncology</i> ’ Avrupa Medikal Onkoloji Derneği
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FUO	: ‘ <i>Fever of Unknown Origin</i> ’ Nedeni bilinmeyen ateş
Hb	: Hemoglobin
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
GA	: Güven Aralığı
gr/dl	: gram/desilitre
IDSA	: ‘ <i>Infectious Diseases Society of America</i> ’ Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IL-8	: İnterlökin-8
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
İV	: İntravenöz
mg/dl	: miligram / desilitre

MASCC	: ‘ <i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i> ’ Kanserde Çok Uluslu Destek Tedavi Derneği
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
MRSE	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Epidermidis</i>
NCCN	: ‘ <i>The National Comprehensive Cancer Network</i> ’ Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı
PCR	: ‘ <i>Polimerase Chain Reaction</i> ’ Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PICNICC	: ‘ <i>Predicting Infectious Complications in Children with Cancer</i> ’ Kanseri Çocuklarda Enfeksiyon Komplikasyonlarını Öngörme
OR	: ‘ <i>Odds Ratio</i> ’ Olasılık Oranı
SD	: Standart Deviasyon
SVK	: Santral Venöz Kateter
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VRE	: Vankomisine-Dirençli Enterokok
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sülfometoksazol
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
WBC	: ‘ <i>White Blood Cell</i> ’ Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 2.1. IDSA kılavuzunda risk grubuna göre tedavi yaklaşımı.....	24
Şekil 2.2. IDSA kılavuzuna göre 2-4. günlük antibiyotik tedavisi sonrası yeniden değerlendirme	25
Şekil 2.3. IDSA kılavuzuna göre kateter enfeksiyonlarında tedavi yaklaşım algoritması.....	27



TABLÖLAR

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Febril nötropeni tanımı.....	4
Tablo 2.2.	Febril nötropenide en sık saptanan bakteriyel patojenler.....	6
Tablo 2.3.	Öneri kuvveti ve kanıt kalitesi.....	14
Tablo 2.4.	Nötropenik hastalarda risk belirlemeye yönelik MASCC skorlama sistemi kriterleri.....	15
Tablo 2.5.	IDSA ve NCCN kılavuzunda febril nötropenik hastalarda düşük ve yüksek risk kriterleri.....	17
Tablo 2.6.	Febril nötropenik çocuk hastalarda klinik risk faktörlerini değerlendiren çalışmalar	20
Tablo 4.1.	Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 4.2.	Hastaların primer tümör tanılarına göre dağılımı.....	35
Tablo 4.3.	Eşlik eden hastalıklar	35
Tablo 4.4.	Febril nötropenik atakların özellikleri.....	37
Tablo 4.5.	Hastaların demografik verilerinin taburculuk zamanına etkisi	38
Tablo 4.6.	Ataklarda hastaların klinik belirti ve bulgularının dağılımı	39
Tablo 4.7.	Febril nötropeni ataklarında klinik belirti ve bulguların taburculuk zamanına etkisi.....	40
Tablo 4.8.	Febril nötropenik atakların enfeksiyon tipine göre dağılımı	41
Tablo 4.9.	Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonların ataklara göre dağılımı.....	41
Tablo 4.10.	Kan ve kateter kültür üremelerinin ataklara göre dağılımı.....	42
Tablo 4.11.	Antibiyotik kilit tedavisi yapılan ataklarda kültürde üreyen mikroorganizma	43
Tablo 4.12.	Enfeksiyon tipi ve kültür üremelerine göre taburculuk zamanı	43

Tablo 4.13. Ataklarda hematolojik parametreler ve akut faz reaktanlarının dağılımı.....	44
Tablo 4.14. Febril nütropeni ataklarında başlangıç laboratuvar parametrelerinin taburculuk zamanına etkisi	45
Tablo 4.15. Ataklardaki laboratuvar parametreleri ve taburculuk zamanı	45
Tablo 4.16. Hastaların taburculuk öncesi ateşli izlendiği gün sayısını etkileyen faktörler	46
Tablo 4.17. Kültür üremelerine göre hastaların ateşli izlem süresi (gün)	47
Tablo 4.18. Ataklardaki nütropeni süresiyle ateşli izlem ve taburculuk zaman arasındaki ilişkinin sayısal olarak istatistiksel analizi	47
Tablo 4.19. Taburculuk zamanını etkileyen değişkenlerin tekli regresyon analizi	48
Tablo 4.20. Taburculuk zamanını etkileyen değişkenlerin çoklu regresyon analizi	49

1. GİRİŞ

Febril nötropeni, kanser kemoterapisi alan çocuklarda sık görülen bir komplikasyondur. Kanserli çocukların immün sistemi kanser kemoterapisi ve zaman zaman kanserin kendisinin doğrudan etkisi ile zayıflar. Antikanser tedavinin türü, süresi ve yoğunluğu, bu çocuklarda enfeksiyonlar için ana risk faktörleridir ve çoğu zaman immün sistemin birden fazla kolunu etkiler. Müköz membran anormallikleri, kalıcı kateter varlığı, yetersiz beslenme, uzun süre antibiyotiklere maruz kalma ve sık hastaneye yatış enfeksiyon riskini artırır (1). Nötropenik dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlar oldukça hızlı seyirli ve sonuçları ölümcül olabileceği için onkolojik acil durum olarak değerlendirilir. Febril nötropenik hastalarda tedavi ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması ve yakın gözlemden oluşur. Bu hastalarda artan antibiyotik direnci, kateter disfonksiyonu, hastane enfeksiyonları, hastanın yaşam kalitesinin düşmesi ve tedavi maliyetlerinin artışı önemli sorunlardır ve yatış süresi uzadıkça bu sorunların sıklığı da artar (2). Bu nedenle nötropenik ateşli hastanın tedavisini planlarken yüksek enfeksiyon riski ve acil müdahale gereği taşıyan hastaları, erken taburcu edilebilecek veya hiç yatışı gerekmeyen hastalardan ayırt etmek ve tedaviyi buna göre planlamak önem taşımaktadır. Bu kararı vermek için elde olan hasta serilerinin bulgu ve sonuçlarından yola çıkarak hazırlanan birden fazla kılavuz yayınlanmıştır (3-5). Kılavuzların önemli kısmı erişkin hastalara yöneliktir, çocukları içeren çalışmalar hem azdır, hem de daha az hasta sayısı içermektedir (6, 7). Bu alanda özellikle çocuklar için, mevcut literatür verilerinin tümünü kapsayıcı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada febril nötropeni nedeniyle hastaneye yatışı yapılan kanserli hastaların, ilk muayene ve takip esnasındaki verilerinin kaydedilerek risk grubunun belirlenmesi ve bu verilerin güvenli taburculuk süresine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEŞ TANIMI

Ateş vücut ısısının normal düzeyinin üzerine çıkmasıdır. Oral, aksiller, timpanik ve rektal yollardan termometre ile ölçülebilir. Oral termometre, ateş ölçmek için dünyada en sık kullanılan yöntemdir. Ancak mukozit gelişen nötropenik hastalarda oral termometre ağırlı olabilir ve timpanik termometre ile karşılaştırıldığında vücut ısısını yüksek gösterebilir. Timpanik termometre ile ölçüm girişimsel olmayan ve kullanışlı bir yöntemdir (8). Son yıllarda timpanik ölçümün oral termometreye eşdeğer şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (9). Aksiller termometre yanlış düşük ya da hatalı yüksek ölçümlere neden olabildiği için genel olarak bu yolla ateş ölçümü önerilmemektedir (3). Nötropenik hastalarda kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için nötropenik ateş sırasında rektal termometre ile vücut ısısı ölçüm yapılmasından kaçınılmalıdır (10).

Ateş tanımı, sınırı ve ölçüm teknikleri de kılavuzlara göre farklılık göstermektedir. En sık kullanılan tanımlardan Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzuna göre oral yolla ölçümle tek sefer 38.3 °C ve üstü veya bir saatten uzun süren 38.0 – 38.2 °C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlamıştır (3). Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) ise ateşi oral yolla ölçümle bir kez 38.5 °C ve üstü değer veya 2 saatten uzun süren 38 °C ve üstü vücut ısısı olarak tanımlar (4). Ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak 2004'te oluşturulan Türk Febril Nötropeni Kılavuzu'na göre ateş, aksiller yoldan bir kez 38 °C ve üstü veya en az bir saat süreyle 37.5 °C üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır (11).

2.2. NÖTROPENİ TANIMI

Nötropenin tanımlanmasında absolü nötrofil sayısı (ANS) veya diğer bir ifade şekli ile mutlak nötrofil sayısı (MNS) değerlendirilir. Absolü nötrofil sayısı toplam lökosit sayısı içindeki nötrofil ve çomak yüzde oranından hesaplanır (ANS=

Toplam Lökosit Sayısı x [% nötrofil + % çomak]) (12). Nötropeni; ANS'nin 500 hücre/mm³'ün altında olması veya nötrofil düzeyi 500-1000 hücre/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500 hücre/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmaktadır (3,4,8).

Enfeksiyon riski açısından nötropeni derinliği önem taşımaktadır. ANS düştükçe nötropeni derinliği artmaktadır. Nötropenin derecelendirmesi ANS'ye göre yapılır. ANS'nin <100 hücre/mm³ olduğu durumlar ağır nötropeni, 100-500 hücre/mm³ arasındaki değerler orta dereceli nötropeni, 500-1000 hücre/mm³ arasındaki değerler hafif nötropeni kabul edilir (10, 13). Ancak, nötropenin derecelendirmesi açısından literatürde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı kaynaklarda ANS 1000-1500 hücre/mm³ hafif nötropeni, 500-1000 hücre/mm³ orta dereceli nötropeni ve <500 hücre/mm³ ağır nötropeni olarak da değerlendirilmektedir (14). Bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski ANS 500 hücre/mm³'ün altında olan hastalarda artar; bu risk ANS 100 hücre/mm³'ün altında olanlarda daha yüksektir (10).

Enfeksiyon riski açısından önem taşıyan bir diğer belirleyici de nötropeni süresidir. Nötropeni süresi; ANS'nin 500 hücre/mm³ ve altına düştüğü gün ile bu sayıya tekrar ulaştığı gün arasında geçen süredir, nötropeni süresi uzadıkça enfeksiyon riski artar (3, 7).

2.3. FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI

Febril nötropeni tanımı farklı kılavuzlara göre değişiklikler göstermektedir. IDSA kılavuzuna göre kemoterapi sonrası ANS 500 hücre/mm³'ün altında olan veya 500 ile 1000 hücre/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500 hücre/mm³'ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi herhangi bir dış nedenin yokluğunda oral vücut ısısının 38.3 °C ve üstü olması veya bir saatten uzun süre 38 °C'nin üzerinde seyretmesi febril nötropeni olarak tanımlanmaktadır (3). ESMO kılavuzuna göre ANS 500 hücre/mm³'ün altında olan kanser hastalarında oral vücut ısısının bir kez 38.5 °C ve üstü değer veya 2 saatten uzun süren 38 °C ve üzerinde seyretmesi febril nötropeni olarak tanımlanır (4). Türk Febril Nötropeni Kılavuzu'na

göre febril nötropeni ANS 500 hücre/mm³ altında olan veya ANS 500 ile 1000 hücre/mm³ arasında olup 48 saat içinde ANS'nin 500 hücre/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalarda; ateşin aksiller yoldan bir kez 38 °C ve üstü veya en az bir saat süreyle 37.5 °C üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır (11) (Tablo 2.1).

Ateşi olmadığı halde şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal apse, klinik sepsis, hipotansiyon, hipotermi, kateter tünel enfeksiyonu gibi fokal ya da sistemik enfeksiyon belirti ve bulgularının olduğu hastalar da nötropenik ateş tanımı altında ele alınmalıdır (11). Nötropenik hastalarda enfeksiyon dışı ateş nedenlerinin dışlanması önemlidir. Kemoterapötikler, diğer ilaç yan etkileri veya kan ürünleri transfüzyonu yanında kanserin kendisi de ateşe neden olabileceğinden, diğer nedenlerin olup olmadığı daima akılda tutulmalıdır (12).

Tablo 2.1. Febril nötropeni tanımı

	Ateş	Nötropeni (ANS)
Türk Febril Nötropeni Kılavuzu	Aksiller yoldan bir kez > 38 °C veya en az bir saat > 37.5 °C olması	< 500 hücre/mm ³ olan veya 500-1000 hücre/mm ³ arasında olup, 24-48 saat içinde 500 hücre/mm ³ 'ün altına düşmesi beklenen
IDSA	Oral yoldan bir kez > 38.3 °C veya en az bir saat > 38 °C olması	< 500 hücre/mm ³ olan veya 500-1000 hücre/mm ³ arasında olup, 48 saat içinde 500/ hücre/mm ³ 'ün altına düşmesi beklenen
ESMO	Oral yoldan bir kez > 38.5 °C ve iki saat içinde ardışık iki kez > 38 °C olması	500 hücre/mm ³ veya altı

2.4. FEBRİL NÖTROPENİDE ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Ateş, sıklıkla kemoterapiye bağlı gelişen nötropeni döneminde ortaya çıkar. Solid tümörlü hastaların %10-50'si, hematolojik kanserli hastaların ise %80'den daha fazlası bir veya daha fazla kemoterapi dönemi sırasında nötropeniyle ilişkili ateş geliştirmektedir (15-17). Hastaların çoğunda (~%60) ateşin nedeni

açıklanamamaktadır. Febril nötropeni vakalarının, sadece %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken gösterilebilmektedir (3). Febril nötropenik hastalarda gösterilebilen enfeksiyon etkenleri bakteriler, mantarlar, virüsler veya protozoalardır ve çoğu hastanın endojen bakteriyel florasından kaynaklanır. Erken dönemlerde sıklıkla enfeksiyonlardan sorumlu olan patojenler bakterilerdir. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde son 50-60 yıl içerisinde çok değişik spektrumda mikroorganizmalar izole edilmiştir. Sitotoksik kemoterapinin geliştiği 1960 ve 1970'li yıllarda gram negatif bakteriler daha sık bildirilmişken, 1980 ve 1990'lı yıllardan itibaren lümen içi venöz kateter kullanımının artması ile gram pozitif bakteri sıklığı artmıştır (18-20). Günümüzde yapılan çalışmalarda kan kültürü izolatlarında en sık koagülaz negatif stafilokoklar görülmektedir (Tablo 2.2). Enterobakteriler (enterobakter türleri, escherichia coli, klebsiella türleri) ve non-fermanter gram negatif basiller (psödomonas aeruginosa ve stenotrophomonas türleri) daha az sıklıkta izole edilir.

Değişen mikroorganizma spektrumuyla beraber antibiyotiklere direnç gelişimi de tedavide göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur. Febril nötropenik hastalarda ilaca dirençli gram negatif bakteri türleri yüksek riskli grupta tedavi edilir. Klebsiella ve E. Coli türlerinde görülen kazanılmış GSBL (genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz) genleri geniş bir aralıkta β -laktam antibiyotik direnci göstermektedir. Bu GSBL taşıyan patojenler genellikle imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır (18, 19). MRSA (metisilin dirençli stafilokok aureus) gibi dirençli gram pozitif patojenler ve VRE (vankomisin dirençli enterokok) görülmesi de son zamanlarda daha yaygın hale gelmiştir; bazı merkezlerde dirençli izolatların prevalansı %20'den %50 seviyesine yükselmiştir (21, 22). Akılcı antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrol önlemlerinin iyi uygulanması ve gereksiz veya uzun yatışların azaltılması bu bakterilerle enfeksiyonun kontrol altına alınması ve direncin artmasını önlemede çok önemlidir.

Tablo 2.2. Febril nötropenide en sık saptanan bakteriyel patojenler (3)

Sık görülen gram pozitif patojenler	Sık görülen gram negatif patojenler
Koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisilin dirençli) <i>Enterococcus species</i> (Vankomisin dirençli) <i>Streptococcus viridans</i> (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>)	<i>Eschericia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> türleri <i>Enterobacter</i> türleri <i>Citrobacter</i> türleri <i>Acinetobacter</i> türleri <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Fungal enfeksiyonlar nötropenin erken döneminde nadiren ateşe neden olurlar. Ampirik antibiyotik tedavisi altında bir haftadan uzun süren ateşi ve uzamış nötropenisi olan hastalarda fungal enfeksiyonlar akla gelmektedir (6). Kemoterapi ilişkili mukozit nedeniyle mukozal bariyer bozulduğundan başlıca kandida enfeksiyonları sık görülmektedir. Aspergillus enfeksiyonu sinüs ve akciğer kaynaklı hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmekte, tipik olarak nötropeni süresi 2 haftadan uzun süren hastalarda görülmektedir (23).

Febril nötropenik hastalarda en sık görülen viral etkenler DNA virüslerinden; Herpes Simplex Virüs, Varicella Zoster Virüs, Sitomegalovirüs, Ebstein Barr virüs ve Adenovirüstür. RNA virüslerinden ise, İnfluenza, Parainfluenza, Enterovirüs, Hepatit A ve Respiratuar Sinsityal Virüs'dür (24).

2.5. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde, başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir. Bunlarla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir (11).

2.5.1. FUO (Nedeni Açıklanamayan Ateş)

Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan yalnızca ateş ile tanımlanan klinik durumdur.

2.5.2. Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon

Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak enfeksiyon etkeninin tanımlanamadığı enfeksiyondur (pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).

2.5.3. Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon

Kan dolaşımı enfeksiyonları ve kan dışındaki kültürlerden ispatlanmış enfeksiyonlar olarak iki ayrı şekilde değerlendirilmelidir. Kan kültüründe etkenin üretilmediği, ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültüründe üreme olmasa da klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyondur.

Hastaların çoğunda ateşin nedeni bulunamamaktadır. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, febril nötropenik atakların %20-30'unda görülmektedir. Doku kaynaklı enfeksiyon bölgeleri sıklık sırasına göre bağırsaklar, akciğerler ve cilttir. Febril nötropeni vakalarının, sadece %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken tanımlanabilir.

Kateter ile ilişkili enfeksiyon:

Febril nötropeni seyrinde kateter ilişkili enfeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan kateter enfeksiyonu ile ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir (11).

Kateter kolonizasyonu: Klinik bulgu olmadan kateter ucu veya cilt altı kateter segmentinden alınan kültürlerde >15 cfu (*colony-forming unit*) (semikantitatif kültür) veya $>10^3$ cfu (kantitatif kültür) üreme veya kateter birleşme yerinde üreme olmasıdır.

Kateter çıkış yeri enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinin 2 cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endurasyon veya pürülan akıntı varlığı kateter çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlanır. Ateş ve kan kültüründe üreme olabilir. Çıkış yeri enfeksiyonu klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilebilir.

Cep enfeksiyonu: Portlu kateter rezervuarı üzerindeki ciltte eritem ve nekroz veya port çevresinde pürülan eksuda olmasıdır.

Tünel enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca >2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endurasyon varlığıdır.

Kateter ilişkili sistemik enfeksiyon: Sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik ven ve kateterden aynı etkenin üremesidir.

2.6. FEBRİL NÖTROPENİK HASTAYA YAKLAŞIM

2.6.1. Febril Nötropenide İlk Değerlendirme ve Fizik Muayene

Öyküde altta yatan hastalık, daha önce nötropenik ateş atağı varlığı, alınan antimikrobiyal profilaksi ve tedavi, risk faktörleri ile ilgili konular sorgulanmalıdır. Olası enfeksiyon yerleşimlerine yönelik belirtiler de gözden geçirilmelidir. İlk değerlendirme belirti ve bulgulara yönelik yapılmalıdır. Ancak nötropenik hastalarda, belirti ve bulguların silik olabileceğini veya hiç olmayabileceğini de akılda tutmak gerekir (3, 5, 25). Nötropenik hastalarda cilt ve yumuşak dokunun bakteriyel enfeksiyonunda endurasyon, sıcaklık veya eritem olmayabilir. Akciğer enfeksiyonunda göğüs grafisinde görülebilir infiltrasyon ve üriner sistem enfeksiyonunda piyüri olmayabilir. Ateş genellikle ciddi enfeksiyonun tek işaretidir (3, 26).

2.6.2. Febril Nötropenide Laboratuvar Tetkikleri

2.6.2.1. Tam Kan Sayımı ve Biyokimya

Hastaların başlangıç değerlendirme tetkikleri tam kan sayımı (CBC), periferik yayma ve serum biyokimyasını (kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler, karaciğer enzimleri ve total bilirübin) içermelidir. Serum kreatinin ve üre düzeyleri destek tedavinin planlanması ve olası ilaç toksisitelerini izlemek için önemlidir, yoğun antibiyotik tedavisi alan hastalarda tedavi boyunca en az 3 günde bir tekrarlanmalıdır (11).

2.6.2.2. Akut Faz Reaktanları

Febril nötropeni tanımlı hastaların ilk değerlendirme ve takiplerinde C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi enfeksiyon göstergesi olan biyokimyasal testler yapılabilir. CRP ve PCT en sık kullanılan biyobelirteçler olmalarına rağmen sepsisi diğer inflamatuvar olaylardan ayırmada özgül değildirler, risk gruplarını ve prognozu belirlemede beklendiği kadar etkili olamamaktadırlar (27). 1980’li yılların başında CRP, 1990’lı yılların başında ise PCT ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış ve bu belirteçlerin bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (28). PCT düzeyi 2-4 saat içinde 5000 kata kadar yükselebilir, 6-8 saat içinde düzeyi pik yapar ve 24 saatte plato çizer (29). Biyolojik yarı ömrü 22-26 saat kadardır, bu nedenle CRP ve diğer akut faz reaktanlarına göre üstünlüğü vardır (30). PCT hem bakteriyel hem de fungal enfeksiyonlarda yükselir, fakat viral enfeksiyonlarda PCT düzeyi artmaz. CRP enfeksiyon ve diğer inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak sentezlenen akut faz reaktanıdır. CRP, inflamasyondan sonra 24-48 saat içerisinde yükselir. Altta yatan kanser ve doku hasarından etkilenmesi dezavantajdır (31). Proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8) enfeksiyon ve inflamasyon süresince primer olarak üretilen polipeptitlerdir. TNF-alfa ve IL-1 inflamasyon yanıtında ana rol oynar, sinerjistik etki yapar. Her ikisi de IL-6’yı uyarır, hepatositlerden akut faz reaktanları sentez edilir. IL-8 ise nötropenik hastalarda enfeksiyon döneminde nötrofillerin aktivitesi ile oluşan güçlü kemotaktik sitokindir. IL-8 ağır septisemide yükselir (32).

Nötropenik hastalarda enfeksiyon bulgusu tespit edilemezken serumda IL-8 tespit edilebilir. IL-8, CRP düzeyinden daha erken yükselir (33). Ancak kanserli nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda CRP, IL-6, IL-8 ve PCT gibi inflamasyon belirteçlerinin kullanımına ilişkin tutarlı olmayan bulgular mevcuttur. Güncel veriler antimikrobiyal kullanıma ilişkin kararlara yön vermede bu testlerin rutin kullanımını önermek için yeterli değildir.

2.6.2.3. Kan ve Diğer Kültürler

Hastaların klinik olarak saptanabilen bulguları silik olabileceğinden tedaviye başlamadan önce tüm hastalardan periferik kan kültürü ve eğer varsa birlikte eş zamanlı kateter kültürü alınmalıdır (3). Kemoterapi alan kanserli çocukların büyük çoğunluğunun bir santral venöz kateteri (SVK) mevcuttur. Bu çocukların değerlendirmesinde SVK'nin her lümeninden ve bir periferik ven bölgesinden eş zamanlı olarak kan alındığında, en az iki set kan kültürü elde edilmesi önerilmektedir. Eğer SVK yoksa ayrı ven girişlerinden iki kan kültürü örneği gönderilmelidir. Yeterli hacimde kan alınması önemlidir. IDSA kılavuzu eğer varsa santral venöz kateterin her bir lümeninden ve periferik bir venden olacak şekilde en az iki kan kültürü alınmasını; SVK yoksa iki ayrı periferik venden iki ayrı kan kültürü alınmasını önermektedir (3). Kan kültürü hacimlerinin ise ağırlığı 40 kg'dan az olan hastalarda toplam kan hacminin (genellikle ~70 ml/kg) %1'inden daha azıyla sınırlandırılması önerilmiştir. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)'in kılavuzunda da mantarların da tespitini kolaylaştırmak için tek bir seferde 3 (2-4) adet olmak üzere, en az 2 set halinde, toplam hacim olarak 2 kg'nin altındaki çocuklar için 2-4 ml, 2-12 kg çocuklar için 6 ml ve 12-36 kg çocuklar için 20 ml kan kültürü alınması önerilmektedir (34).

Klinik semptom ve bulguların varlığına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için diğer kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin-omurilik sıvısı vb.) alınmalıdır. İshali olan hastalarda *Clostridium difficile* toksin değerlendirmek amaçlı dışkı kültürü alınabilir. Menenjitte şüpheleniliyorsa beyin-omurilik sıvısından (BOS) kültür alınması önerilir, ancak trombositopeni varsa lomber ponksiyondan önce

trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Enfekte cilt lezyonlarında cilt biyopsi veya aspirasyon örneklemesinden gram boyama, kültür ve sitolojik inceleme değerlendirilmesi önerilir.

2.6.2.4. İdrar Tetkiki ve İdrar Kültürü

Çocuklarda febril nütropenin başlangıcında rutin idrar tetkiki ve kültürü tartışmalıdır. Nütropenik hastanın, idrar tetkikinde lökosit görülmeyebileceği ve çocukların semptomları yeterince ifade edemeyeceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle idrar kültürünün sadece semptomu ve anormal idrar tetkiki olanlarla sınırlanması, çocuklarda kabul gören bir uygulama değildir. Nütropenik olmayan kanserli hastalarla karşılaştırıldığında piyüri nütropeni süresince oldukça düşük saptanır (%68 ve %4) (6).

2.6.2.5. Solunum Yolu Virüs İncelemesi

Akut viral üst solunum yolu enfeksiyonları, antineoplastik tedavi almakta olan beş yaşından küçük hastaların febril nütropeni dönemlerinde en sık ölüm nedenidir (35). Öksürük, burun tıkanıklığı, burun akıntısı gibi üst ve alt solunum yoluna ait semptomları olan ve akciğer görüntülemesinde infiltrasyonu olan febril nütropenik hasta grubunda nazofaringeal sürüntü örneği gönderilmesi önerilmektedir (3, 24). Bu örnekler ile solunum yolu virüsleri (İnfluenza, Parainfluenza, Adenovirüs, RSV gibi) için polimeraz zincir reaksiyon (PCR), direkt antijen tayini veya kültür incelemesi yapılmalıdır.

2.6.2.6. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi solunum sistemi ile ilgili bulgusu olan her hastaya çekilmelidir. Pnömoni kliniği nütropenik hastalarda belirsiz veya atipik olabilir. Semptomu olmayan hastalarda da daha sonra gelişebilecek olan bulguların veya ortaya çıkan infiltrasyonların değerlendirilmesi için elde bir akciğer grafisinin bulunması yararlıdır (3).

2.6.3. Ateşi Düşmeyen Hastalarda Yaklaşım

İlk 72 saat içinde ateşi düşmeyen hastalarda başlangıçtaki tüm değerlendirmeler tekrarlanmalıdır. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene ve kan kültürü izlemleri ile enfeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınmalı, fizik muayene bulgularına göre ek görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (11).

2.7. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA PROFİLAKSİ

2.7.1. Antimikrobiyal Profilaksi

Nötropenik hastalarda rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sülfometoksazol (TMP-SMX) ve kinolon türevleridir. Her iki ajanın da yaygın kullanıldığı durumlarda dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon sıklığında artma bildirilmiştir (10). IDSA 2010 kılavuzuna göre, antibiyotik direnç gelişimine neden olabileceği için 7 günden kısa bir süre boyunca nötropenik kalması beklenen düşük riskli hastalar için profilaktik olarak rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. *P. Jirovecii* enfeksiyonu için yüksek risk taşıyan hastalarda TMP-SMX ile profilaksi tavsiye edilir. Buna karşılık, NCNN kılavuzunda nötropeni süresi 7 günden uzun olan hastalara kinolon ve *P. jirovecii* için TMP-SMX profilaksisi yapılabileceği ifade edilmektedir (3, 36).

2.7.2. Koloni Stimüle Edici Ajanlar ile Profilaksi

Koloni stimüle edici ajanların (CSF) profilaktik olarak kullanımı ile myelosüpresif ajanlara bağlı nötropenin şiddetinden korunmaya çalışılır. Bu amaçla filgrastim, pegfilgrastim, granülasit-makrofaj CSF kullanılmaktadır. Her üç CSF’de kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanır (26, 37). Bu ajanlar hastanın hastanede kalma ve antibiyotik tedavisinin süresini kısaltabilir, nötropeni ve ateş süresi üzerine olumlu etkisi tartışmalıdır (37). Solid tümör veya lenfoma tedavisinde uygulanacak olan kemoterapiden beklenen febril nötropeni sıklığının %40’tan fazla olduğu durumlarda

kemoterapi ardından profilaktik CSF uygulaması febril nötropeni oranını %50 azaltmaktadır. Beklenen febril nötropeni oranının daha düşük olduğu durumlarda CSF kullanımının faydası gösterilememiştir (11).

2.8. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

Hematolojik malignensi ve solid tümörlerde son yıllarda gittikçe yaygın olarak kullanılan yüksek doz kemoterapi uygulamaları hastalarda enfeksiyon sıklığı, riski ve şiddetini artırmıştır (38). Enfeksiyon riskini artıran en önemli iki faktör nötropeninin derinliği ve süresidir. Nötrofil sayısı düştükçe hastada enfeksiyon görülme riski artmaktadır (39-43). Bununla birlikte nötropeni süresi uzayan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Nötropeni süresinin uzaması farklı enfeksiyonların da gelişmesine neden olmaktadır. Yedi günden kısa süren nötropenilerde bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonların ortaya çıktığı görülmektedir (44).

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Son yıllarda, hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve veriliş yolu açısından (oral veya intravenöz, tek ilaç veya çoklu ilaç kombinasyonu) farklı yaklaşımlara olanak verecek şekilde bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma eğilimleri güçlenmiştir. Febril nötropenik hastalar için hazırlanan kılavuzlarda (IDSA, 'The National Comprehensive Cancer Network' (NCCN), Türk Febril Nötropeni Kılavuzu) risk faktörleri; enfeksiyonun tipi, antibiyotik duyarlılığı ve nötropeni süresi göz önünde bulundurulmuştur (3, 4, 11, 36, 44). Bu kılavuzlar febril nötropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta gruplarına ayırmaktadır. Riskli durumları belirlemek için yapılan çalışmalarda kesin ve sayısal kriterlerin bulunmaması bu değerlendirmenin oldukça zor hale gelmesine neden olmaktadır. Bu sebepten ötürü düşük riskli hastaları ayırt etmede 2000 yılından itibaren *Klastersky* ve ark. tarafından önerilen 'Multinational Association for Supportive Care in Cancer' (MASCC) risk skorlaması oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (44) (Tablo 2.4). Erişkinler için hazırlanan bu kriterler daha sonra IDSA ve NCCN kılavuzları ile güncellenmiştir(3, 45). IDSA 2010 yılında

güncellenen kılavuza göre nötropenik hastada ateş saptandığında öncelikli olarak risk sınıflamasının yapılması gerektiği belirtilmektedir (3). Hastanın semptom ve bulguları, altta yatan kanserin tipi ve diğer eşlik eden medikal sorunlar hastanın risk sınıflamasının ve tedavi algoritmasının belirlenmesinde önemlidir. Febril nötropeni kılavuzlarında tedavi algoritmaları için önerilerin kuvveti ve kanıtların kalitesini değerlendiren sistematik bir derecelendirme kullanılmaktadır(45). Tablo 2.3, kılavuzlarda yer alan önerilerin kuvvet ve kanıt düzeylerinin derecelendirilmesini göstermektedir.

Tablo 2.3. Öneri kuvveti ve kanıt kalitesi (3)

Kategori / Derece	Tanım
Önerinin Kuvveti	
A	Bir önerinin kullanılması veya kullanılmamasını destekleyen iyi kanıt
B	Bir önerinin kullanılması veya kullanılmamasını destekleyen orta derecede kuvvetli kanıt
C	Bir öneriyi destekleyen zayıf kanıt
Kanıt Kalitesi	
I	En az bir randomize, kontrollü çalışmadan elde edilmiş kanıt
II	En az bir randomize olmayan veya olgu kontrol veya kontrolsüz çalışma
III	Saygı duyulan otoritelerin klinik deneyime dayanan fikirlerinden, tanımlayıcı çalışmalar veya uzman komitelerin raporlarından elde edilmiş kanıt

Bu kanıt ve kuvvet düzeyi göz önünde bulundurularak hazırlanan IDSA kılavuzundaki önerilere göre nötropenik hastada ateş ortaya çıktığında öncelikle risk değerlendirmesi yapılmalıdır (AII). Risk grubu hastanın ampirik antibiyotik seçiminde (oral veya parenteral), hastanın hastaneye yatırılarak veya ayaktan takip edilmesinde ve antibiyotik tedavisinin süresinin belirlenmesinde önemlidir (AII).

- ✓ Yedi günden uzun süren nötropeni; sitotoksik kemoterapiyi takiben ANS'nin $<100/\text{mm}^3$ olması; hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı, nörolojik değişiklikler gibi eşlik eden sorunların olması durumunda hastalar yüksek riskli kabul edilir.
- ✓ Nötropenisi 7 günden daha kısa süren ve ek sorunu olmayan hastalar düşük risk grubuna dahil edilir.

Febril nötropeni risk sınıflamasında en geniş kullanılan skarlama sistemi MASCC tarafından önerilen skarlama sistemidir (44). Tablo 2.4'te MASCC skarlama sisteminde kullanılan kriterler gösterilmektedir.

Tablo 2.4. Nötropenik hastalarda risk belirlemeye yönelik MASCC skarlama sistemi kriterleri

ÖZELLİK	SKOR
Hastalığın yaygınlığı (yalnızca biri seçilecek)	
-semptomsuz veya hafif semptomlu	5
-orta derece semptomlu	5
-ağır derece semptomlu	3
Hipotansiyon yok	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yok	4
Geçmişte mantar enfeksiyonu olmayan solid tümör veya hematolojik malignite	4
Parenteral sıvılar gerektiren dehidratasyon yok	3
Ateş başladığında hastane dışında olma	3
Yaş <60	2

Erişkin hastalarda sıklıkla kullanılan MASCC skoru, ANS $500 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ altında olmak şartı ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Burada

maksimum skor 26'dır. Yirmi bir puanın üzerindeki puanlar düşük risk ve altındaki puanlar yüksek risk grubundaki hastaları gösterir (Tablo 2.4). Skor arttıkça morbidite ve komplikasyonlar azalır. MASCC skoru ≥ 21 olan hastalarda toplam komplikasyon ve ölüm oranı sırasıyla %18 ve %3, MASCC skoru < 21 olan hastalarda ise %49 ve %19 bulunmuştur. Özellikle solid tümörlü hastalarda MASCC skoru kullanımının hematolojik kanseri olanlara göre daha yararlı olduğu görülmüştür (44). Düşük riskli hastalarda ciddi komplikasyon gelişme riski %10'dan düşüktür. Ciddi komplikasyonlar; hipotansiyon, solunum yetmezliği, yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı, yaygın damar içi pıhtılaşma, konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma, transfüzyon gerektiren kanama, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır.

Febril nütropenik hastalarda kılavuzlarda belirtilen düşük ve yüksek risk kriterleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir. Mevcut risk sınıflamaları hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış daha ağır kemik iliği supresyonu olan hastaları, direkt olarak düşük risk değerlendirmelerinin dışında bırakıp yüksek riskli hasta olarak değerlendirilmiştir (6).

Tablo 2.5. IDSA ve NCCN kılavuzunda febril nötropenik hastalarda düşük ve yüksek risk kriterleri

	Düşük risk kriterleri	Yüksek risk kriterleri
IDSA kılavuzu	-ANS > 100 hücre/mm³ -AMS > 100 hücre/mm³ -Nötropeni süresi < 7 gün -Akciğer grafisinin normal olması -Kateter giriş yeri, tünel ve cep enfeksiyonu olmaması -Kemik iliği supresyonunun düzeleceğine ilişkin verilerin olması -Remisyonunda kanser -Komorbidite komplikasyonlarının olmaması -Nörolojik veya mental değişiklik olmaması -Karın ağrısı olmaması -Organ disfonksiyonu olmaması -Şok, hipotansiyon, pnömoni, mukozit, diare, perianal enfeksiyon, yaygın selülit veya diğer organ enfeksiyonları, bulantı ve kusma olmaması	-ANS < 100 hücre/mm³ -AMS < 100 hücre/mm³ -Nötropeni süresi > 7 gün -Hemodinamik bozukluk olması -Oral veya gastrointestinal mukozit, ağır diare varlığı -Abdominal ağrı, bulantı, kusma gibi gastrointensinal semptomların olması -Yeni gelişen nörolojik ve mental durumda değişiklik -İntravasküler kateter enfeksiyonu -Yeni gelişen pulmoner infiltrasyon veya hipoksemi ya da altta yatan kronik akciğer hastalığı
NCCN kılavuzu	-Ateşi çıktığında hastanın hastanede yatmıyor olması -Komorbidite yokluğu -Ağır nötropenin (ANS <100 hücre/mm³) 7 günden az olması -Performans durumunun iyi olması -Hepatik ve renal fonksiyonunların iyi olması	-Ateş gelişiminde hastanın hastanede olması -Komorbidite varlığı ya da klinik instabilite -Ağır nötropenin (ANS <100 hücre/mm³) 7 günden uzun olması -Hepatik yetmezlik (karaciğer enzimlerinde 5 kat artış olması) -Renal yetmezlik (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) -Progresif ve kontrolsüz hastalık olması -Grade 3-4 mukozit varlığı -Pnömoni veya diğer kompleks enfeksiyon olması

Erişkin hastalarda IDSA'nın da önerisiyle kullanılan MASCC skorlama sisteminde hastanın kronik obstrüktif akciğer hastalığının olmaması ve yaşının 60 yaş altında olması maddeleri yer aldığı için bu skorlama sisteminin çocuklarda uygulanmasının sağlıklı sonuç vermeyeceği açıktır(46). Çocuklarda en sık görülen kanser tiplerinin hematolojik maligniteler olması; çocuklarda daha yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması; enfeksiyon tipi olarak üst solunum yolu enfeksiyonları ve özellikle viral enfeksiyonların daha sıklıkla görülmesi gibi farklılıklar nedeniyle çocuklara özel skorlama sistemleri geliştirilmesi gerekmektedir (46). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bütün febril nötropenik çocuk hastaların da aynı risk altında olmadığı, birçok değişken risk faktörünün de prognoza etkisi olduğu gösterilmiştir (40, 47, 48). Bu yüzden çocuklara özgü skorlama sistemi geliştirme çabaları halen devam etmektedir.

Kanserli çocuk hastalarda febril nötropenide risk sınıflaması yaş, kanser tipi ve hastalığın durumu gibi hastaya özgül faktörler, kemoterapinin tipi ve zamanı gibi tedaviye özgül faktörler ve başvuru anındaki ateş derecesi, hipotansiyon, mukozit, kan sayımı bulguları ve CRP gibi atağa özgül faktörleri içermektedir (6). Mevcut risk sınıflamalarında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış daha ağır kemik iliği baskılanması olan çocuk hastalar düşük risk değerlendirmelerinin dışında bırakılıp yüksek riskli hasta olarak değerlendirilmiştir. Erişkin odaklı IDSA kılavuzunda belirtilen risk sınıflaması çocuk hastalarda büyük oranda tutarlıdır, ancak pediatrik çalışmalarda yüksek riskli hastalarda komplikasyonları öngörebilmede lökopeni veya trombositopeni derinliği, uzamış nötropeni süresinden daha fazla değerlendirilmiştir (48, 49). 2012 yılında yayınlanan ve 2017'de güncellenen Uluslararası Pediatrik Ateş ve Nötropeni Kılavuzu'nda farklı pediatrik hasta grupları üzerinde tanımlanmış altı düşük risk tabakalandırma şemasına yer verilmiştir (6, 7) (Tablo 2.6). Bu çalışmalar incelendiğinde; tek bir düşük risk öngörme belirtecinin öne çıkarılmasının mümkün olmadığı, herhangi bir belirtecin diğer belirteçlerden daha güvenilir ve isabetli olmadığı görülmektedir (34). Olası sonuçları öngörmek için gerekli kuralların oluşturulması sürecinin uygulamada karşılığının kısıtlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Elde edilen kuralların pratikte uygulanması ve doğrulanması büyük önem taşımaktadır. Bunun yanında, coğrafi doğrulama da önemlidir. Çünkü yerel uygulamalardaki sistemlerdeki ve yaklaşımlardaki farklılıklar kuralların

yeterliliği/geçerliliği üzerine her iki yönde etki edebilir. Bu nedenle, yereldeki hasta gruplarından elde edilen ve benzer çalışmalarla da desteklenen veriler, uygulamada her zaman daha uygun ve kullanışlıdır.

Febril nötropenik çocuk hastalarda klinik risk faktörlerini değerlendiren ve pediatrik febril nötropeni kılavuzunda belirtilen altı çalışmanın birinde febril nötropeni ataklarında AMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'den küçük olması ciddi bakteriyel enfeksiyon riski açısından yüksek risk kategorisine dahil edilmiştir (50). *Alexander ve ark.*'nın yaptığı bir çalışmada febril nötropenik ataklarda hipotansiyon, takipne, hipoksi, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan infiltrasyon, mental durum değişiklikleri, ciddi mukozit, kusma veya karın ağrısı, fokal enfeksiyon, hastanede yatmayı gerektirecek diğer klinik nedenlerin varlığı hastayı ciddi medikal komplikasyonlar gelişmesi açısından yüksek risk grubuna dahil etmektedir (47). *Rondinelli ve ark.*'nın çalışmasında febril nötropenik çocukların 5 yaşından küçük olması, santral venöz kateter varlığı, ateşin $>38.5^\circ\text{C}$ olması, Hb düzeyinin 7 gr/dl 'den küçük olması, üst solunum yolu enfeksiyon bulgularının olmaması ciddi enfeksiyon komplikasyonları açısından yüksek risk faktörleri olarak saptanmıştır (51). *Santolaya ve ark.*'nin yaptığı başka bir çalışmada da ilk 24 saatte CRP düzeyinin 90 mg/l 'den büyük olması, hipotansiyon, trombosit sayısının $50.000/\text{mm}^3$ 'den düşük olması, son kemoterapiden sonra geçen sürenin 7 günden uzun olması ve lösemi tanısının invazif bakteriyel enfeksiyon riskini artırdığı saptanmıştır (48). *Ammann ve ark.*'nin çalışmasında ise kemik iliği tutulumu olması, pre-B ALL, viral enfeksiyon bulgusu olmaması, CRP düzeyinin 50 mg/l 'den büyük olması, WBC' nin $500/\text{mm}^3$ 'den ve Hb'in 7 gr/dl 'den küçük olması, santral venöz kateter varlığı ağır enfeksiyon komplikasyonlarını arttırmıştır (40). Febril nötropenik çocuk hastalarda klinik risk faktörlerini değerlendiren bu çalışmalar Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Febril nötropenik çocuk hastalarda klinik risk faktörlerini değerlendiren çalışmalar

	Hasta ve hastalık ilişkili faktörler	Epizod ilişkili faktörler	Klinik risk faktörü
<i>Rackoff ve ark. (1996)</i>	yok	AMS	AMS $\geq 100/\text{mm}^3$ bakteriyemi düşük risk
<i>Alexander ve ark. (2002)</i>	AML, Burkitt lenfoma, indüksiyon kemoterapisi almakta olan ALL, ilerleyici hastalık, kemik iliği relapsı	Hipotansiyon, takipne/hipoksi, akciğer grafisinde yeni infiltrasyon ortaya çıkması, mental durum değişiklikleri, ciddi mukozit, kusma veya karın ağrısı, fokal enfeksiyon	Belirtilen risk faktörlerinin olmaması ciddi medikal komplikasyonlar açısından düşük risk
<i>Rondinelli ve ark. (2006)</i>	Santral venöz kateter varlığı: 2 puan >5 yaş: 1 puan	Enfeksiyon odağı olması: 4,5 puan ÜSYE olmaması: 2,5 puan Ateş $>38.5:1$ puan, Hb $<7\text{gr/dl}:1$ puan	Toplam skor < 6 ise ciddi enfeksiyon gelişmesi açısından düşük risk
<i>Santolaya ve ark. (2001)</i>	Relaps lösemi Son 7 gün içerisinde kemoterapi almış olmak	CRP ≥ 90 mg/L, Hipotansiyon, trombosit $\leq 50.000/\text{mm}^3$	Belirtilen risk faktörlerinin hiçbirinin olmaması veya yalnız trombosit sayısının düşük olması veya son 7 gün içinde kemoterapi almış olmak; invaziv bakteriyel enfeksiyon gelişmesi açısından düşük risk
<i>Ammann ve ark. (2003)</i>	Kemik iliği tutulumu, Santral venöz kateter, pre-B hücreli lösemi	Viral enfeksiyon bulgularının yokluğu, CRP > 50 mg/L, WBC $\leq 500/\text{mm}^3$, Hb $> 10\text{gr/dl}$	Üç veya daha az risk faktörü = ciddi enfeksiyon açısından düşük risk
<i>Ammann ve ark. (2010)</i>	ALL'den daha yoğun kemoterapi alma: 4 puan	Hb ≥ 9 gr/dl: 5 puan WBC $\leq 500/\text{mm}^3$: 3 puan trombosit $\leq 50.000/\text{mm}^3$: 3 puan	Toplam skor < 9 ise febril nötropeni riski yüksek

Çocuk yaş grubunda yapılan geniş bir meta-analizde çocuk ve genç erişkin yaş grubundaki febril nötropenik hastalarda yapılan tüm çalışmalar incelenmiş ve klinik kriterleri değerlendiren [*Clinical Decision Rules (CDR)*] çalışmaların verileri analiz edilmiştir. Bu meta-analizde yaşları 2 ay ile 22 yaş arasında değişen çocuk ve genç erişkin hastalara ait toplam 2.591 febril nötropeni atağı; ciddi bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişmesi, organ destek tedavilerine (oksijen, pozitif inotrop ajan veya diyaliz gereksinimi) ihtiyaç duyulması, yoğun bakım gereksinimi, ciddi medikal komplikasyonlar, klinik bakım gereksinimi, bakteriyemi ve ölüm açısından incelenmiştir. CDR'nin yaygın kullanılmasından önce yerel doğrulamanın olması gerektiği her popülasyonda kullanılacak en etkili kural üzerinde kayda değer belirsizliğin devam ettiği, tedaviyi optimize etmek için daha güvenilir CDR kriterlerinin geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (52). Yapılan başka bir meta-analizde 3504 hastanın 5127 febril nötropeni atağında çoklu analizlerde enfeksiyon riskini öngörmeye altı farklı değişken öne çıkmaktadır. Bunlar tümör tipi, vücut sıcaklığı, hastanın genel durum bozukluğu, hemoglobin (Hb), ANS ve AMS düzeyleridir. Bu kriterlere göre oluşturulan modele 'Predicting Infectious Complications in Children with Cancer' (PICNICC) adı verilmiştir ve amaç kanserli çocuklarda enfeksiyon komplikasyonlarını öngörmek ve küresel işbirliği içerisinde hastalara yaklaşım sağlamaktır (53). Diğer bir meta-analizde ise hastaların 1 yaşından küçük olması, lösemi tanısı, hastalığın kontrolsüz olması (dirençli veya tekrarlayan), komorbidite varlığı ve tedaviye uyumu veya hastaneye ulaşımı zor olan hastalar yüksek riskli değerlendirilmiş, bunlar dışındakilerin çoğu düşük riskli bulunmuş ve düşük riskli hastaların 24-96 saat içinde düzeldikleri gösterilmiştir (54). *Hakim ve ark.*'nın yaptığı çalışmada lenfoma tanısı, hastanın genel görünümünün kötü olması, ateşin 39 °C ve üstü ve ANS'nin 100 hücre/mm³'den düşük olması bakteriyel enfeksiyon riskini arttırmıştır (41). *Agyeman ve ark.*'nın çalışmasında titreyerek yükselen ateş, Hb'in 9 gr/dl'den büyük olması, trombosit sayısının 50.000/mm³'den düşük olması, yoğun bakım ihtiyacı bakteriyemi açısından yüksek riskli bulunmuştur (55). *Badiei ve ark.*'nın çalışmasında ise hastada trombosit sayısının 20.000/mm³'den düşük olması, ANS'nin 500 hücre/mm³'den düşük olması, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş varlığı, mukozit saptanması, akciğer grafisinde anormal bulguların saptanması hayatı tehdit eden enfeksiyon gelişmesi açısından riski artıran faktörler olarak saptanmıştır (43). Ülkemizde Gülhan

ve ark'nın yaptığı bir çalışmada akut myeloid lösemi, trombositopeni, CRP'nin 9 mg/dl'den yüksek olması ve pnömoni varlığında invaziv bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir (56). Retrospektif yapılan başka bir çalışmada ise lökopeni, ağır nötropeni, kan ve kateter kültüründe üreme varlığı, hipotansiyon, taşikardi ve takipne belirtilerinin bakteriyemi riskini arttırdığı bulunmuştur (57). Yapılan tüm bu çalışmalar kıymetli veriler sunmalarına rağmen henüz çocuk hastalara özgü standart bir risk skorlama sistemi bulunmamaktadır.

2.9. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ

2.9.1. Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi genellikle ateş olmaktadır. Febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni olarak enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek gerekir. Bu hastalarda enfeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu gerekçelerle nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (3, 11, 12). Febril nötropenik hastalarda parenteral uygulanan birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisinin amacı, kan kültürü sonuçları elde edilene kadar geçen sürede olası patojen bakteriler nedeniyle ciddi morbiditenin ve mortalitenin önlenmesidir. Ampirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık enfeksiyon etkeni olan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir.

2.9.2. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Grubuna Göre Tedavi Yaklaşımı

Yayınlanan kılavuzlarda zaman içerisinde gelişen görüşlere göre hastaların enfeksiyon komplikasyonlarının düşük ve yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride

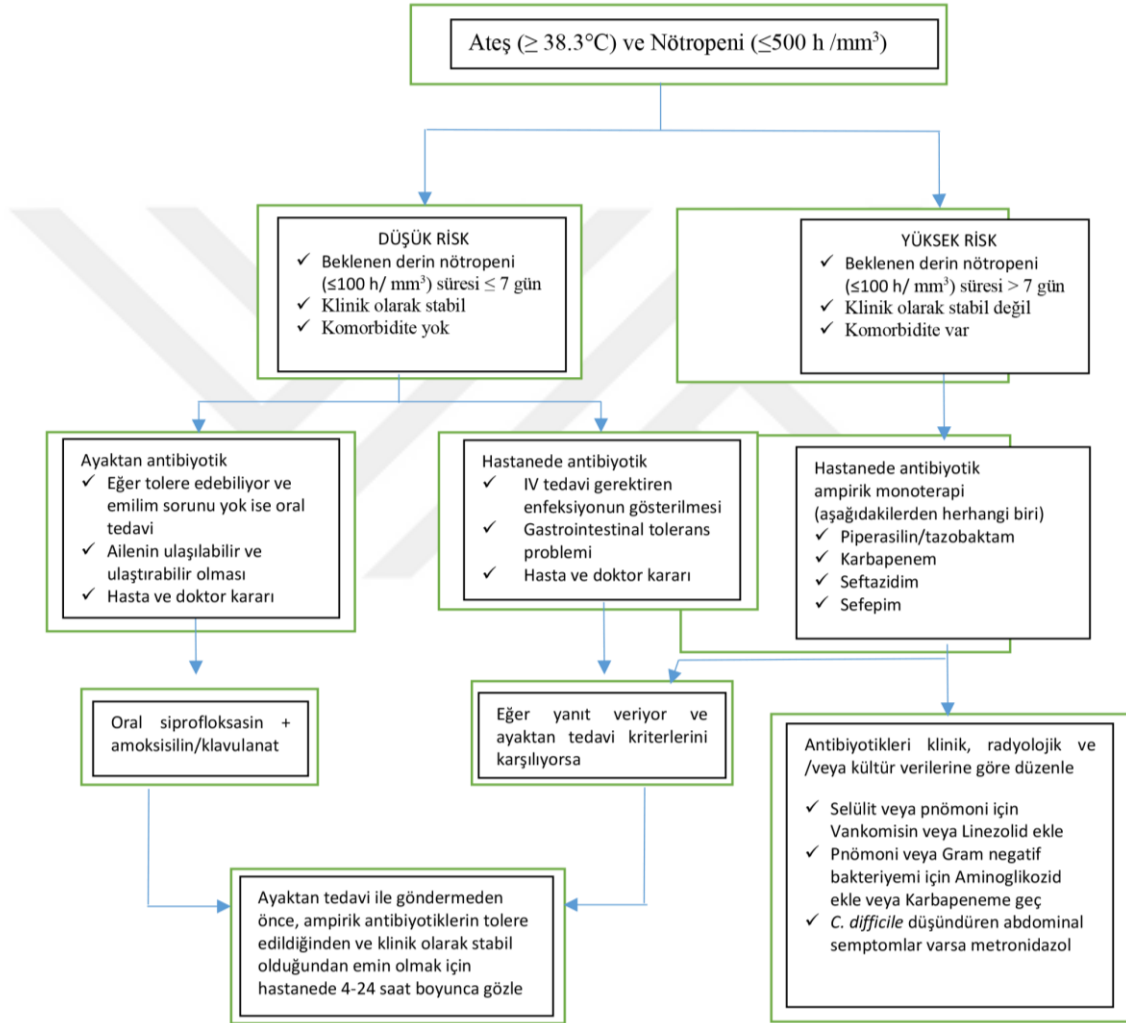
değerlendirmesi ve her grup için farklı ampirik tedavi yaklaşımlarının uygulanmasının etkili olduğu belirtilmiştir (3, 4, 6, 23).

IDSA Kılavuzu'nda düşük ve yüksek riskli hastalarda tedavi yaklaşımı Şekil 2.1'de gösterilmiştir (3). Yüksek risk grubu olarak sınıflandırılan hastalar hastaneye yatırılmalı ve ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavide, tek başına sefepim gibi bir anti-psödomonal beta-laktam veya bir karbapenem veya piperasilin/tazobaktam seçilebilir (A-I). Tekli başlangıç rejimi alıyorken, komplikasyonlar (hipotansiyon, pnömoni gibi) olması durumunda veya şüpheli/kesinleşmiş antimikrobiyal direnç söz konusu ise diğer antibiyotikler (aminoglikozidler, florokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebilir (B-III). Vankomisin veya aerobik gram-pozitif koklara etkili olan diğer antibiyotiklerin, başlangıç ampirik rejiminde yer alması önerilmemektedir (A-I). Klinik olarak stabil olan bir hastada ateşin açıklanamayan bir şekilde sürmesi, başlangıç antibiyotik rejiminde ampirik bir değişiklik yapılmasını nadiren gerektirir. Eğer bir enfeksiyon odağı tespit edilirse antibiyotikler buna uygun şekilde düzenlenmelidir (A-I). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların antimikrobiyal tedavileri dirençli gram-negatif, gram-pozitif, anaerobik bakterileri ve mantarları kapsayacak şekilde genişletilmelidir (A-III). Düşük risk grubu olarak sınıflandırılan febril nötropenik hastalarda ise eğer ağızdan alabiliyor ve gastrointestinal emilim sorunu yoksa oral amoksisilin/klavulanat ve oral siprofloksasin ile ayaktan tedavi uygulanabilir. Ancak ayaktan tedavi başlanmadan önce ampirik antibiyotiklerin alınabildiğinden ve hastanın klinik olarak stabil olduğundan emin olmak için 4-24 saat boyunca hastanın hastanede gözlenmesi önerilmektedir.

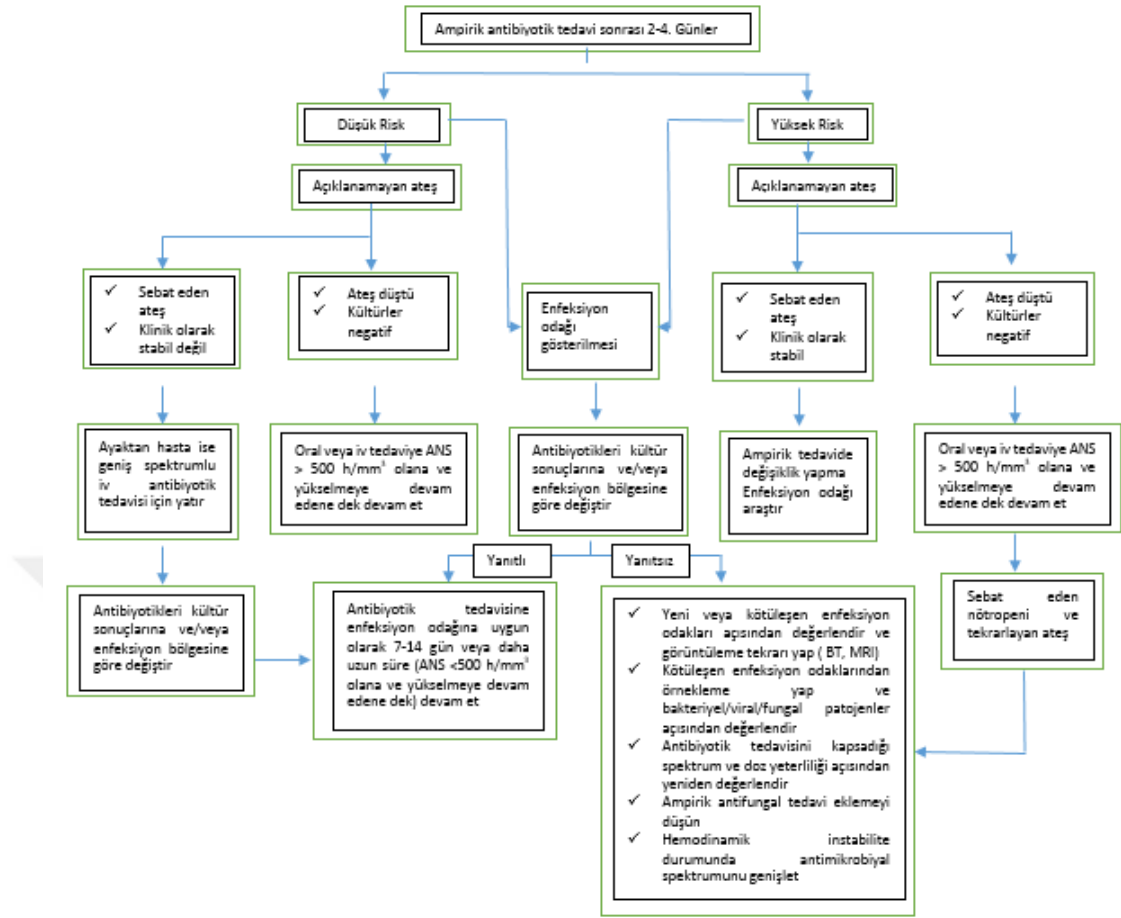
Febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavi sonrası 2-4. günlerde değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı ise Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

Antibiyotik rejiminde yapılacak modifikasyonlar, hastanın kliniğine ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağına ve izole edilmiş mikroorganizmanın duyarlılık sonuçlarına uygun olarak yapılmalıdır (A-I) (3, 4, 58). Antibiyotikler kültür sonuçlarına ve/veya enfeksiyon bölgesine göre değiştirilmesine rağmen eğer tedaviye yanıt alınamazsa, yeni veya kötüleşen enfeksiyon odakları açısından değerlendirilip görüntüleme tekrarı, kötüleşen enfeksiyon odaklarından bakteriyel, viral

ve fungal patojenler için tekrar örnekleme ve kültür yapılmalıdır. Hemodinamik stabil olmayan hastalarda antimikrobiyal tedavi spektrumu genişletilmelidir. Ampirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte 4-7 günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı saptanmayan yüksek riskli febril nötropenik hastalar ampirik antifungal tedavi almaya adaydır (A-II) (3).



Şekil 2.1. IDSA kılavuzunda risk grubuna göre tedavi yaklaşımı



Şekil 2.2. IDSA kılavuzuna göre 2-4. günlük antibiyotik tedavisi sonrası yeniden değerlendirme

2.9.2.1. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Çocuklarda Tedavi Yaklaşımı

Günümüzde, pediatrik yüksek riskli febril nötropeni vakalarında antipsödomonal etkinliği olan β -laktam antibiyotik veya antipsödomonal etkinliği olan bir karbapenemle monoterapi önerilir (A-I) (6, 7, 59, 60). İkinci bir gram-negatif etkili ajanı veya glikopeptidi (vankomisin) eklemeyi klinik olarak stabil olmayan, dirençli bir enfeksiyondan şüphelenilen hastalar veya yüksek dirençli patojen oranlarına sahip merkezler için saklamak bugün için kabul edilen yaklaşımdır (B-I). Dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepim de febril nötropenik çocuklar için uygun bir başlangıç tedavi seçeneği olabilir (61, 62). Ampirik antibiyotik seçimleri merkezin mikrobiyal direnç paternlerinin ışığında yapılmalıdır. Monoterapi, yüksek direnç oranlarına sahip

merkezlerde uygun olmayabilir. Tedavinin 24-72. saatinden sonra ateşi devam eden ancak klinik olarak stabil olup, klinik bulguları düzelme eğiliminde olan çocuklarda başlangıç tedavisinde değişiklik yapılması tercih edilmemektedir (C-I). Bununla beraber, yeterli klinik düzelmesi olmayan veya klinik olarak stabil olmayan çocuklarda ise ampirik antibiyotik tedavisinin gram-negatif, gram-pozitif ve anaerob bakterileri kapsayacak şekilde genişletilmesi önerilmektedir (C-I) (59).

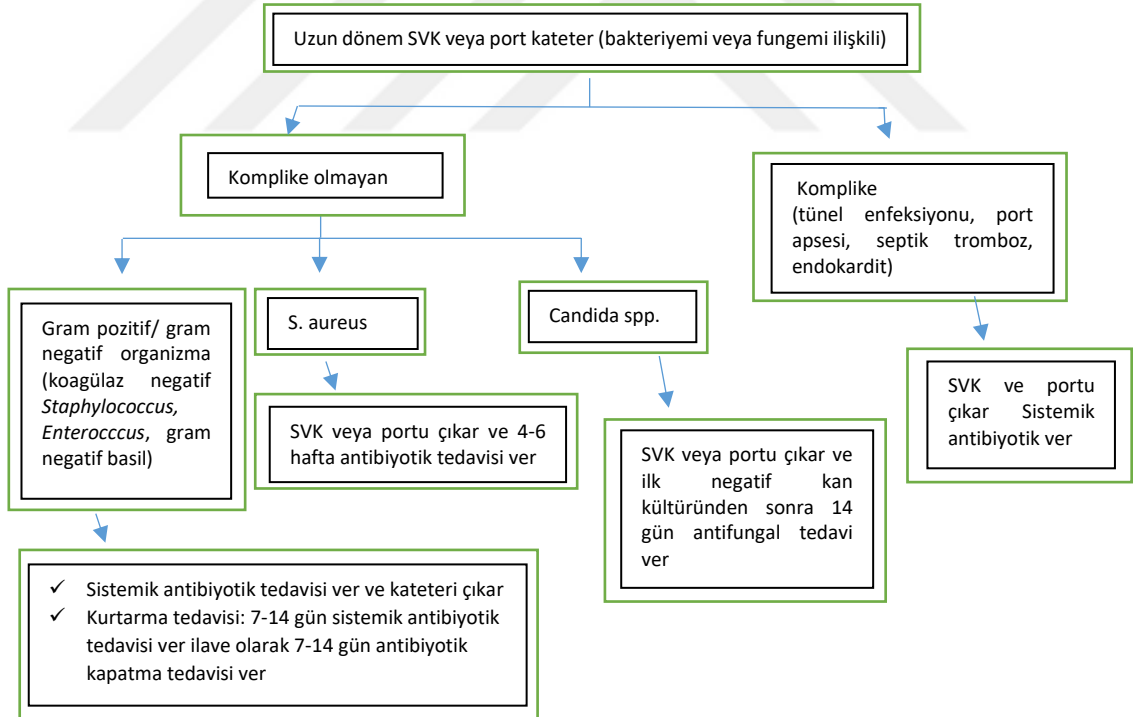
2.9.2.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Çocuklarda Tedavi Yaklaşımı

Düşük riskli febril nötropenik çocuklarda eğer çocuk uygulanan antibiyotiği güvenilir bir şekilde alabilecekse ve kusmuyorsa, günlük çok yakın takip edilebilecekse oral antibiyotik uygulaması düşünülebilir (6). Ampirik tedavi olarak oral tedavinin tercih edilmesi maliyeti düşürür, hastane enfeksiyonu riskini azaltır, kateter kullanımı ve kateterle ilişkili enfeksiyon olasılığını azaltır. Oral antibiyotik tedavisi aynı zamanda hastane dışı tedavi şansı vererek hastaların hastanede yatış süresini de azaltır. Düşük riskli febril nötropenik çocuk hastalarda tedavinin başlangıcından itibaren 24 saat içinde başlanan parenteral ve oral tedaviyi karşılaştıran prospektif çalışmalarda kullanılan oral ajanlar tek başına florokinolon (yedi çalışma, n=851), florokinolon ve amoksisilin-klavulanat birlikte (üç çalışma, n=159) ve sefiksim (bir çalışma, n=45) olmuştur. Oral antibiyotik verilen 676 çocuk arasında tedavi başarısızlığı açısından (tedavi değişikliği dahil) herhangi bir fark bulunmamış ve hiç enfeksiyon ilişkili ölüm olmamıştır (63). Diğer bir çalışmada 169 çocuk hastadan düşük riskli febril nötropenik olan çocuklar (n=41) hastane dışında oral levofloksasin ile tedavi edilmiş olup 38 vakada başarı elde edilmiş, bu grupta hiç mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır (64). Ülkemizde ekonomik ve sosyal sorunlar nedeniyle hastaların hastaneye ulaşmasında ve tedaviye uyumda güçlüklerle karşılaşılabileninden düşük riskli pediatrik febril nötropenik hastaların ayaktan takibi az sayıda seçilmiş hastada uygulanabilir.

2.9.3. Kateter İlişkili Enfeksiyonlarda Tedavi ve Yaklaşım

2.9.3.1. Kateter Çıkarılma Endikasyonları

Standart kateter kültür yöntemi, kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Bunun dezavantajı kateterin çıkartılması nedeniyle kullanılmakta olan damar yolu erişiminin kaybıdır. Kateterleri çıkartmadan tanıya gitmek için yöntemler geliştirilmektedir. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur (3, 10). Tünel ya da subkütan tünel enfeksiyonu tekrarlıyorsa, 2-3 günlük tedaviye yanıtızsza, septik emboli, hipotansiyon varsa, kateter tıkanmışsa, atipik mikobakteri enfeksiyonu ve *Bacillus spp.*, *P. Aeruginosa*, *S. Maltophilia*, *C. Jeikeium*, VRE üremesi varlığında, *Candida spp.*, *Acinetobacter spp.* bağlı kandidemi durumlarında kateterin çıkarılması uygundur (65).



Şekil 2.3. IDSA kılavuzuna göre kateter enfeksiyonlarında tedavi yaklaşım algoritması

2.9.3.2. Kateter Enfeksiyonlarında Antibiyotik Kilit Tedavisi

Antibiyotik kilit tedavisi, kateter enfeksiyonunda kateter lümeni içine yüksek konsantrasyonda antibiyotik verilmesini içeren bir sterilizasyon yöntemidir. Bu tedavi yöntemi monoterapi olarak kullanılmamalıdır, sistemik antimikrobiyal tedavi ile birlikte verilmesi önerilir. Antibiyotik kilit tedavisinde verilen antibiyotiğin 48 saatten fazla beklememesi, tercihen 12-24 saatte bir verilmesi önerilir (3).

2.10. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ SÜRESİ VE TABURCULUK ZAMANI

Febril nütropenik hastalarda ampirik tedavinin süresi hastanın klinik durumuna ve nütropeni süresine bağlıdır. IDSA kılavuzuna göre febril nütropenik hasta ampirik tedavi başladıktan sonra her gün yakın takip edilmeli, 72. saatte tedavi planı için yeniden değerlendirilmelidir. Yetmiş ikinci saatte ateşi düşmüş, enfeksiyon etkeni bulunamamış, genel durumu iyi ve enfeksiyon tablosu düzelmiş ise oral antibiyotiğe geçilebilir. Hasta yüksek risk grubunda ise aynı antibiyotik tedavisi ile devam edilmelidir. Enfeksiyon etkeni bulundu ise etkene yönelik antimikrobiyal tedavi düzenlenmeli ve klinik tablosu düzeltilip tekrarlayan kültürlerde üreme olmayana dek en az 10-14 gün antibiyoterapisine devam edilmelidir (10).

Günümüzde febril nütropeni tedavisinde en az 24 saattir ateşsiz izlenen, 48. saatte kan kültüründe üreme olmayan ve kemik iliği iyileşmesi bulguları olan tüm çocuk hastalarda ampirik antibiyoterapinin kesilmesi önerilmektedir (7). Düşük riskli febril nütropenik çocuklarda daha kısa tedavi süreleri ve erken taburculuk mümkün olabilir (40, 66). En az ≥ 72 saat boyunca intravenöz antibiyotik tedavisi almış, ≥ 24 saat boyunca ateşsiz izlenen ve enfeksiyon kaynağı bulunamayan düşük riskli hasta gurubunda kemik iliği iyileşmesine bakılmaksızın yakın takip sağlanabiliyorsa antibiyotik tedavisi kesilerek taburcu edilebilir (7). Retrospektif yapılan bir çalışmada 56 hastanın 84 febril nütropeni atağı FUO olarak değerlendirilip hastalar en az 24 saat ateşsiz izlem ve 72 saat intravenöz antibiyoterapi sonunda ANS'den bağımsız olarak taburcu edilmiştir. Hastaların hiçbirinde tekrar hastaneye yatış, ölüm ve majör

komplikasyon görülmemiştir (67). Literatürdeki diğer bir çalışmada nötropenisi 7 günden fazla süren 33 hasta, ANS 500 /mm³'e ulaşması beklenmeden taburcu edilmiş, yalnızca iki hasta ateş nedeniyle yeniden hastaneye yatırılmıştır. Her iki hastada da oral antibiyotiklere rağmen kötüleşen bir lokal enfeksiyon kaynağı mevcut olup tekrar hastaneye yatışlarında lokal enfeksiyonun düzelmesiyle taburcu edilmiştir. Bu çalışma, dikkatli seçilmiş düşük riskli febril nötropenik grubunda uzamış nötropeni varlığında nötropeniden çıkması beklenmeden güvenle taburculuğun mümkün olabileceğini doğrulamaktadır (68). Prospektif bir çalışmada 30 hastanın 88 febril nötropeni atağında, klinik ve mikrobiyolojik enfeksiyon tanımlanmamış ataklarda hastalar ortalama süresi 3 günde taburcu edilmiş, iki hasta tekrar febril nötropeni atağıyla hastaneye yatırılmış ve komplikasyonsuz taburcu edilmiştir. Kemoterapi ilişkili febril nötropenide, ateş odağı olmayan çocuklarda genel durumu iyi ve ateşsiz 24 saat izleniyorsa kemik iliği iyileşmesine bakılmaksızın taburculuğun planlanabileceği gösterilmiştir (69). Çocuk hasta grubunda yapılan diğer bir prospektif çalışmada bakteriyel etken saptanamayan febril nötropenik ataklarda tedavi ortalama üç günde kesilmiş ve tedavi kesilmeyen ataklarla yaş, cinsiyet, onkolojik tanı, kemoterapi durumu ve başlangıçtaki nötrofil sayıları karşılaştırıldığında semptomların düzelmesinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. *Santoloya* ve ark.'nın yaptığı bu çalışmayla da bakteriyel etken saptanamayan febril nötropenik ataklarda üçüncü günde antibiyotik tedavisini kesmenin güvenli olduğu doğrulanmıştır (70). *Hodgson* ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise febril nötropenik çocuklarda taburculuk için standart kriterler kullanılmamasına rağmen klinisyenlerin seçilmiş düşük riskli hastalarda ANS $\leq 500/\text{mm}^3$ olsa bile intravenöz antimikrobiyal tedaviyi kesebileceği önerilmiştir (71).

Oral alabilen ve yeterli gastrointestinal emilimi olan çocuklarda intravenöz tedaviden oral tedaviye geçiş ve hastaneden taburcu olma kararı hastanın klinik durumuna göre verilmelidir. Hastaneden taburcu edildikten sonra oral tedavinin başlamasından 48 saat sonra tekrarlayan ateşi olan çocuklar tekrar hastaneye yatırılmalı ve yüksek riskli hasta olarak yönetilmelidir (5). Literatürdeki çalışmalarda intravenöz tedaviden oral tedaviye geçmek için aşağıdaki kriterler güvenle kullanılmıştır (68, 72-75).

- Hastanın 24 saatten fazla ateşsiz izlenmesi
- Hastanın en az 48-72 saat intravenöz antibiyotik tedavi alması
- Klinik durumun stabil olması ve iyi görünüm
- Kan kültüründe üreme olmaması
- Kontrol altında olan lokal enfeksiyon varlığı
- ANS > 100 hücre/mm³ olması ve kemik iliği iyileşme bulguları (ANS, AMS veya trombosit sayısında sürekli artış olması)

Mikrobiyolojik veya klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonu olan çocuklar için enfeksiyon bölgesinden alınan kültür sonucu duyarlılığına göre oral tedavi rejimi belirlenir. Tanımlanmış enfeksiyonu olmayıp oral tedaviye geçilen çocuk hastalarda sefiksim, siprofloksasin (ve/veya amoksisilin-klavulanat ile birlikte) veya levofloksasin antibiyotiklerden birinin kullanılması önerilmektedir (76, 77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi, Çocuk Onkolojisi Servisi'nde Haziran 2018 ile Haziran 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya lenfoma ve solid tümör tanısı olan ve febril nötropeni nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Bölüm 92 Çocuk Onkoloji servisinde izlenen çocuk hastalar alınarak bu hastaların febril nötropenik ataklarına ait özellikler prospektif olarak incelenmiştir.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- 1 aydan büyük, 18 yaşından küçük,
- Lenfoma ve solid tümör tanısı ile kemoterapi almakta olan,
- Başvuru anında ANS 500 hücre/mm³'ün altında olan veya 500-1000 hücre/mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500 hücre/mm³'ün altına düşmesi beklenen,
- Timpanik yolla bir kez 38.3 °C veya üzerinde veya 1 saatten uzun bir süre 38 °C veya üzerinde ateşi olan,
- Ayaktan başvurusunda febril nötropeni tanısı alarak Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Bölüm 92 Çocuk Onkolojisi servisine yatırılan veya kemoterapi aldıktan sonra yatarak izlenmekte iken febril nötropeni gelişen hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.2.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- 18 yaşından büyük,
- Lösemi ve benzer hematolojik malignensi tanısı olanlar,

- Kendisinin veya ailesinin çalışmaya katılmama isteği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Lenfoma ve solid tümör tanısı olan çocuk hastalar Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Çocuk Onkolojisi Polikliniği'ne başvurdıkları sırada veya Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Çocuk Onkolojisi Servisi'nde yatmakta iken nötropenik ($ANS < 500$ hücre/ mm^3) oldukları veya $ANS 500-1000$ hücre/ mm^3 arasında olup, 48 saat içinde 500 hücre/ mm^3 'ün altına düşmesi beklenen dönemde en az 1 saat süreyle ≥ 38 °C veya bir kez ≥ 38.3 °C ateşleri olduğunda bu vakalara en az birer kan ve kateter kültürü alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri (piperasilin-tazobaktam, meropenem, sefepim veya odağa yönelik) başlandı. Ateşin 48-72. saatte devam etmesiyle birlikte veya atağın başlangıcında klinik durum kötülüğü, dirençli patojen şüphesi veya kateter enfeksiyonu şüphesi olduğunda uygun tedavi değişikliği yapıldı. Hasta başına bir veya daha fazla febril nötropenik atak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada veri toplama aracı olarak hasta takip formu kullanılmış olup Ek-1'de gösterilmiştir. Bu formda febril nötropeni atağındaki hastalarla ilgili demografik özellikler (ad-soyad, yaş, cinsiyet), ateşin nerede çıktığı (ev, hastane), primer onkolojik tanı, primer hastalık durumu (remisyon, tekrarlayan/dirençli), komorbid durumlar, uygulanan kemoterapi protokolü ve kür sayısı, son kür bitiminden sonra geçen süre, önceki nötropenik ateş atak sayısı, G-CSF ve antimikrobiyal profilaksi kullanımı, port kateter varlığı, enfeksiyon tipi (nedeni bilinmeyen ateş, klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon), atak başlangıcındaki ateş değeri, fizik muayene bulguları (genel durum, hipotansiyon/şok varlığı, kapiller dolum zamanı, mukozit, anal ülserasyon), en yüksek ateş değeri, ateşli gün sayısı ve nötropeni süresi kaydedildi.

Hastaların atak başlangıcındaki hemoglobin, lökosit, mutlak nötrofil ve monosit sayıları, trombosit sayısı, CRP, ESH gibi laboratuvar parametreleri, kan

kültürü, kateter kültürü, idrar kültürü, solunum yolu sürüntüsünden viral PCR inceleme sonucu, ataklarda kullanılan antibiyotikler, modifikasyon süresi, antibiyotik kesilme ve taburculuk süreleri hasta takip formuna kaydedildi. Çalışma süresince hasta takip formunda yer alan parametreler aynı hastaya ait farklı febril nötropeni atakları olduğu için her bir atak için ayrı olarak dolduruldu.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 22.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (dağılım aralığı) ile nitel değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Nitel değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki'den fazla bağımsız grup arasında sayısal veriler Kruskal-Wallis non-parametrik varyant analizi ile karşılaştırıldı. Febril nötropenik ataklarda taburculuk süresini bağımsız olarak belirleyen parametrelerin tespiti için öncelikle tek değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Anlamlı bulunan değerler daha sonra çok değişkenli lineer regresyon modeline konularak *backward* yöntemi ile nihai regresyon modeli tespit edildi. Lineer regresyon modeli kurulurken test varsayımları kontrol edildi. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

2.5. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: GO 18/445).

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Çocuk Onkoloji servisinde Haziran 2018 ile Haziran 2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen toplam 88 lenfoma ve solid tümörlü çocuk hastanın 142 febril nötropenik atağı çalışmaya alınmıştır.

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan 88 hastanın tanı anında ortalama yaşı 7.3 yıl (± 4.7), ortanca yaşı 6.8 (0.4-17.2) yıl olup, hastaların %8'i 1 yaş altında, %41'i 5 yaş altında idi. Hastaların %54.5'i erkek, %45.5'i kız olup erkek/kız oranı 1.2 (48/40) idi (Tablo 4.1). Çalışmaya dahil edilen hastaların %60.2'si Ankara dışında ikamet ediyordu.

Febril nötropenik atak anında hastaların %19.3'ü lenfoma, %80.7'si solid tümör tanısıyla izlenmekte idi. Lenfomalardan en sık non-Hodgkin lenfoma, solid tümörlerden en sık nöroblastom ve yumuşak doku sarkomlarının febril nötropenik atak ile izlendiği görüldü. Diğer tümör tanıları Tablo 4.2'de verilmiştir. Hastalardan biri ALL'ye sekonder osteosarkom, diğeri ise AML'ye sekonder rabdomiyosarkom nedeniyle tedavi edilmekte idi. Hastaların %20.4'ünde tanıda kemik iliği tutulumu vardı. Değerlendirmeye alınan hastaların %80.7'si remisyonda izlenmekte olup, %19.3'ü tekrarlayan/dirençli tümör nedeniyle tedavi edilmekte idi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan % 54.5'inin port kateteri vardı, %45.5'inin herhangi bir santral damar yolu bulunmamakta idi.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Özellik	n (%)
Hasta sayısı	88
Cinsiyet (Kız/Erkek)	40 (45.5) / 48 (54.5)
Yaş	
Ortalama $\pm$ SD	7.37 $\pm$ 4.7
Ortanca (aralık)	6.8 (0.4-17.2)
Onkolojik tanı	
Lenfoma	17 (19.3)
Solid tümör	71 (80.7)
Hastalık durumu	
Remisyon	71 (80.7)
Tekrarlayan/dirençli hastalık	17 (19.3)

Tablo 4.2. Hastaların primer tümör tanılarına göre dağılımı

	n	%
Lenfoma	17	19.3
Non-Hodgkin lenfoma	16	18.1
Hodgkin lenfoma	1	1.1
Solid tümörler	71	80.7
Nöroblastom	17	19.3
Rabdomiyosarkom	14	15.9
Ewing sarkom	9	10.2
Santral sinir sistemi tümörü	8	9
Osteosarkom	7	7.9
Germ hücreli tümörler	4	4.5
Retinoblastom	3	3.4
Hepatoblastom	2	2.2
Wilms tümörü	2	2.2
Diğerleri	5	5.6

Febril nötropenik hastaların 18'inde (%20.5) komorbid durum mevcuttu. Bunlar arasında en sık tedavilere sekonder gelişen nefrotoksisite (5 hasta, %27.7) saptandı. Diğer hastalarda hepatotoksisite, solunum yetmezliği, pıhtılaşma bozukluğu ve immün yetmezlik gibi eşlik eden hastalıklar mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Eşlik eden hastalıklar

Komorbid durum	n	%
Nefrotoksisite	5	27.7
Hepatotoksisite	4	22.2
Solunum yetmezliği	3	16.6
Pıhtılaşma bozukluğu	3	16.6
İmmün yetmezlik	3	16.6

Çalışmaya alınan febril nötropenik ataklarda hasta başına atak sayısı 1-5 (ortanca 1) arasında değişmekteydi. Hastaların % 59.1'i yalnızca bir febril nötropenik atak verisiyle çalışmaya dahil edilirken, %27.2'si (24 hasta) iki febril nötropenik atak, %7.9'u (7 hasta) üç febril nötropenik atak, %4.5'i (4 hasta) dört febril nötropenik atak ve bir hasta beş febril nötropenik atak ile çalışmaya dahil edildi. Febril nötropeni ataklarından 111'inde (%78.2) hastalar hastane dışında, 31'inde (%21.8) hastanede yatmakta iken tanı aldı.

Hastaların aldıkları son kemoterapiden febril nötropenik atak başlangıcına kadar geçen süre ortanca 7 gündü. Hastaların 54'ü (%38) doksorubisin ve alkilleyici ajanları birlikte içeren tedavi almıştı. Takibinde sıklık sırasına göre atakların %22.5'inde platin ve alkilleyici ajanları birlikte içeren, %10,4'ünde platin ağırlıklı, %9.2'sinde alkilleyici, %6.3'ünde doksorubisin ve platin grubu ajanları birlikte içeren, %13.4'ünde ise diğer kemoterapötik ajanlar kullanılmıştı. Febril nötropenik atak başvurusunda hastaların 60'ında (%42) profilaktik G-CSF kullanılmakta idi. Antimikrobiyal profilaksi alan hasta yoktu.

Febril nötropenik ataklarda hastaların ateşli izlem süresi ortanca 2 (1-16) gün, nötropeni süresi ortanca 3 gün (1-12) idi. Febril nötropenik hastalar ortanca 7 gün (3-25 gün) antibiyotik tedavisi aldıktan sonra taburcu edildi (Tablo 4.4). İzleminde ilk 48-72 saat sonunda ateşi devam eden, hemodinamik olarak stabil olmayan veya kültüründe üreme saptanan 67 hastada (%47) ortanca ikinci günde (1-12 gün) antibiyotik değişikliği yapıldı. Taburcu edildikten sonra tekrar 24-48 saat içinde tekrarlayan ateş nedeniyle yatırılan yalnız bir hasta (%0.7) oldu. Bu yatışında yüksek riskli olarak değerlendirilen hasta yeniden antibiyoterapi sonrasında komplikasyon gelişmeden taburcu edildi. İzleminde antibiyotik rejim değişikliği yapılan hastalar ortanca 10 günde, değişiklik ihtiyacı olmayan ve monoterapi ile tedavisine devam edilen hastalar ortanca 5 günde taburcu edildi ($p < 0.001$).

Tablo 4.4. Febril nötropenik atakların özellikleri

Özellik	Ortanca (aralık)
Hasta başına düşen atak sayısı	1 (1-5)
Kemoterapi bitiminden sonra geçen süre (gün)	7 (0-22)
Ateşli izlem süresi (gün)	2 (1-16)
Nötropeni süresi (gün)	3 (1-12)
Taburculuk süresi (gün)	7 (3-25)

4.1.1. Demografik Veriler İle Taburculuk Zamanı Arasında İlişki

Febril nötropenik ataklarda hastaların demografik verileri ile taburculuk zamanı arasındaki ilişki Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Lenfoma tanılı hastalarda solid tümörlü hastalara göre yatış süresi daha uzun olarak saptandı ($p=0.008$). Lenfomalı hastalar febril nötropeni ataklarında ortalanca 8.5 günde (4-25) taburcu edilirken, solid tümör tanısı olan hastalar ortalanca 6 günde (3-21) taburcu edildi. Kanserle beraber eşlik eden hastalığı olan hastaların taburculuk süresi daha uzundu ($p=0.013$). Komorbid durumu olan hastalar ortalanca 10 günde (4-25), komorbid durumu olmayan hastalar ise ortalanca 7 günde (3-21) taburcu edildi. Febril nötropeni ataklarında kateteri olmayan hastaların daha erken taburcu edildikleri kateteri olan hastalarda ise hastanede yatış süresinin uzadığı görüldü ($p=0.039$). Kemik iliği tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre hastanede yatış süresi daha uzun olarak saptandı ($p=0.006$). Febril nötropenik atağı hastanede yatışı döneminde olan hastalar ortalanca 11 günde (5-18) taburcu edilirken, hastane dışında ateşlenen hastalar ortalanca 6 günde (3-25) taburcu edildi. Atak döneminde hastanede olmanın taburculuk süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzattığı saptandı ($p<0.001$). Tekrarlayan ve dirençli hastalığı olan hastalarda, remisyonda hastalığı olanlara göre febril nötropeni ataklarında daha uzun süreli yatış olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.185$). Hastaların cinsiyetine göre taburculuk zamanı değerlendirildiğinde kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.67$). Atak döneminde 1 yaş altında ve 1 yaş üstünde olan hastalar ortalanca 7 günde taburcu edildi, iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.66$). Hastaların aldıkları kemoterapi

tipine göre taburculuk zamanı ilişkisine bakıldığında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.123).

Tablo 4.5. Hastaların demografik verilerinin taburculuk zamanına etkisi

	Ortanca gün (aralık)	p
Cinsiyet		
Kız	7 (3-21)	0.67
Erkek	7 (3-25)	
Yaş		
≤1 yaş	7 (3-14)	0.66
>1 yaş	7 (3-25)	
Komorbid durum		
Var	10 (4-25)	0.013
Yok	7 (3-21)	
Onkolojik Tanı		
Lenfoma	8.5 (4-25)	0.008
Solid tümör	6 (3-21)	
Kateter varlığı		
Var	7 (3-25)	0.039
Yok	6 (3-15)	
Hastalık durumu		
Remisyon	7 (3-18)	0.185
Tekrarlayan / dirençli	7.5 (4-25)	
Kemik iliği tutulumu		
Var	8.5 (4-25)	0.006
Yok	7 (3-18)	
Yer		
Hastane	11 (5-18)	< 0.001
Hastane dışı	6 (3-25)	
Kemoterapi Tipi		
Alkilleyici	4 (3-15)	0.123
Platin	7 (3-14)	
Doksorubisin + Alkilleyici	7 (4-17)	
Platin + Alkilleyici	7 (3-21)	
Doksorubisin + Platin	6 (4-12)	

4.2. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Febril nütropenik ataklarda hastaların başvuru ateş değeri 38.6 °C (38-40.2) idi. Atakların %31'inde hastaların başvuru anında ateşi 39 °C ve üstündeydi. Hastaların %21'inde genel durum kötülüğü, %11'inde hipotansiyon ve kapiller dolum zaman uzunluğu birlikte mevcuttu. Hastaların %10'unda takipne görülürken öksürük ataklara en sık eşlik eden belirtiydi (%17.6). Kemoterapiye bağlı oral mukozit 39 (%27.4) atakta, anal ülserasyon ise 11 (%7) atakta mevcuttu. Febril nütropeni ataklarında mukozitlerin çoğunluğu (%66.6) 2-4. derece mukozitti. Hastaların 38'inde (%26.7) ciddi enfeksiyon bulguları mevcuttu (Tablo 4.6). Ciddi enfeksiyonu olan hastaların 18'inde (%46.5) kateter ilişkili enfeksiyon, 10'unda (%25) pnömoni, 5'inde (%12.8) sepsis, ikisinde (%5) port cebi enfeksiyonu, ikisinde (%5) tifilit, birinde menenjit saptandı. Santral sinir sistemi tümörü olan hastalardan biri ilerleyici hastalığına bağlı solunum yetmezliğinden dolayı mekanik ventilatör altında solunum desteğiyle izlendi.

Tablo 4.6. Ataklarda hastaların klinik belirti ve bulgularının dağılımı

Belirtiler	n	%
Ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$	45	31.2
Genel durum kötülüğü	31	21.8
Öksürük	25	17.6
Takipne	15	10.5
Kapiller dolum zamanı uzunluğu (>2 sn)	16	11.2
Hipotansiyon	16	11.2
Oral mukozit	39	27.4
Anal ülserasyon	11	7

4.2.1. Klinik Belirti ve Bulguların Taburculuk Zamanı ile İlişkisi

Febril nütropeni ataklarda başvuru anında ateşi $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olan hastalar ortalama 10 günde (4-25), ateşi $< 39^{\circ}\text{C}$ olan hastalar ortalama 6 günde (3-21) taburcu edildi. Başvuru ateşinin yüksekliği ile taburculuk zamanı uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Genel durumu iyi olan hastalar ortalama 6 günde (3-17), genel durumu kötü ve düşkün olan hastalar ortalama 13 günde (7-25) taburcu edildi.

Hipotansiyon ve kapiller dolum zamanı uzun olan febril nötropeni ataklarında hastalar ortalanca 12 günde (7-25), normotansif ve kapiller dolum zamanı normal olan hastalar ise ortalanca 6 günde (3-21) taburcu edildi. Genel durumu kötü, hipotansif ve kapiller dolum zamanı uzun olan hastalarda hastanede yatış süresinin uzadığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.7). Ciddi enfeksiyon bulguları (sepsis, menenjit, pnömoni, kateter ilişkili enfeksiyon, port cebi enfeksiyonu, tifilit) olan hastalar ortalanca 12 günde (7-25), ciddi enfeksiyon bulguları olmayan hastalar ortalanca 6 günde (3-17) taburcu edildi ($p<0.001$). Febril nötropeni ataklarında 1. derece mukoziti olan hastaların 2-4. derece mukoziti olanlara göre daha erken taburcu edildiği istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.02$). Anal ülserasyon olanlar ve olmayanlar arasında taburculuk zamanı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.11$).

Tablo 4.7. Febril nötropeni ataklarında klinik belirti ve bulguların taburculuk zamanına etkisi

Belirti ve Bulgular	Ortanca (aralık) (gün)	<i>p</i>
Ateş		
<39 °C	6 (3-21)	<0.001
≥39 °C	10 (4-25)	
Genel durum		
İyi	6 (3-17)	<0.001
Kötü	13 (7-25)	
Hipotansiyon		
Yok	6 (3-21)	<0.001
Var	12 (7-25)	
Kapiller dolum zamanı		
Normal	6 (3-21)	<0.001
Uzun (>2sn)	12 (7-25)	
Ciddi enfeksiyon bulguları		
Yok	6 (3-17)	<0.001
Var	12 (7-25)	
Mukozit		
1. derece	5 (3-14)	0.02
2-4. derece	8 (5-25)	
Anal ülserasyon		
Yok	7 (3-21)	0.11
Var	7 (4-25)	

4.3. ENFEKSİYON TİPİ

Tüm atakların 60'ında (%42.3) ateşin odağı tespit edilemezken, 82'sinde (%57.7) enfeksiyon varlığı klinik (57 hasta, %40.1) ve mikrobiyolojik (25 hasta, %17.6) olarak tanımlanabildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Febril nötropenik atakların enfeksiyon tipine göre dağılımı

Enfeksiyon Tipi	n	%
Nedeni tanımlanmamış (FUO)	60	42.3
Klinik olarak tanımlanmış	57	40.1
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış	25	17.6

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlarda toplam 57 atağın 23'ünde (%40) üst solunum yolu enfeksiyonu, 12'sinde (%21) gastroenterit, 10'unda (%17) alt solunum yolu enfeksiyonu saptandı, diğer enfeksiyonlar sıklık sırasına göre Tablo 4.9'da gösterildi. Üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu olan 25 hastadan alınan nazofaringeal sürüntü örneklerinin 12'sinde (%48) herhangi bir etken saptanamazken, 9 (%36) hastada human rhinovirus, iki (%8) hastada metapnömovirus, bir hastada influenza, bir hastada bocavirus izole edildi.

Tablo 4.9. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonların ataklara göre dağılımı

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon tipleri	n	%
Üst solunum yolu enfeksiyonu	23	40
Gastroenterit	12	21
Alt solunum yolu enfeksiyonu	10	17
Sepsis	5	8
İdrar yolu enfeksiyonu	4	7
Tifilit	2	3.5
Menenjit	1	1

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış 25 atağın 9'unda (%36) hem kan hem kateter kültüründe, 8'inde (%32) yalnızca kateter kültüründe, 4'ünde (%16) yalnızca idrar kültüründe, ikisinde (%8) yalnızca kan kültüründe, ikisinde (%8) hem kan hem idrar kültüründe üreme mevcuttu. Ataklarda en çok kateter kültüründe üreme (17 atak) saptandı. Kan ve kateter kültür üremelerinde en sık MRSE üremesi mevcuttu (Tablo 4.10). İdrar kültüründe üreme olan atakların 4'ünde *Escherichia coli*, ikisinde *Candida albicans* üremesi saptandı.

Tablo 4.10. Kan ve kateter kültür üremelerinin ataklara göre dağılımı

	Kan kültürü (n)	Kateter kültürü (n)
Metisiline Dirençli <i>S.Aureus</i>	1	3
Metisiline Dirençli <i>S.Epidermidis</i>	4	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1
<i>Escherichia coli</i>	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1
<i>Enterococcus faecium</i>	0	3
<i>Acinetobacter pittii</i>	1	0
<i>Hesbaspirillum aquaticum</i>	1	0
<i>Klebsiella oxycota</i>	1	1
<i>Candida kefyr</i>	0	2

Port kateter ilişkili enfeksiyonu olan 17 atağın 8'inde (%47) sistemik antibiyotik tedavisiyle birlikte antibiyotik kilit tedavisi yapıldı. Bunlar etken mikroorganizmaya göre Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Antibiyotik kilit tedavisi uygulanan 5 hastada kontrol kateter kültüründe üreme saptanmadığı için kateter çıkarılmasına gerek kalmadı. Tedaviye rağmen klinik bulguları düzelmeyen ve üremenin tekrarlaması nedeniyle port kateteri çıkarılan 3 hastanın birinde kan ve kateterde *Enterococcus faecalis* (vankomisin dirençli), ikincisinde kan ve kateterde MRSE ve son hastada yalnızca kateterde *Enterococcus faecalis* (vankomisin duyarlı) üremesi saptandı. Kateter kültüründe *Candida keyfr* üremesi olup kateter çıkarılması planlanan bir hasta genel durum kötülüğü, sepsis ve şok bulguları nedeniyle opere edilemedi; sepsis, ilerleyici ve tedaviye dirençli tümörü nedeniyle kaybedildi.

Tablo 4.11. Antibiyotik kilit tedavisi yapılan ataklarda kültürde üreyen mikroorganizma

Kültürde üreyen mikroorganizma	n
MRSE	4
MRSA	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (vankomisin dirençli)	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (vankomisin duyarlı)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1

4.3.1. Enfeksiyon Tipi ile Taburculuk Zamanı Arasındaki İlişki

Febril nötropeni ataklarında enfeksiyon tipine göre taburculuk zamanına bakıldığında mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonu olan grubun en geç taburcu edildiği (ortanca 12 gün) saptandı. Ataklarda kan kültüründe üreme olan hastalar ortanca 12 günde, kateter kültüründe üreme olan hastalar ise ortanca 13 günde taburcu edildi. Kültürde üreme olan hastaların yatış süresi daha uzundu ($p<0.001$). İdrar kültüründe üreme olup olmamasının ise taburculuk zamanını etkilemediği gösterildi. Yatış süresi en kısa olan hastalar klinik ve mikrobiyolojik enfeksiyon odağı olmayan hastalardı ($p<0.001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Enfeksiyon tipi ve kültür üremelerine göre taburculuk zamanı

	Ortanca (aralık)	p
Enfeksiyon tipi		
FUO	5 (3-12)	
Klinik olarak tanımlanmış	7 (3-25)	
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış	12 (5-21)	<0.001
Kan kültüründe üreme		
Yok	6 (3-25)	
Var	12 (7-21)	<0.001
Kateter kültüründe üreme		
Yok	6 (3-25)	
Var	13 (7-20)	<0.001
İdrar kültüründe üreme		
Yok	7 (3-25)	
Var	8 (3-14)	0.877

4.4. ATAKLARDA LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Febril nötropenik ataklarda beyaz küre sayısı ortalanca 500 /mm³, ANS ise ortalanca 50 /mm³ saptandı, diğer parametreler Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Ataklarda hematolojik parametreler ve akut faz reaktanlarının dağılımı

Parametre	Ortanca (aralık)
Hb (gr/dl)	8.8 (6.3-13.5)
WBC (/mm ³)	500 (0-6.000)
ANS (/mm ³)	50 (0-900)
AMS (/mm ³)	0 (0-1.500)
Trombosit (/mm ³)	69.500 (3.000-623.000)
CRP (mg/dl)	4.05 (0.2-46.6)
ESH (mm/saat)	22 (2-96)

Yüksek riskli nötropenik ateş kriterleri arasında değerlendirilen hemoglobin 7 gr/dl'nin altında olduğu atak sayısı 14 (tüm atakların %10), ANS'nin 100 hücre/mm³'ün altında olduğu atak sayısı 102 (%71.8'i), AMS'nin 100 hücre/mm³'ün altında olduğu atak sayısı 100 (%70.4) ve trombosit sayısının 50.000 /mm³'ün altında olduğu atak sayısı 61 (%43) idi.

4.4.1. Laboratuvar Parametreleri ile Taburculuk Zamanı Arasındaki İlişki

Hastaların febril nötropeni ataklarında başvuru anında bakılan tetkikleri ile taburculuk zamanı arasında ilişki incelendiğinde AMS $\leq$ 100 /mm³ ve trombosit $\leq$ 50.000 / μ l olması hastanede yatış süresini uzattığı görüldü (p<0.001 ve p=0.046) (Tablo 4.14). Ancak hemoglobin $\leq$ 7gr/dl ve ağır nötropeni (ANS $\leq$ 100/mm³) olması ile taburculuk zamanı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.12 ve p=0.65).

Tablo 4.14. Febril nötropeni ataklarında başlangıç laboratuvar parametrelerinin taburculuk zamanına etkisi

	Ortanca (aralık) (gün)	<i>p</i>
Hemoglobin (gr/dl)		
≤7	9 (4-25)	0.120
>7	7 (3-21)	
ANS (/mm ³)		
≤100	7 (3-21)	0.655
>100	7 (3-25)	
AMS (/mm ³)		
≤100	7 (3-25)	<0.001
>100	5 (3-16)	
Trombosit (/mm ³)		
≤50.000	7 (4-25)	0.046
>50.000	6 (3-17)	

Febril nötropeni atağında başvuru anında bakılan hematolojik parametreler ve akut faz reaktanları lineer analizde incelendiğinde ise hemoglobin, lökosit sayısı, AMS, trombosit sayısı düşüklüğü ve CRP yüksekliği olan hastalarda yatış süresinin uzadığı saptandı. Başvuru ANS ve sedimentasyon düzeyinin ise taburculuk süresine etki etmediği gösterildi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Ataklardaki laboratuvar parametreleri ve taburculuk zamanı

	OR	<i>p</i>
Hemoglobin	-0.223	0.008
Lökosit sayısı	-0.32	<0.001
ANS	-0.018	0.835
AMS	-0.371	<0.001
Trombosit	-0.211	0.012
Sedimentasyon	0.018	0.831
CRP	0.191	0.024

4.5. GÜVENLİ TABURCULUK ZAMANINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Hastaların taburculuk kararını etkileyen en önemli faktörlerden biri ateşli izlendiği süre oldu. Ateşi uzun süren hastaların taburculuk zamanının geç olduğu, hastanede kalışın uzadığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Lenfoma tanısı, başvuru anında ateşin $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olması, genel durumu kötülüğü, hipotansiyon, kapiller dolum zaman uzunluğu ve ciddi enfeksiyon varlığında hastaların ateşli izlem süresinin daha uzun olduğu saptandı. Başvuru anında derin nötropeni ve $\text{AMS} \leq 100 /\text{mm}^3$ olan hastalarda da ateşli izlem süresi uzundu ($p=0.032$, $p<0.001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların taburculuk öncesi ateşli izlendiği gün sayısını etkileyen faktörler

	Ortanca (aralık)	<i>p</i>
Onkolojik tanı		
Lenfoma	2 (1-16)	0.049
Solid tümörler	2 (1-5)	
Ateş		
$<39^{\circ}\text{C}$	1 (1-16)	<0.001
$\geq 39^{\circ}\text{C}$	2 (1-9)	
Genel durum		
İyi	1 (1-9)	<0.001
Kötü	2 (1-16)	
Hipotansiyon		
Yok	2 (1-9)	<0.001
Var	2 (1-16)	
Kapiller dolum zamanı		
Normal	2 (1-9)	<0.001
Uzun	2 (1-16)	
Ciddi enfeksiyon bulguları		
Yok	1 (1-9)	<0.001
Var	2 (1-16)	
Nötropeni derinliği		
$\text{ANS} > 100 /\text{mm}^3$	1 (1-5)	0.032
$\text{ANS} \leq 100 /\text{mm}^3$	2 (1-16)	
AMS		
$\text{AMS} > 100 /\text{mm}^3$	1 (1-9)	<0.001
$\text{AMS} \leq 100 /\text{mm}^3$	2 (1-16)	

Febril nötropeni ataklarında mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonu olan hastalarda ateşli izlem süresi, gösterilebilen enfeksiyon etkeni olmayan hastalara göre daha uzun saptandı ($p<0.001$). Kan ve/veya kateter kültüründe üremesi olan hastaların izleminde ateş daha uzun sürdü (Tablo 4.17). Kültür üremesi olan hastaların antibiyotik tedavi sonrasında taburculuk öncesi kontrol bakılan kan ve/veya kateter kültürlerinde herhangi bir üreme saptanmadı.

Tablo 4.17. Kültür üremelerine göre hastaların ateşli izlem süresi (gün)

	Ortanca (aralık)	<i>p</i>
Kan kültüründe üreme		
Yok	2 (1-9)	0.001
Var	2 (1-16)	
Kateter kültüründe üreme		
Yok	1 (1-16)	0.002
Var	2 (1-6)	

Çalışmamızda taburculuk süresini etkileyen bir diğer faktör ise nötropeni süresiydi. Nötropeni süresi uzayan hastalarda ateşli izlem ve yatış süresi uzun saptandı ($p<0.001$). Benzer şekilde AMS'nin de önemli olduğu gösterildi. Nötropeni ($ANS<500/mm^3$) devam etse de ANS ve AMS hızlı yükselen hastalarda taburculuk süresi kısa saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Ataklardaki nötropeni süresiyle ateşli izlem ve taburculuk zaman arasındaki ilişkinin sayısal olarak istatistiksel analizi

	Taburculuk zamanı		Ateşli izlem	
	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>
ANS yükselme süresi	0.456	<0.001	0.334	<0.001
Nötropeni süresi (ANS < 500 /mm ³)	0.512	<0.001	0.386	<0.001
AMS yükselme süresi	0.462	<0.001	0.327	<0.001
AMS < 500 /mm ³	0.578	<0.001	0.454	<0.001

4.5.1. Tek Değişkenli Regresyon Analizi

Febril nötropenik hastaların tek değişkenli regresyon analizinde yatış süresi uzunluğu ile en kuvvetli ilişkisi olan klinik özelliklerin başvuru anında ateşin 39°C ve üstü olması, genel durum kötülüğü, hipotansiyon, kapiller dolum zaman uzunluğu, ciddi enfeksiyon varlığı ve uzamış ateş süresi iken; laboratuvar ve mikrobiyolojik özelliklerin ise uzamış nötropeni süresi, kan ve/veya kateter kültürde üreme olduğu görüldü ($p<0.001$). Lenfoma, komorbid durumun eşlik etmesi, kateter varlığı, kemoterapi bitiminden sonra geçen sürenin kısa olması da yatış süresinin uzamasıyla ilişkili bulundu (Tablo 4.19). Febril nötropenik ataklarının başlangıcında bakılan Hb, lökosit sayısı, ANS, ESH ve CRP değerleriyle taburculuk zamanı ilişkili görünse de tek değişkenli regresyon analizinde ilişki saptanmadı. Ancak $\text{AMS} \leq 100 \text{ hücre/mm}^3$ ve trombosit $\leq 50.000 /\text{mm}^3$ olan hastalarda yatış süresi uzun saptandı ($p=0.07$, $p=0.04$).

Tablo 4.19. Taburculuk zamanını etkileyen değişkenlerin tekli regresyon analizi

Değişkenler	RR	%95 GA	p
Lenfoma	2	0.4-3.7	0.017
Komorbid durum	2.1	0.5-3.8	0.013
Kateter varlığı	1.8	0.5-3.2	0.012
Kemoterapi bitiminden sonra geçen süre	-0.4	-0.6-(-0.2)	<0.001
Ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$	2.5	1.2-4	<0.001
Genel durum kötülüğü	6.5	5.3-7.8	<0.001
Hipotansiyon	5.7	3.8-7.7	<0.001
Kapiller dolum zaman uzunluğu ($>2\text{sn}$)	5.7	3.8-7.7	<0.001
Ciddi enfeksiyon varlığı	6.2	5.1-7.4	<0.001
$\text{AMS} \leq 100 \text{ hücre/mm}^3$	0.9	0.7-1.2	0.001
Trombosit $\leq 50.000 /\text{mm}^3$	-1.4	-2.8-(-0.1)	0.04
Kan kültüründe üreme	5.7	3.6-7.9	<0.001
Kateter kültüründe üreme	5	2.9-7.2	<0.001
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	1.5	0.8-2.2	<0.001
Uzamış nötropeni ($>7\text{gün}$)	1.1	0.8-1.4	<0.001
Uzamış ateş süresi	1.5	1.3-1.8	<0.001

4.5.2. Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Çok değişkenli regresyon analizlerde taburculuk zamanının en önemli etkileyen faktörler incelendiğinde ise lenfoma tanısı, hipotansiyon, kateter kültüründe üreme olması, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon varlığı, başvuru anında ateşin ≥ 39 °C olması, ANS yükselme süresinin uzun olması, uzamış ateş süresi istatistiksel anlamlı saptandı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Taburculuk zamanını etkileyen değişkenlerin çoklu regresyon analizi

Değişkenler	RR	%95 GA	<i>p</i>
Lenfoma	1.9	0.7-3.2	0.004
Hipotansiyon	2.8	1.1-4.7	0.002
Kateter kültüründe üreme olması	3.7	2.5-5	<0.001
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	0.8	0.3-1.5	0.006
Ateş ≥ 39 °C	1.1	0.1-2.2	0.036
ANS yükselme süresi	0.4	0.1-0.7	0.013
Uzamış ateş süresi	1.1	0.8-1.5	<0.001

5. TARTIŞMA

Kanserli çocuklarda tedavi sırasında nötropeniye bağlı ateş sık görülen bir komplikasyondur ve hastaneye yatışın en sık nedenlerinden biridir. Nötropenik ateş nedeniyle hastaneye yatan tüm çocuklara geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin ivedilikle başlanması bu hasta grubunda ölüm oranını önemli ölçüde azaltmıştır (59, 77, 78). Ancak febril nötropenik hastalarda gereksiz toksisiteden kaçınılması, direnç gelişiminin önlenmesi, maliyetin azaltılması, tedavi sırasında hastanın yaşam kalitesinin artırılması, prognozun öngörülebilmesi, antibiyotik ve yatış süresinin kısaltılabilmesi için risk grupları tanımlanmıştır. Erişkin hastalar için hazırlanan kılavuzlarda yüksek ve düşük riskli febril nötropenik hastalara göre tedavi algoritmaları oluşturulmuştur (3, 9, 37, 75). Çocuk hasta grubunda risk sınıflandırmaları ve tedavi algoritmaları üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir.

Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda febril nötropeni riski belirlenmesiyle ilişkilendirilen en önemli faktörler kanser tipi, nötropeni süresi, nötropeni derinliği, hastalığın remisyon durumu, kemik iliği tutulumu, tedavi tipi ve komorbidite varlığıdır (7, 40, 41, 47, 49, 59, 79). Bu veriler ışığında güncellenen son pediatrik febril nötropeni kılavuzunda düşük riskli febril nötropenik hastalar yakın izlenebilecek ise ayaktan tedavi verilebileceği veya bu hastaların erken taburcu edilebileceği belirtilmektedir (7, 64). Ayaktan tedavi veya erken taburculuk kararını, hastaneye ulaşımında ve tedaviye uyumunda oldukça önemli etkisi olan sosyoekonomik düzey etkilemektedir. Bu nedenle, risk değerlendirmesi sonucunda düşük riskli gruba dahil edilen hastalarda bile ayaktan takip ancak seçilmiş hastalara uygulanabilmektedir.

Kanserli çocuk hastalarda febril nötropeni tedavisinde risk faktörlerinin belirlenmesinde, hasta ve hastalık ile ilişkili faktörlerin analizinde, lösemi tanısı (40, 47, 48), lenfoma tanısı (47), ilerleyici hastalık (47), kemik iliği tutulumu (40, 47) ve santral venöz kateter varlığı (51) gibi faktörlerin kötü prognoz belirtisi olduğu literatürde bildirilmiştir. Kliniğimizde lösemi takibi ve tedavisi yapılmadığından hastalarımızın büyük bir bölümünü solid tümörler ve lenfomalar oluşturmıştır. Nöroblastom en sık (tüm grubun %19.3'ü) febril nötropenik atak görülen solid tümör

olmuştur. Çocukluk çağı kanserlerinde (<15 yaş) lösemiler dışlandığında vakaların %10.9'unu nöroblastomlar oluşturmaktadır (80). Nöroblastomun genel hasta grubunda tanı sıklığı nispeten daha düşükken, febril nötropenik atak geçiren hastalarda daha sık olarak saptanması ilgi çekici bir veridir. Bu durum nöroblastomlu hastalara daha yoğun kemoterapi rejimleri verilmesine bağlanmıştır (81). Yatış süreleri açısından incelendiğinde, çalışmamızda en uzun süre hastanede yatan hasta grubu lenfoma tanılı hastalar olmuştur. Lenfomalı hastaların yatış sürelerinin de benzer şekilde yoğun kemoterapötik rejimler nedeniyle uzayabildiği bilinmektedir (42, 53, 82). Yine bununla uyumlu olarak prospektif yapılan bir kohort çalışmasında hematolojik malignitesi olan hastaların solid tümörlü hastalara göre ciddi enfeksiyon açısından daha yüksek risk altında olduğu ve yoğun bakım ihtiyacının fazla olduğu, bunun da yoğun kemoterapiyle ilişkili olabileceği söylenmektedir (79). Daha evvel yayınlanmış bu verilerin ışığında hastanın aldığı kemoterapötik rejimin, hastalık prognozunda ve febril nötropenin ortaya çıkışında rol oynayacağı düşünülebilir. Fakat, çalışma grubumuzda alınan kemoterapi rejimi ile febril nötropeni prognozu ve taburculuk süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışma grubunda hasta sayısının az oluşu, bu gruba verilen myelosüpresif ajanların febril nötropeni risk grubuna ve taburculuk süresine etkisinin gösterilmesine engel olmuş olabilir.

Ammann ve ark.'nın yaptığı çalışmada kanserli febril nötropenik çocuk hastalarda kemik iliği tutulumunun ciddi enfeksiyon riskini arttırdığı belirtilmektedir (49). Bizim çalışmamızda da kemik iliği tutulumu olan hastalar daha yüksek riskli olarak değerlendirilmiş, bu hastaların tedavi sürelerinin de diğer hastalardan daha uzun olduğu, daha geç taburcu oldukları dikkat çekmiştir. Kemik iliği tutulumunun myelosupresyona neden olabileceği ve myelosupresyon süresini uzatabileceği düşünülebilir. *Alexander* ve ark.'nın çalışmasında kemik iliği relapsı, ilerleyici hastalık varlığı, komorbid durum febril nötropenik hastalarda ciddi medikal komplikasyonların gelişmesinde riski artıran faktörlerden olmuştur (47). Tekrarlayan/dirençli hastalık varlığında kemoterapi süresinin uzamasının da benzer şekilde myelosupresif etki yapacağı açıktır. Ancak çalışmamızda muhtemelen remisyonda hasta sayısının çoğunlukta (%80.7) olması nedeniyle hastane yatış süresi açısından tekrarlayan/dirençli hastalığı olanlara göre anlamlı bir fark saptanamamıştır. Köse ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada remisyonda hastalığı olmayan febril

nötropenik hastaların prognozunun daha kötü olduğu ve bu hastaların yüksek riskli grupta değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır (83). Bunun yanı sıra komorbid durumu olan hastalarda febril nötropenik ataklarda yatış süresinin uzun saptanması literatürdeki benzer çalışma sonuçlarını desteklemektedir (3, 44).

Literatür verilerine göre hastanede yatmakta iken febril nötropenik olan erişkin hastalarda nozokomiyal ve kateter ilişkili enfeksiyon riski daha fazla olup dirençli mikroorganizmaya bağlı enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir ve bu durum hastaların tedavi ve yatış süresini uzatmaktadır. NCCN kılavuzunda da hastanede yatmakta iken nötropenik ateş geliştiren hastaların yüksek riskli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (45, 84). Fakat pediatrik febril nötropeni kılavuzunda tanı anında semptomların hastanede veya hastane dışında gelişmesinin enfeksiyon riski ve taburculuk zamanına etkisi yönünden bir veri bulunmamaktadır. Çalışma grubumuzda hastane yatışı döneminde febril nötropeni gelişen hastaların, hastane dışında febril nötropeni gelişenlere göre daha uzun süreli antibiyotik tedavisi aldığı ve geç taburcu edildiği gösterilmiştir. Çocuk hasta grubunda da hastanede yatmaktayken febril nötropeni geliştiğinde yüksek riskli grupta değerlendirilerek tedavi planlarının yapılması ve erken taburculuk planlanmamasının uygun olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Hastaların febril nötropeni ataklarında başvuru anında fizik muayene bulguları da tedavi zamanı ve hastanın seyrini öngörebilmeyi sağlamaktadır. Çalışmamızda febril nötropeni tanı anında ateşi $\geq 39^{\circ}\text{C}$, genel durumu kötü, hipotansif, kapiller dolum zamanı uzun ve ciddi enfeksiyon bulgusu olan hastaların febril nötropeni ataklarında ateşin tanı anından itibaren daha dirençli ve uzun seyrettiği, antibiyotik verilme sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Hasta muayene bulgularının prognozla ilişkisine dair literatür verileri incelendiğinde, hastaların genel görünümünün iyi ve vital bulguların stabil olmasının ciddi enfeksiyon olmadığının iyi bir göstergesi olmasının yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu, ateşin $>38,5^{\circ}\text{C}$ olması, kapiller dolum zamanı uzunluğu ve takipnenin ağır enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. Fizik muayene bulgularının ağırlığı ve genel durum bozukluğu sadece çalışmamıza konu edilen febril nötropenik hastalarda değil, tüm hasta gruplarında hastalık ciddiyetini gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır (42, 85).

Çalışmamızda ateş (≥ 39 °C), genel durum bozukluğu, kapiller dolum zamanının uzaması ve hipotansiyon gibi semptomların varlığı daha uzun tedavi süresi ve taburculukta gecikmeye neden olmuştur. Bu noktada önemli olan, hangi muayene bulgularının diğerlerine göre daha yüksek prediktif değere sahip olduğunu belirlemektir. Ateş (≥ 39 °C), uzamış ateş ve hipotansiyon varlığı hem tekli hem de çoklu regresyon analizinde yatış süresi üzerinde etkili iken, uzamış kapiller dolum ve genel durum bozukluğu gibi faktörler çoklu regresyon analizinde anlamlı düzeye erişememiştir. Çalışmamız verilerine göre fizik muayenede ateş (≥ 39 °C), uzamış ateş ve hipotansiyon yatış süresini öngörmeye daha kıymetli bulgular olarak göze çarpmaktadır. Bu hastalar gereğinden erken taburcu edilmemelidir.

Febril nötropenili hasta başvurularında fizik muayeneyi takiben yapılan laboratuvar tetkikleri de hasta değerlendirmesinde önemli yer tutmaktadır. Tam kan sayımı, enfeksiyon belirteçleri ve kültürler rutin laboratuvar tetkikleridir. Bu laboratuvar tetkiklerinin de prediktif değerinin saptanması gerek mevcut çalışmaların, gerekse çalışmamızın ayrı bir boyutunu oluşturmaktadır (39, 54). Bu parametreler içerisinde ilk göze çarpan febril nötropeni tanısının konmasında da yeri olan nötrofil sayısıdır. Çalışmamızda febril nötropenik atakların büyük bir kısmında (%71) hastaların ağır nötropenisi ($ANS \leq 100 /\text{mm}^3$) mevcuttu. Literatüre bakıldığında çalışmamıza benzer şekilde $ANS < 1000 /\text{mm}^3$ olan hastalarda nötropenik ateş gelişme riskinin arttığı, $ANS < 500$ hücre/ mm^3 ve $ANS < 100 /\text{mm}^3$ olanlarda ise bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu hastaların en az yarısında (%50-80) febril nötropeni gelişme riski olduğu bilinmektedir (39, 86). Ancak çalışmamızda nötropeni derinliğinin hastanın antibiyotik alma ve taburculuk süresine olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ANS için bir eşik değeri (*cut-off*) saptanmamasına karşın $ANS \leq 100 /\text{mm}^3$ olan febril nötropenik hastalarda hastane yatışının belirgin uzun olduğu dikkat çekmiştir. Trombosit sayısının $\leq 50.000/\text{mm}^3$ olması da hastanede yatışın uzamasında etkili olan diğer bir laboratuvar parametresidir. Amman ve ark. da çalışmamıza benzer şekilde trombosit sayısının $50.000/\text{mm}^3$ 'ten düşük, AMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'den düşük olmasını febril nötropenik hastalarda ciddi enfeksiyon riski ile ilişkilendirilen laboratuvar parametreleri olarak saptamıştır (49). Rackoff ve ark.'nın çalışmasında ise AMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'den yüksek olması düşük bakteriyemi riski ile ilişkilendirilmiştir (50). Ülkemizde yapılan bir

çalışmada da AMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'den düşük olması, nötropeni süresinin uzaması klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyon ile ilişkili bulunmuştur (87). Derin nötropenisi olan hastalarda taburculuk zamanına etki saptanmamasına karşın $\text{AMS} \leq 100 /\text{mm}^3$ ve trombosit $\leq 50.000/\text{mm}^3$ ile başvuran hastaların yüksek riskli grupta değerlendirilmesi ve buna göre tedavi yaklaşımı yapıp erken taburcu edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Hb ve CRP değerleri için eşik değer bulunamamasına karşın Hb düşüklüğü ve CRP yüksekliği olan hastaların daha geç taburcu edildiği gösterilmiştir. Hb değeri için eşik değer saptanabilen bir çalışma *Rontinelli* ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada Hb düzeyinin 7 gr/dl 'den küçük olması, ciddi enfeksiyon komplikasyonları açısından yüksek risk faktörü olarak saptanmıştır (51). *Ammann* ve ark.'nın çalışmasında ise CRP'nin 90 mg/L 'den yüksek olması ciddi enfeksiyon riskini arttırmıştır (40). Prospektif yapılan başka bir çalışmada da febril nötropenik çocuklarda CRP'nin 90 mg/L 'den yüksek, trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ 'ten düşük ve albüminin $2,5 \text{ gr/dl}$ 'den düşük olması komplikasyon ve mortalite için yüksek riskli kabul edilmiştir (88). Çalışmamızda CRP için eşik değer verilemese de febril nötropenik çocuklarda başvuru anında CRP yüksekliği enfeksiyon ciddiyetini ve taburculuk zamanını öngörebilmeyi gösteren laboratuvar belirteci olarak kullanılabilir. *Seçmeer* ve ark.'nın kendi merkezimizde yaptığı prospektif bir çalışmada ise febril nötropenik çocuk hastalarda PCT'nin CRP'ye göre hem enfeksiyonun şiddetini hem de ateşin süresini tahmin etmede daha yararlı bir inflamasyon parametresi olduğu gösterilmiştir (89). Ancak çalışmamızda febril nötropenik hastalarda PCT düzeyi bakılmadığı için PCT'nin taburculuğa olan etkisi gösterilememiştir. Febril nötropenik hastalarda prognozu ve taburculuk süresini inceleyen çalışmaların doğası incelendiğinde, aynı hastada birden fazla laboratuvar parametresinin ve klinik bulgunun olası prognoza etkisinin incelendiği çalışmalar olması; tekil parametrelerinin etki düzeyinin ve etki eşiğinin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Literatürdeki çalışmaların sadece belirli verilere eşik değer atayabilmesinin bu duruma bağlı olabileceği düşünülebilir.

Kanserli febril nötropenik çocuklarda taburculuk kararında nötropenik olarak geçirilen süre oldukça önem arz etmektedir. Çalışma grubumuzun nötropeni süreleri

ve taburculuk zamanı ilişkisi incelendiğinde nötropeni süresi kısa hastaların erken taburcu edildiği ve hastane yatış sürelerinin kısa olduğu görülmektedir. *Delebarre* ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada uzamış nötropeni süresinin ağır enfeksiyonu öngörmede en önemli parametre olduğu belirtilmektedir (42). Ancak febril nötropenik çocuk hastalarda taburculuk kararında standart nötrofil değeri yoktur; kılavuzlarda en az ≥ 72 saat boyunca intravenöz antibiyotik tedavisi almış, ≥ 24 saat boyunca ateşsiz izlenen enfeksiyon kaynağı bulunamayan düşük riskli hastaların nötropeni devam etse de yakın takip sağlanabiliyorsa taburcu edilebileceği önerisi vardır (7). Çalışmamızda kemik iliği iyileşme belirtileri olan ANS veya AMS'de erken dönemde yükselme görülen hastaların hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Sekiz febril nötropenik atakta hastalar en az üç gün antibiyotik tedavisi alıp, izlemlerinde ortanca iki gün ateşsiz izledikten sonra ANS $< 500 /\text{mm}^3$ olmasına rağmen yükselme seyrinde olduğu için taburcu edilmiş olup, yalnızca bir hasta tekrarlayan ateş nedeniyle hastaneye başvurmuştur. Bu hastanın da tekrar yatırıldığında enfeksiyonu başarıyla tedavi edilmiştir. Retrospektif yapılan bir çalışmada 56 hastanın 84 febril nötropeni atağı, nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak değerlendirilip hastalar en az 24 saat ateşsiz izlem ve 72 saat intravenöz antibiyoterapi sonunda ANS'den bağımsız olarak taburcu edilmiştir. Hastaların hiçbirinde tekrar hastaneye yatış, ölüm ve majör komplikasyon görülmemiştir (67). Buna benzer olarak literatürde yapılan diğer bir çalışmada 83 düşük riskli febril nötropeni atağından 37'si 48 saat iv antibiyotik tedavi aldıktan sonra kemik iliği iyileşmesine bakılmaksızın oral antibiyotikle erken taburcu edilip, yalnızca biri ateş tekrarıyla başvurmuştur. Hastaların taburculuk sonrası izlemi için ebeveynlerden her gün ateş, klinik durum, oral antibiyotik uyumu hakkında telefon görüşmesi yapılmış, sorunlu bir durumda hastaneye en geç iki saat içinde intikal etmeleri sağlanmıştır (75). Bu yüzden erken taburculuk planı yapılabilmesi için ebeveynle iyi bir diyalog halinde olunması ve hastaların kısa zamanda hastaneye başvurabilecek konumda olması gerekmektedir. Bu koşulların sağlanamadığı düşük riskli febril nötropenik hastalarda erken taburculuk uygulamasının yapılması bizce henüz mümkün değildir.

Febril nötropenik hastalarda nötrofil fonksiyonlarındaki azalma ve mukozal bariyerlerin bozulmasıyla gelişen enfeksiyonlar farklı kategorilerle sınıflandırılmaktadır. Hastaların çoğunda ateşin odağı bulunamamaktadır. Klinik

olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, febril nötropenik atakların %20-30'unda görülmektedir, tüm hastaların ise sadece %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken tanımlanabilmektedir (3, 11, 55). Bizim çalışmamızda atakların çoğunda ateşin nedeni saptanamazken %40.1'inde enfeksiyon klinik olarak tanımlanmış olup %17.6'sında kültürde etken üretilenmiştir. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranı literatüre benzer şekilde olmasına karşın klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranının çalışmamızda daha yüksek oranda bulunması dikkat çekici bir veri olmuştur. Bunun da gerek çalışmamızın prospektif tasarımıyla kayıtların güvenilirliğinin yüksek olması gerekse hastaların fizik muayenelerinin ayrıntılı yapılmasıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Literatürde klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar sıklıkla üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, oral mukozit ve yumuşak doku enfeksiyonudur (87, 90). Çalışmamızda febril nötropeni ataklarında sıklık sırasına göre benzer şekilde en sık ÜSYE ardından gastroenterit görülmüştür. Mukozal bariyer bozukluğu ilişkili oral mukozit ve anal ülserasyon da febril nötropeni hastalarında sıklıkla görülmektedir. NCCN kılavuzunda belirtildiği gibi çalışmamızda da mukozit derecesi arttıkça (2-4. derece) riskin yükseldiği ve hastaların geç taburcu edildiği saptanmıştır (22).

Santral venöz kateter varlığının enfeksiyon riskini, morbiditeyi ve hastanede kalış süresini artırdığı birden fazla çalışmada gösterilmiştir (91-93). Çalışmamızda enfeksiyon kategorilerine göre hastaların taburculuk süresi de farklılık göstermiştir. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonu olan hastaların hastanede yatış süresi klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonu olan veya ateş odağı tespit edilemeyen hastalara göre daha uzun saptanmıştır. Etkenler arasında da IDSA kılavuzuna benzer şekilde gram pozitif patojenlerden koagülaz negatif *Staphylococcus* ve *Staphylococcus aureus* (metisilin dirençli); gram negatif patojenlerden de *Eschericia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* daha sık saptanmıştır. 2011 yılında kliniğimizde yapılan prospektif bir çalışmada da kan ve kateter kültüründe en sık koagülaz negatif *Staphylococcus* üremesi saptanmıştır (94). Literatürdeki çalışmalarda da gösterildiği gibi son yıllarda lümen içi venöz kateter kullanımının artmasıyla cilt florasından bulaşan gram pozitif patojenlerin daha sık olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir (95, 96). Bakteriyemi dışında kemoterapi tedavisi altında febril nötropeni atağı geçiren çocuk hastalarda viral etkenlerin de üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu ve morbidite ve

mortaliteyi etkilediği bilinmektedir. Kanserli febril nötropenik çocukların nazofaringeal sürüntülerinde çoğunlukla *human rhinovirus*, influenza, RSV ve *metapneumovirüs* saptandığı gösterilmiştir (97, 98). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde sıklıkla *human rhinovirus* saptandığı görülmüştür. Febril nötropenik hastaların takibinde bakteriyel etkenler kadar viral etkenlerin de önemi mevcuttur. Solunum yolu enfeksiyonuna yönelik semptom varlığında erken zamanda solunum yolu virüslerinin araştırılması hastanın klinik iyileşmesine fayda sağlayabilir.

Ampirik tedaviden sonra antibiyotik değişikliğinin, hastaların klinik belirti ve bulguları veya mikrobiyolojik sonuçlara göre yapılması kılavuzlarda önerilmektedir (3, 6, 7). Bizim çalışmamızda 72 saat sonunda %57 hastada herhangi bir antibiyotik değişikliği gerekmemiştir, bu grup hastalar 5. günde taburcu edilmiştir. Geri kalan hastalarda (% 43) kılavuzlara uygun olarak antibiyotik modifikasyonu yapılmıştır. Tedavi değişikliği yapılan hastalar tedaviye monoterapiyle devam edilenlere göre daha geç taburcu edilmiştir. Araştırmacılar ateşi dirençli seyreden ve buna bağlı tedavi modifikasyonu yapılan hastaları yüksek riskli nötropenik ateş grubunda değerlendirmektedir (42, 47). Ampirik tedaviye hastaların yanıtı genellikle 48-72. saat sonunda değerlendirilmektedir. Gerek olası toksisite, gerek gelişebilecek antibiyotik direnci göz önüne alındığında akılcı antibiyotik kullanımı bu antibiyotik kullanım şemasını işaret etmektedir. Ateşi dirençli olan hastalarda dirençli mikroorganizma üremesi veya fungal enfeksiyon düşünülmektedir, bu yüzden ampirik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda enfeksiyon etkenine etkili antibiyoterapiye başlama süresi de uzadığından, taburculuk süresinin uzaması doğaldır.

Bizim çalışmamızda febril nötropenik hastaların hastane maliyetleri analiz edilmemiştir. *Mueller ve ark.*'nin yaptığı bir çalışmada febril nötropeni hastalarının % 40'ının hastanede yatış süresinin kısa olduğu ve ciddi enfeksiyonların nadir olduğu gösterilmiştir (99). Bu yüzden finansal yükün azaltılması için düşük riskli febril nötropenik hastaların erken taburcu edilmesi konusunda çeşitli çalışmalar vardır (75, 78). Fakat, literatürde de vurgulandığı gibi, her pediatrik onkoloji merkezinde risk sınıflandırma puanlarının o merkeze özel olarak değerlendirilmesi gerekir (6, 75). Her bir bölgedeki hastaların sosyoekonomik düzeyleri ve ulaşım olanakları, sosyal güvenlik sisteminin sunduğu imkanlar ve kısıtlılıklar birbirinden farklılık

göstermektedir. Değerlendirmemize göre bu değişkenlerin her birisi de erken taburculuk kararı üzerinde etkili olmaktadır. Çalışmamızda pediatrik febril nötropeni kılavuzuna uygun olarak düşük riskli febril nötropenik hasta grubunda hastanın nötropeniden çıkmasını beklemeden erken taburculuk planlanabileceği düşünülse de toplam 142 atağın yalnızca 8'inde uygulanabilmesinin en önemli nedeninin hasta popülasyonunun büyük bir kısmının (%60.2) taşradan gelmesine ve sosyoekonomik düzeylerinin düşük olmasına bağlı olduğu kararına varılmıştır.

Literatürde çocuklarda yapılan birçok çalışma retrospektif hasta serilerinden yola çıkılarak hazırlandığı için, çalışılan bulgular da o klinikte rutin olarak değerlendirilen bulgular olup, tüm literatürü kapsayıcı nitelik taşımamaktadır. Çalışmaların retrospektif doğasına uygun olarak; hasta muayenesinde değerlendirilen fakat not edilmeyen bulgular, hafıza faktörünün yanıltıcılığı ile birleşince, yapılmış olan birçok çalışmanın yalnız laboratuvar değerlerinin analiz edilmesi haline indirgenmesine neden olmuştur. Çalışmamızın prospektif tasarımı en güçlü yönlerinden biridir. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranının literatürden yüksek olması hem prospektif kurgunun hem de titiz değerlendirmenin sonucu olabilir. Çalışmamızın kısıtlı olduğu taraflar tek merkezli bir çalışma oluşu ve hasta sayısının azlığı olarak görülebilir.

Sonuç olarak, febril nötropenik ataklarda mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon varlığı, uzamış ateş ve nötropeni, başvuruda ateşin $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olması, hipotansiyon, lenfoma tanısı hastaların tedavi süresini belirlemede ve taburculuk zamanını öngörmeye en kıymetli bulgulardır. Hastanede yatışın uzamasında $\text{AMS} \leq 100$ hücre/ mm^3 ve trombosit ≤ 50.000 / mm^3 olmasının, komorbid durum ve kateter varlığının, kemik iliği tutulumunun, genel durum kötülüğünün de önemli faktörler olduğu görülmüştür. Bu faktörlerin, kanserli çocuklarda febril nötropeni riskinin belirlenmesinde ve tedavi zamanını öngörmeye önemli olduğu düşünülmüştür. Her pediatrik onkoloji merkezi kendi içinde risk skorlaması belirleyebilir, ancak febril nötropenik hastalarda düşük ve yüksek risk grupları için diğer merkezlerle valide edilmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle ülkemizde bu alanda yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Nötropenik çocuk hastalarda ateş saptandığında öncelikli olarak risk sınıflaması yaparak tedavi yaklaşımı yapmak önemlidir, böylelikle hastaların hastanede kalma süresini öngörebilmek mümkün olmaktadır.

Mevcut çalışma verilerine bakıldığında kanserli febril nötropenik çocuklarda lenfoma tanısı, komorbid durum varlığı, santral kateter kullanımı, kemik iliği tutulumu ve hastanede yatarken febril nötropenik atağa girmesi hastaları yüksek riskli grupta değerlendirilmesine ve geç taburculuğuna neden olmuştur. Febril nötropenik atak anında ateşi 39°C ve üstü olan, genel durumu kötü, hipotansif, kapiller dolum zamanı uzun ve ciddi enfeksiyon bulguları olan hastalarda taburculuk zamanının erken olamayacağı açıkça gösterilmiştir. İzlemi sırasında ateşi dirençli seyreden, nötropeni süresi uzayan hastalarda hastanede yatışın uzadığı saptanmıştır. Febril nötropenik ataklarda başvuru anında hemoglobin, WBC, AMS ve trombosit sayısı düşüklüğü, CRP yüksekliği olan özellikle de $AMS \leq 100$ hücre/mm³ ve trombosit ≤ 50.000 / μ l olan hastaların yatış süresi uzadığı için laboratuvar parametreleri değerlendirilirken bu grup hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilip taburculuk için acele edilmemelidir. Kültürde üreme varlığı hastaların taburculuğunu önemli oranda geciktirdiği için özellikle mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonu olan grupta yatış süresinin uzayacağı öngörülmelidir. Kanserli çocuklarda bu bulgular varlığında febril nötropeni riskinin yüksek değerlendirilmesi gerektiği ve taburculuk zamanının buna göre belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, hastaların başvurusunda öncelikle risk grupları belirlenerek tedavi planı yapılması, buna göre de taburculuğun öngörebilmesi mümkün olmaktadır. Yüksek riskli grubun hastanede yatış süresinin uzamasıyla beraber hastane maliyetlerinin de arttığı ve hasta yaşam kalitesinin düştüğü gözlenmektedir. Bu yüzden düşük riskli hasta grubunu belirlemek de önem taşımaktadır. Düşük riskli hastaların daha erken taburcu edilmesi hastane maliyetlerini azaltmakla birlikte hastanın yaşam kalitesini de belirgin arttırmaktadır. Ülkemizde düşük riskli febril nötropenik hastalarda oral antibiyotik tedavisi ile yakın izlem henüz uygulanmamaktadır. Çalışmamız, febril nötropenik

hastalarda yüksek risk kriterlerini ortaya koyarak, düşük riskli hastaların saptanabilmesini olanaklı kılmaktadır. Bu hastaların ayaktan takibi veya erken taburculuğu durumunda, gerek hastaların yaşam kalitesi artacak, gerekse hastane maliyetleri azalacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Nelson RC, Ivey JR, Eder AF. Delayed presentation of a septic transfusion reaction. *Transfusion*. 2017;57(10):2309-10.
2. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, Greenberg ML, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3922-9.
3. 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;52(4):e56-93.
4. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-6.
5. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2012;345:e5368.
6. Lehnbecher 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;30(35):4427-38.
7. Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al., editors. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update2017: American Society of Clinical Oncology.
8. O'Toole S. Alternatives to mercury thermometers. *Prof Nurse*. 1997;12(11):783-6.
9. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia

in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):794-810.

10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.
11. Grubu FNÇ. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*. 2004;9(1):5-28.
12. Kutluk T. Kanserli çocuklarda enfeksiyon ve nötropenik ateş. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2005;27(1):65-85.
13. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(3):525-44.
14. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2008;29(1):12-23; quiz 4.
15. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
16. Krell D, Jones AL. Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl 1:S23-6.
17. Lakshmaiah KC, Abhayakumar SM, Shetty R, Loknath D, Jayashree RS, Govindbabu K. Management of febrile neutropenia in solid organ malignancies following chemotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):540-3.
18. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):490-4.
19. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1103-10.

20. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1971;284(19):1061-5.
21. 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;13(5):615-21.
22. 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;16(9):1085-8.
23. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, Reksodiputro AH, Ranuhardy D, Tamura K, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26 Suppl 2:S128-32; discussion S33-40.
24. Koskenvuo M, Mottonen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):974-80.
25. Clarke RT, Jenyon T, van Hamel Parsons V, King AJ. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clin Med (Lond)*. 2013;13(2):185-7.
26. Gabay M, Tanzi M. Guideline for the management of febrile neutropenia. *Clin Oncol*. 2010;1:115-22.
27. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care*. 2010;14(1):R15.
28. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25(6):329-34.
29. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(7):2325-9.

30. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010;60(6):409-16.
31. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy.* 2000;46(2):77-85.
32. Waage A, Remick D, Steinshamn S, Deforge L, Lamvik J. Interleukin 8 in serum in granulocytopenic patients with infections. *Br J Haematol.* 1994;86(1):36-40.
33. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med.* 2012;10:6.
34. Hope W, Castagnola E, Groll A, Roilides E, Akova M, Arendrup M, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;18:38-52.
35. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *The Pediatric infectious disease journal.* 2008;27(11):974-80.
36. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(11):1412-45.
37. Marti FM, Cullen MH, Roila F, Group EGW. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:166-9.
38. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90(3):190-9.
39. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* 2000;18(5):1012-9.

40. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2008-14.
41. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(1):53-9.
42. Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(8):e468-74.
43. Badieli Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A, Farhangi H, et al. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(1):e9-e12.
44. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-51.
45. Bate J, Gibson F, Johnson E, Selwood K, Skinner R, Chisholm J. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (NICE Clinical Guideline CG151). *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice.* 2013;98(2):73-5.
46. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. *Eur J Cancer.* 2011;47(6):811-3.
47. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(1):38-42.
48. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O'Ryan M, 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):3415-21.
49. Ammann RA, Hirt A, Luthy 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):436-43.
 50. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):919-24.
 51. 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*. 2006;28(10):665-70.
 52. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2012;7(5):e38300.
 53. Phillips RS, Sung L, Ammann RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016;114(6):623-30.
 54. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(2):77-85.
 55. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):e219-25.
 56. Gülhan B, Kanık Yüksek S, Özkaya Parlakay A, Yaralı N, Özbek NY, Tezer H. Risk Factors for Invasive Bacterial Infection and Mortality in Febrile Neutropenic Children. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg*. 2019;9(1):53-9.
 57. Kara SS, Tezer H, Polat M, YAYLA BCC, DEMİRDAĞ TB, Okur A, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019;49(4):1198-205.

58. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
59. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(1):35-40.
60. Duzova A, Kutluk T, Kanra G, Buyukpamukcu M, Akyuz C, Secmeer G, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr*. 2001;43(2):105-9.
61. Kim PW, Wu YT, Cooper C, Rochester G, Valappil T, Wang Y, et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):381-9.
62. Kutluk T, Kurne O, Akyuz C, Ceyhan M, Kanra G, Buyukpamukcu M, et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(3):284-6.
63. Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Phillips R, Lehrnbecher T, Sung L. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children--a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer*. 2012;20(6):1135-45.
64. Paolino J, Mariani J, Lucas A, Rupon J, Weinstein H, Abrams A, et al. Outcomes of a clinical pathway for primary outpatient management of pediatric patients with low-risk febrile neutropenia. *Pediatric blood & cancer*. 2019:e27679.
65. Sarıbeyoğlu ET, Akçay A. Pediatrik Hematoloji Onkolojide Febril Nötropeni: Tanımlar ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*. 2009;5(1):120-30.
66. Campbell ME, Friedman DL, Dulek DE, Zhao Z, Huang Y, Esbenshade AJ. Safety of discharge for children with cancer and febrile neutropenia off antibiotics using absolute neutrophil count threshold values as a surrogate marker for adequate bone marrow recovery. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3).

67. Lehnbecher T, Stanescu A, Kuhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection*. 2002;30(1):17-21.
68. Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa MM. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(3):191-5.
69. Wacker P, Halperin DS, Wyss M, Humbert J. Early hospital discharge of children with fever and neutropenia: a prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(3):208-11.
70. Santolaya ME, Villarroel M, Avendano LF, Cofre J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):92-7.
71. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):10.
72. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer*. 1996;77(4):791-8.
73. Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer*. 1994;74(1):189-96.
74. Slobbe L, Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2810-7.
75. Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas DO, Solorzano-Santos F, Villasis-Keever MA, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Novales G. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(6):352-7.

76. VEDI A, COHN R. Oral versus intravenous antibiotics in treatment of paediatric febrile neutropenia. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(3):170-8.
77. CAGOL AR, CASTRO JUNIOR CG, MARTINS MC, MACHADO AL, RIBEIRO RC, GREGIANIN LJ, et al. Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):531-5.
78. MUELLER EL, WALKOVICH KJ, MODY R, GEBREMARIAM A, DAVIS MM. Hospital discharges for fever and neutropenia in pediatric cancer patients: United States, 2009. *BMC Cancer*. 2015;15:388.
79. DELEBARRE M, DESSEIN R, LAGREE M, MAZINGUE F, SUDOUR-BONNANGE H, MARTINOT A, et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *J Infect*. 2019.
80. WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, KOHLER B, JEMAL A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103.
81. WHITTLE SB, WILLIAMSON KC, RUSSELL HV. Incidence and risk factors of bacterial and fungal infection during induction chemotherapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34(5):331-42.
82. CASTAGNOLA E, FONTANA V, CAVIGLIA I, CARUSO S, FARACI M, FIOREDDA F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1296-304.
83. KÖSE D, EMİROĞLU M, KÖKSAL Y. High-risk febrile neutropenia and its management in children with solid tumors and lymphoma. *Turkish journal of medical sciences*. 2015;45(3):655-62.
84. NOUÉR SA, NUCCI M, ANAISSIE E. Tackling antibiotic resistance in febrile neutropenia: current challenges with and recommendations for managing infections with resistant Gram-negative organisms. *Expert review of hematology*. 2015;8(5):647-58.
85. VAN DEN BRUEL A, THOMPSON M, BUNTINX F, MANT D. Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. *Bmj*. 2012;345:e6144.

86. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 4:S240-5.
87. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F, Ogunc D, Gultekin M, Yesilipek A, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(3):217-29.
88. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr.* 2018;55(10):859-64.
89. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(2):107-11.
90. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(5):385-92.
91. Charalambous C, Swoboda SM, Dick J, Perl T, Lipsett PA. Risk Factors and Clinical Impact of Central Line Infections in the Surgical Intensive Care Unit. *Archives of Surgery.* 1998;133(11):1241-6.
92. Collignon PJ, Sepsis ASoICA. Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. *Medical Journal of Australia.* 1994;161(6):374-8.
93. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama.* 1994;271(20):1598-601.
94. Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, Yagci-Kupeli B, Akyuz C, Cengiz B, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(4):299-310.

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;52(9):e162-93.
96. Broadhurst D, Moureau N, Ullman AJ. Management of Central Venous Access Device-Associated Skin Impairment: An Evidence-Based Algorithm. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2017;44(3):211-20.
97. Simon A, Schildgen O, Schuster F. Viral infections in paediatric patients receiving conventional cancer chemotherapy. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):880-9.
98. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Tsao KC. Surveillance of respiratory viral infections among pediatric outpatients in northern Taiwan. *J Clin Virol*. 2004;30(1):81-5.
99. Mueller EL, Croop J, Carroll AE. Fever and neutropenia hospital discharges in children with cancer: A 2012 update. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(1):39-48.

EKLER

Ek-1: Veri Toplama Formu

KANSERLİ ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSK GRUBUNU BELİRLEYEN FAKTÖRLER VE GÜVENLİ TABURCULUK SÜRESİ

Dr. Ceren Üstün
Danışman: Prof. Dr. G. Burça Aydın

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

1. Onkoloji dosya numarası
2. Hastane dosya numarası
3. Hastanın adı
4. Hastanın soyadı
5. Cinsiyet
6. Yaş
7. Geldiği yer
8. Servise yatış tarihi
9. Nötropenik ateş tarihi
10. Onkolojik tanı (solid tümör/lenfoma)
 - 0) Ewing sarkom
 - 1) Osteosarkom
 - 2) Non- hodgkin lenfoma
 - 3) Hodgkin lenfoma
 - 4) Wilms tümörü
 - 5) Nöroblastom
 - 6) Rabdomiyosarkom
 - 7) Santral sinir sistemi tümörleri
 - 8) Hepatoblastom
 - 9) Diğer tümörler(.....)
11. Kemik iliği tutulumu
 - 0) Yok
 - 1) Var
12. Komorbid durumu (açıklama yazılacak)
13. Hastalığın durumu
 - 1) Remisyon
 - 2) Relaps
14. Kemoterapi protokolü
15. Aldığı kemoterapi kür sayısı
16. Son kür sonrası geçen süre
17. Tanı anında G-CSF kullanma durumu
18. Son 1 yılda geçirilen febril nötropenik atak sayısı

19. Santral venöz kateter
 - 0) Yok
 - 1) Port katater
20. Tanı anında ateş düzeyi (°C)
21. Genel durum
 - 0) İyi
 - 1) Kötü
22. Solunum bulguları
 - 0) Yok
 - 1) Takipne
 - 2) Dispne
 - 3) Öksürük
23. Kapiller dolum zamanı
 - 0) ≤2sn
 - 1) >2sn
24. Hipotansiyon/şok
 - 0) Yok
 - 1) Var
25. Lokal enfeksiyon bulguları
 - 0) Yok
 - 1) Port cebi enfeksiyonu
 - 2) Kateter enfeksiyonu
 - 3) Pnömoni
 - 4) İdrar yolu enfeksiyonu
 - 5) Üst solunum yolu enfeksiyonu
 - 6) Tifilit
 - 7) Menenjit
 - 8) Gastroenterit
26. Mukozit
 - 0) Yok
 - 1) Grade 1
 - 2) Grade2
 - 3) Grade3
 - 4) Grade 4
27. Anal ülserasyon
 - 0) Yok
 - 1) Var
28. Hemoglobin
29. Wbc
30. Absolü nötrofil sayısı
31. Absolü monosit sayısı
32. Trombosit sayısı
33. Crp
34. Sedimentasyon
35. Kan kültürü pozitifliği (0. Yok / 1.var)
36. Kan kültüründe üreyen mikroorganizma adı
37. Kateter kültürü pozitifliği (0. Yok / 1.var)
38. Kateter kültüründe üreyen mikroorganizma adı

39. İdrar kültürü pozitifliği (0. Yok / 1.var)
40. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma adı
41. Solunum yolu viral panel sonucu
42. Kateter kilit tedavisi (0.yok / 1. Var)
43. Kateter çıkarılma (0.yok / 1. Var)
44. Tanı sonrası ateş süresi
45. Tanı sonrası absolü nötrofil sayısı yükselme süresi
46. Ans <500 /mm³ olduğu süre
47. Tanı sonrası absolü monosit sayısı yükselme süresi
48. Ams <500 /mm³ olduğu süre
49. Ampirik antibiyotik tedavisi
50. Antibiyotik modifikasyon tarihi
51. Antibiyotik kesim tarihi
52. Taburcu tarihi

